



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BÁRBARA FILIPA FERREIRA QUEIRÓS MONTEIRO DE CARVALHO

***Tuberculose miliar, um desafio diagnóstico em pequenos lactentes –
a propósito de um caso clínico***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
SOFIA ALEXANDRA DE ALMEIDA FERREIRA
ANA CRISTINA DE OLIVEIRA BRETT

MARÇO 2023

TUBERCULOSE MILIAR, UM DESAFIO DIAGNÓSTICO EM PEQUENOS LACTENTES – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

CASO CLÍNICO

TRABALHO FINAL COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO
CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Autor: Bárbara Filipa Ferreira Queirós Monteiro de Carvalho¹

Orientador: Sofia Alexandra de Almeida Ferreira²

Coorientador: Ana Cristina de Oliveira Brett^{2,3}

Afiliação:

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³ Clínica Universitária de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
Portugal

Morada institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Polo III – Polo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: uc2016235518@student.uc.pt

ÍNDICE

Resumo.....	1
Abstract.....	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Introdução	4
Caso Clínico.....	6
Discussão.....	11
Conclusão	13
Agradecimentos	14
Referências Bibliográficas	15
Anexos	18

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diagnóstico de tuberculose pode ser um desafio em idade pediátrica, pela clínica inespecífica e ausência de imagem patognomônica. A apresentação mais comum é a pulmonar. Quando ocorre disseminação linfohematogénica pode atingir qualquer órgão, denominando-se nestes casos tuberculose miliar.

CASO CLÍNICO: Lactente de dois meses, ascendência angolana, inicia quadro de febre intermitente, mal caracterizada, com um mês de evolução, associado posteriormente a tosse e recusa alimentar, após vacinação com BCG. Exame objetivo evidenciou febre e taquipneia. Dos exames complementares destacam-se leucocitose (27.000/uL) com neutrofilia (12.000/uL), linfocitose (11.020/uL), trombocitose (677.000/L), anemia (hemoglobina 7,8g/dL) e elevação da proteína C-reativa (7,79mg/dL); urocultura negativa; pesquisa de vírus nas secreções respiratórias negativa; radiografia torácica com infiltrado micronodular difuso bilateral. Pela clínica indolente, contexto familiar e investigação inicial, foi realizada pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no suco gástrico, positiva por *Polymerase Chain Reaction* e confirmada por cultura. Fez avaliação de envolvimento de outros órgãos e caracterização da extensão da doença (punção lombar, ecografia abdominal, tomografia axial torácica, cultura da urina, avaliação oftalmológica) que confirmou o diagnóstico de tuberculose miliar pulmonar. Iniciou antituberculosstáticos e corticoterapia com boa evolução, tendo alta ao 15º dia de internamento. Após estudo, os pais iniciaram terapêutica para tuberculose latente. Dois meses depois do diagnóstico, abandonaram a consulta de vigilância, descontinuando a terapêutica.

CONCLUSÃO: Este caso ilustra a dificuldade deste diagnóstico em pediatria, pela inespecificidade da clínica e dos achados analíticos e radiológicos. Um elevado índice de suspeição permite o diagnóstico mais precoce, essencial para um melhor prognóstico individual e controlo comunitário.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose miliar, Lactente, *Mycobacterium tuberculosis*, Pediatria

ABSTRACT

INTRODUCTION: The diagnosis of tuberculosis can present as a challenge in pediatrics due to its nonspecific clinical presentation and the absence of pathognomonic imaging. The most common presentation is pulmonary tuberculosis. When lymphohematogenous dissemination occurs, any organ can be reached, which is called miliary form.

CLINICAL CASE: A 2-month-old infant of Angolan descent with intermittent, poorly characterized fever with 1 month of evolution followed by cough and refusal to eat, after she had her BCG vaccination. Physical exam showed fever and tachypnea. Blood tests showed leucocytosis (27.000/uL) with neutrofilia (12.000/uL), lymphocytosis (11.020/uL), thrombocytosis (677.000/L), anemia (hemoglobin 7,8g/dL) and elevated C-reactive protein (7,79mg/dL); negative urine culture; no virus detected in the respiratory secretions; chest X-ray with bilateral diffuse micronodular infiltrate. In view of the indolent clinic picture, family context, and findings in the exams, *Mycobacterium tuberculosis* in the gastric lavage was requested, which was positive by *Polymerase Chain Reaction*, confirmed by culture. Further organ involvement was assessed and the extent of disease was characterized (lumbar puncture, abdominal ultrasound, axial chest tomography, urine culture, ophthalmologic evaluation), which confirmed the diagnosis of miliary pulmonary tuberculosis. The patient was started on antituberculosis drugs and steroids with improvement, and was discharged on the 15th day of hospitalization. After being studied, the parents were started on treatment for latent tuberculosis. After two months from diagnosis, they abandoned surveillance and discontinued therapy.

CONCLUSION: This case illustrates the difficulty of this diagnosis in pediatrics, due to the nonspecificity of clinical, analytical and radiological findings. A high index of suspicion allows an earlier diagnosis, essential for a better individual prognosis and community control.

KEY-WORDS: Miliary tuberculosis, Infant, *Mycobacterium tuberculosis*, Pediatrics

LISTA DE ABREVIATURAS

TB: Tuberculose

Mt: *Mycobacterium tuberculosis*

BCG: Bacilo *Calmette-Guérin*

SU: Serviço de Urgência

RDW: *Red Cell Distribution Width*

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IGRA: *Interferon Gamma Release Assay*

SIRI: Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune

TAC: Tomografia Axial Computorizada

CDP: Centro de Diagnóstico Pneumológico

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mt), transmitida essencialmente pela via aérea, e que se assume como uma das principais causas de morte no mundo.^{1,2}

A identificação de Mt em 1882 por Robert Kock, e posterior desenvolvimento de uma vacina antituberculosa pela dupla Calmette e Guérin, através da atenuação do bacilo *Mycobacterium bovis* - bacilo Calmette-Guérin (BCG), contribuíram para uma diminuição acentuada do número de casos e da gravidade dos mesmos.³

A TB afeta essencialmente o pulmão, sendo denominada TB pulmonar. Contudo, o bacilo tem a capacidade de infetar outros órgãos, sendo a TB miliar o resultado da sua disseminação linfohematogénica.^{1,2,4,5}

O número de novos casos de TB em Portugal tem apresentado uma tendência decrescente, sendo considerado, a partir de 2015, um país de baixa incidência (<20 casos por 100 mil habitantes por ano).^{6,7} Não obstante, Portugal continua a ser dos países europeus com maior taxa de incidência.⁶

Pelo baixo risco de infeção por TB, a partir de 2016 a vacinação com BCG passou a estar apenas indicada em crianças com idade inferior a 6 anos pertencentes a grupos de risco. Os grupos de risco são constituídos pelas crianças cujos pais, coabitantes ou conviventes, tenham TB, sejam provenientes de países com elevada incidência de TB, ou viajantes para os mesmos, ou ainda pertencentes a comunidades com elevado risco de TB e que terminaram o rastreio de contactos e/ou o esquema de profilaxia. Realizam dose única da vacina BCG, o mais precocemente após o nascimento.^{7,8}

Dos 1465 casos de TB diagnosticados em 2020, 2,8% ocorreram em crianças com idade igual ou inferior a 15 anos, sendo a taxa de incidência superior no grupo de crianças entre os 0 e os 5 anos.⁶ A TB infantil representa um dos mais importantes indicadores na vigilância da TB,^{6,9} por permitir avaliar a eficácia das medidas de controlo da doença. No entanto, o diagnóstico da mesma pode corresponder a um verdadeiro desafio, pela clínica inespecífica de tosse e/ou febre persistente e pela apresentação radiológica atípica,^{1,2,4,10-12} muitas vezes sem conhecimento de caso-índice.

O envolvimento extrapulmonar e disseminado é mais comum em idade pediátrica, especialmente em crianças de idade igual ou inferior a três anos,⁵ sendo as duas formas mais importantes de envolvimento extrapulmonar a TB miliar e a meningite.²

Relata-se o caso clínico de uma lactente com 2 meses com quadro de febre intermitente com um mês de evolução, diagnosticada com TB miliar. O seguimento deste caso ilustra ainda os obstáculos que contribuem para a dificuldade no controlo desta doença.

CASO CLÍNICO

Lactente do sexo feminino, de ascendência angolana, previamente saudável, com 2 meses e 29 dias, observada no Serviço de Urgência (SU) por febre intermitente com cerca de um mês de evolução.

Gravidez descrita como vigiada, inicialmente em Portugal e posteriormente em Angola. Segundo a mãe, as serologias aquando da gestação eram inocentes. Nascida no Hospital de Santa Maria às 36 semanas de idade gestacional, com boa adaptação à vida extra-uterina e somatometria adequada. Alta sob aleitamento materno exclusivo, tendo associado leite adaptado após duas semanas. Progressão ponderal regular, no percentil 3, de acordo com as curvas da Organização Mundial de Saúde.¹³

Por ser proveniente de país com elevada incidência de TB,⁷ foi elegível para a vacina BCG, que fez ao 61º dia de vida. Desde essa altura, a mãe descreve quadro de febre intermitente, nem sempre quantificada, com nenhum a dois picos diários, vespertina e matutina, e temperatura axilar máxima de 38,7°C. A febre cedia bem ao paracetamol. Após vacinação com a vacina antimeningocócica do grupo B, apresentou dois dias de febre mais persistente, mal caracterizada, seguidos de duas semanas em que a temperatura não foi avaliada.

Quando observada no SU, apresentava febre com 72 horas de evolução, máxima 38,3°C, um pico diário, associada a quadro de obstrução nasal, com rinorreia e tosse húmida não cianosante ou emetizante. Referência a recusa alimentar parcial e dois episódios de vômito após a mamada. Negado contexto epidemiológico de doença desde a alta da maternidade.

Ao exame objetivo apresentava febre (38,3°C) e taquipneia (60 ciclos respiratórios/minuto), sem outros sinais de dificuldade respiratória. A auscultação pulmonar e restante exame objetivo eram normais.

Analiticamente, destaca-se leucocitose (27.000/uL), com neutrofilia relativa (12.000/uL) e linfocitose (11.020/uL), trombocitose (677.000/L), anemia (hemoglobina 7,8g/dL) normocítica hipocrômica, com RDW aumentado (17,4%), elevação da proteína C-reativa (7,79mg/dL), procalcitonina de 0,97ng/mL, e velocidade de sedimentação elevada (37mm/h). A urocultura foi negativa.

A radiografia torácica revelou infiltrado intersticial bilateral micronodular difuso, com hipotransparência homogénea na base esquerda, tendo-se assumido o diagnóstico de pneumonia bacteriana (Fig.1). A pesquisa de vírus por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) nas secreções respiratórias foi negativa.

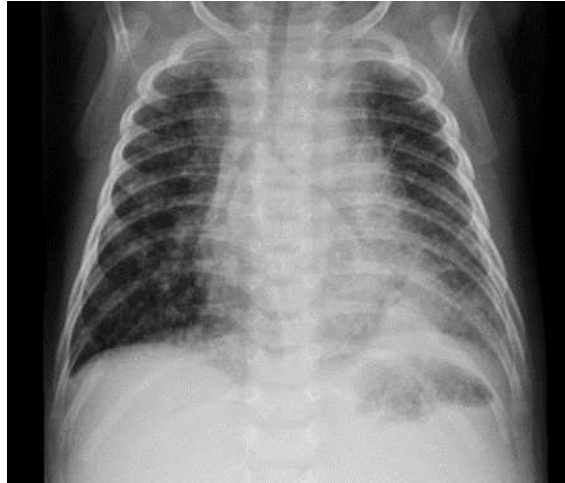


Figura 1. Radiografia do tórax à entrada. Evidência de infiltrado intersticial bilateral, com padrão micronodular difuso e hipotransparência homogênea na base esquerda.

Ficou internada para antibioterapia empírica endovenosa com amoxicilina e ácido clavulânico.

Durante o internamento manteve taquipneia, constatou-se um perfil de febre persistente (máximo 39,5°C) com resposta parcial aos antipiréticos, e apresentou necessidade intermitente de oxigenoterapia suplementar durante o sono.

Pelo quadro clínico arrastado e pouco esclarecido, bem como pelo contexto familiar, foi ponderada infecção por agente atípico em pequeno lactente, TB pulmonar e imunodeficiência primária. Fez investigação alargada com pesquisa de Mt no suco gástrico (3 colheitas em jejum), pesquisa de *Clamidia trachomatis* e *Pneumocistis jirovecii* em secreções respiratórias, serologia HIV, *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA), populações linfocitárias e doseamento de imunoglobulinas. Fez ecografia abdominal que mostrou “quatro formações ganglionares junto ao tronco celíaco e hilo hepático, a maior com cerca de 10x5 mm, de características reativas”, sem outras alterações.

Realizada radiografia torácica à mãe, assintomática e sem contexto de TB, normal.

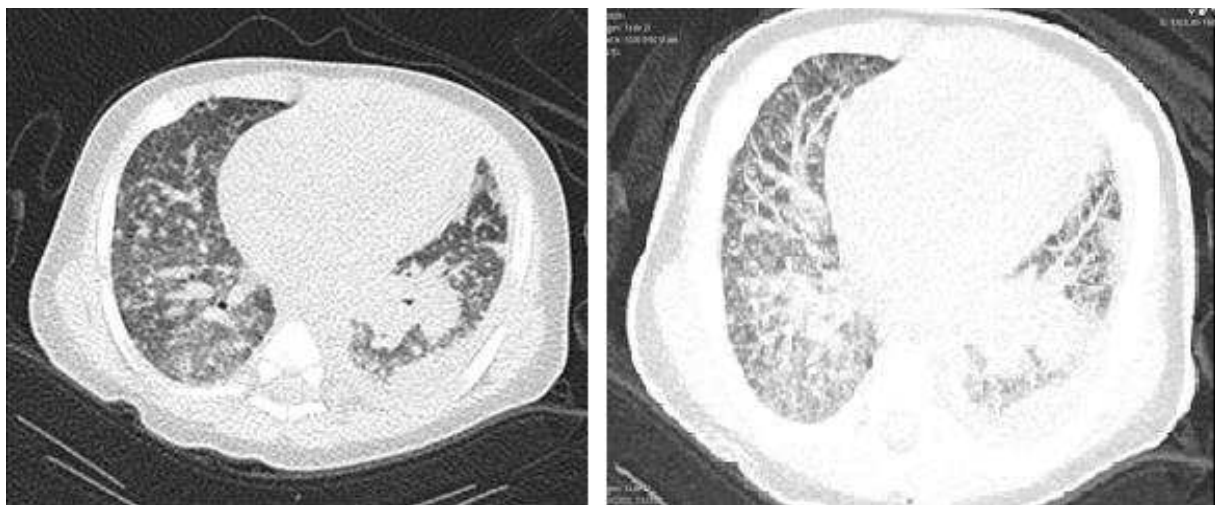
Por manter febre e gemido intermitente, a antibioterapia foi alterada para ceftriaxona e cotrimoxazol.

No terceiro dia de internamento, a pesquisa de PCR para complexo Mt foi positiva na primeira colheita de suco gástrico (exame direto negativo). Para excluir outras localizações de TB realizou punção lombar, com exame citológico e doseamento de adenosina desaminase do líquido cefalorraquidiano normal, e PCR e cultura para Mt negativas. Fez cultura de urina com pesquisa de micobactérias, negativa. A restante investigação pendente foi sendo conhecida,

com resultados negativos ou normais.

Pelas alterações radiológicas foi assumido o diagnóstico de TB miliar, e iniciou tratamento com tuberculostáticos (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida). Pela possibilidade de síndrome inflamatório de reconstituição imune (SIRI), em que há inflamação excessiva em resposta ao tratamento, iniciou corticoterapia. Avaliada resistência a rifampicina por Xpert MTB/RIF, não detetada. O IGRA foi negativo.

A TAC-torácica, realizada ao sétimo dia de internamento, e quarto dia de terapêutica com tuberculostáticos, revelou “extensas alterações do parênquima pulmonar, bilateralmente, identificando-se múltiplos micronódulos dispersos por todo o parênquima, assumindo padrão miliar. (...) Visível, no lobo inferior esquerdo, área de consolidação, com broncograma aéreo, aparentemente com correspondente atelectásico, destacando-se área hipodensa (...) com área mais liquefeita, eventualmente abcedada. (...) múltiplas formações ganglionares em localização mediastínica (...) bem como envolvendo o hilo esquerdo, determinando a este nível aparente redução do calibre do brônquio esquerdo. Ligeiro derrame pleural à esquerda” (Fig.2).



A.

B.

Figura 2. TAC-torácica realizada ao 7º dia de internamento, onde é notório o padrão miliar difuso.

Figura 2A. Visível hipotransparência na base esquerda e derrame pleural.

Figura 2B. Visualiza-se ingurgitamento do hilo pulmonar, sugestivo da presença de adenopatias hilares.

Foi notificada a Saúde Ocupacional e o Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de Coimbra, para rastreio de contactos.

Não foi possível identificar possível fonte de contágio direta. Durante a gravidez a mãe retornou a Angola, desconhecendo contactos positivos. Os pais foram avaliados no CDP e, apesar de rastreio de TB ativa negativo, apresentaram um teste IGRA positivo, assumindo-se o diagnóstico de TB latente, tendo iniciado tratamento.

Durante o internamento, houve progressiva melhoria clínica, com apirexia sustentada e recuperação do apetite e peso desde o quinto dia de tratamento.

Repetiu estudo analítico seriado, que foi revelando melhoria dos parâmetros inflamatórios e radiografia torácica também com melhoria gradual. Teve alta hospitalar ao 15º dia de internamento, sob terapêutica, orientada para o CDP da área de residência.

Reavaliada três semanas após a alta hospitalar, em consulta de Pneumologia, mantendo boa evolução clínica e radiológica (Fig.3), com bom estado geral, boa evolução ponderal e sem qualquer sintomatologia respiratória. Avaliada pela Oftalmologia, com exame normal, excluindo possíveis efeitos secundários do etambutol.



Figura 3. Radiografia realizada três semanas após a alta hospitalar, onde é visível franca melhoria radiológica.

No mês seguinte, aos 4 meses de idade, mantinha-se assintomática e a cumprir terapêutica. Os pais mostraram interesse em deslocar-se temporariamente ao seu país de origem, com a promessa que estariam em Portugal no fim do mês seguinte. Foram alertados para a

importância da monitorização clínica apertada e necessidade de cumprimento terapêutico. No entanto, não regressaram a Portugal.

A situação foi sinalizada ao Serviço Social. Encontra-se sem vigilância conhecida e provavelmente sem terapêutica há mais de três meses.

DISCUSSÃO

Este caso clínico ilustra a dificuldade diagnóstica de uma febre prolongada sem foco infeccioso evidente inicial, numa pequena lactente de 2 meses.

O diagnóstico de TB, baseado na sintomatologia e nos resultados dos exames complementares, assume-se como um desafio, especialmente em idade pediátrica.¹² A TB miliar consiste numa forma grave, resultado da disseminação linfohematogénica do Mt, e pode afetar qualquer órgão.^{4,5} As manifestações clínicas, inespecíficas e indolentes, podem incluir tosse, febre prolongada, anorexia, astenia e perda ponderal.¹² Os achados ao exame objetivo podem limitar-se a taquipneia e hepatoesplenomegalia.¹⁴

O estudo analítico foi compatível com um processo infeccioso/inflamatório instalado, sub-agudo, por apresentar além de leucocitose, trombocitose, anemia e elevação da velocidade de sedimentação. Por outro lado, a linfocitose é habitualmente mais comum nas infeções por vírus ou agentes atípicos, sendo que nestes últimos a clínica é frequentemente mais indolente.^{15,16}

No entanto, os achados analíticos são bastante inespecíficos, pelo que poderiam traduzir uma infeção bacteriana por qualquer agente, dada a idade da doente, ou mesmo uma infeção por agente oportunista num estado de imunossupressão. Isto justificou a investigação mais alargada, incluindo de imunodeficiência.¹⁷

A clínica mal-esclarecida de febre intermitente arrastada, numa lactente com menos de 3 meses,¹⁸ a sua ascendência angolana, país de elevada prevalência da doença,⁷ associado aos achados analíticos e à radiografia do tórax suspeita, fez equacionar a hipótese de TB. Não se conseguiu identificar o caso-índice, mas ambos os pais foram diagnosticados com tuberculose latente por apresentarem um IGRA positivo. Nos pequenos lactentes, o IGRA raramente é positivo pela sua imaturidade imunológica.^{5,19}

Apesar de habitualmente pouco bacilíferas,²⁰ o que pode justificar o exame direto negativo, a colheita de suco gástrico desta doente – o método de eleição para pesquisa em crianças menores de 10 anos¹² – identificou a presença por PCR de complexo Mt. Este teste, rápido e com especificidade de 97-98%, permite a instituição de terapêutica precoce enquanto se aguarda a cultura, mais morosa, que é essencial para a confirmação diagnóstica final e antibiograma.^{12,17}

Com efeito, a cultura habitual em meio sólido (*Lowenstein-Jensen*) demora seis a oito semanas, a acrescentar mais três a seis semanas para o teste de suscetibilidade aos antibióticos. A cultura em meio líquido altamente seletiva (*BACTEC*) permite resultados em

duas semanas.²¹

Estudos mostram que crianças imunocompetentes com infecção primária por Mt durante o primeiro ano de vida tendem a desenvolver doença em cerca de 40% dos casos, sobretudo TB pulmonar, meningite ou TB miliar.¹² Dada a imaturidade do sistema imunitário, os pequenos lactentes são o grupo de maior risco para desenvolvimento de todas estas formas de tuberculose.¹⁸ Neste caso, como a mãe tem TB latente, não se pode descartar a possibilidade de se tratar de uma transmissão congénita, por infecção intrauterina ou aquando da passagem no canal de parto.¹⁹

Perante o diagnóstico de tuberculose invasiva foi necessário excluir envolvimento de outros órgãos, nomeadamente meníngeo, hepático, urinário e ocular. A complicação mais importante da TB miliar é a meningite. O envolvimento ganglionar é frequente, sendo o primeiro local de atingimento extrapulmonar, tendo-se verificado neste caso.²²

Após identificação do Mt, realizou-se o Xpert MTB/RIF, teste de resistência molecular que pode permitir fazer o diagnóstico precoce de tuberculose (sensibilidade 67%, e especificidade 99%) e identificar mutação responsável pela resistência à rifampicina, permitindo iniciar mais precocemente um esquema de tratamento adequado.^{12,23} O tratamento baseou-se em bactericidas, a rifampicina e a isoniazida, e bacteriostáticos, a pirazinamida e o etambutol. Este último foi associado por se tratar de uma forma mais grave de doença e para prevenir a resistência antibiótica, mas pode ter repercussões a nível oftalmológico (raras em crianças), pelo que está indicada vigilância.^{12,20}

A doente iniciou profilaxia com corticóides sistémicos pelo risco de SIRI,^{24,25} que consiste numa resposta imunológica excessiva, caracterizada pelo aumento e/ou aparecimento de novos parâmetros inflamatórios, pouco tempo após o início da terapêutica para a TB. Os doentes podem apresentar febre, linfadenite e um franco agravamento radiológico.²⁵

Este caso traduz ainda a dificuldade de seguimento destes doentes. Ao fim de pouco mais de dois meses de terapêutica e vigilância, a doente e a família regressaram a Angola com abandono do seguimento e descontinuação da terapêutica. Dada a forma miliar de TB, a duração do tratamento seria de 12 meses.^{12,20,24} As consequências da má adesão à terapêutica poderão conduzir a sequelas pulmonares graves, extensão da doença a outros órgãos e eventual morte.

Um elevado índice de suspeição permite um diagnóstico mais precoce na TB, essencial para um melhor prognóstico individual e melhor controlo da disseminação na comunidade, mas o incentivo à adesão terapêutica e a monitorização apertada da evolução são essenciais para um bom resultado.¹²

CONCLUSÃO

Atualmente, a TB em Portugal, apesar de rara, ainda representa um sério problema de saúde pública. Assim, esta hipótese diagnóstica deve ser evocada perante uma clínica de febre arrastada, recorrente e sem foco aparente, principalmente num pequeno lactente com contexto epidemiológico sugestivo.

O seu prognóstico é favorável quando o diagnóstico e terapêutica são precoces, e esta é corretamente realizada. Este caso clínico é um exemplo claro de uma má adesão terapêutica, com abandono do seguimento, o que pode conduzir a pior prognóstico individual, maior dificuldade no controlo e tratamento da doença, com maior risco de resistências antibióticas e de recidiva.

Este trabalho alerta para a necessidade de pensar em TB em casos semelhantes.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr^a. Sofia Ferreira, pela sua orientação valiosa e pelo apoio e acessibilidade constantes ao longo deste projeto.

À minha coorientadora, Dr^a. Ana Brett, pela sua disponibilidade, competência e partilha.

Aos pais da doente, por terem permitido a realização deste Caso Clínico.

À minha mãe, por ser o maior exemplo de superação que eu poderia ter, por ter sempre lutado por mim e ser o meu maior apoio.

Ao meu pai, pela calma e pelo caos, por me ter ensinado que às vezes, confiarmos em nós para ultrapassar as dificuldades, pode ser o maior ato de coragem.

Ao meu irmão, por tudo. Para sempre.

Aos meus avós, em especial à Avó Sãozinha e ao Avô Queiroz, por me terem ensinado a sonhar.

À minha família, pelo constante apoio.

Aos meus amigos, em especial aos que me acompanharam ao longo do meu percurso académico, e que o fizeram memorável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: New insights into an old disease. Vol. 5, *Lancet Infectious Diseases*. 2005.
2. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiology Spectrum* - American Society for Microbiology. 1 de Janeiro de 2017;
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. Geneva; 2022. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.
4. Bernardo J. Epidemiology and pathology of miliary and extrapulmonary tuberculosis [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathology-of-miliary-and-extrapulmonary-tuberculosis/print?search=natural-historymicrobiol...1/5OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
5. López Ávalos GG, Prado Montes De Oca E. Classic and new diagnostic approaches to childhood tuberculosis. *Journal of Tropical Medicine*. 2012.
6. Direção-Geral da Saúde, Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório de vigilância e monitorização da tuberculose em Portugal - Dados definitivos 2020 [Internet]. Lisboa; 2021. Disponível em: www.dgs.pt
7. Direção-Geral da Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. 2016. Lisboa; 2016.
8. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação [Internet]. 2020. Disponível em: www.dgs.pt
9. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. Vol. 24, *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2018.
10. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2012;135:703–30.
11. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 26 de Julho de 2012;367(4):348–61. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1008049>
12. Carvalho I. Tuberculosis in Children: Challenges in Diagnosis and the Decision to Treat. *Portuguese Journal of Pediatrics*. 3 de Outubro de 2022;53(4):671–3.

13. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450.
14. Sharma SK, Mohan A. Miliary Tuberculosis. *Microbiology Spectrum - American Society for Microbiology Press* [Internet]. 2017; Disponível em: <https://journals.asm.org/journal/spectrum>
15. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. Vol. 21, *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2002.
16. Mert D, Merdin A. Prevalence Of Thrombocytosis, Thrombocytopenia, Lymphocytosis And Lymphocytopenia In Patients With Lower Respiratory Tract Infection And Patients With Urinary Tract Infection. *Acta Clin Croat.* 2020;59(1).
17. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2022.
18. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Vol. 8, *The Lancet Infectious Diseases.* 2008. p. 498–510.
19. del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría AM, Mellado Peña MJ. Tuberculosis en lactantes menores de 3 meses. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(4).
20. Direção-Geral de Saúde. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas - recomendações 2020 [Internet]. 2020. Disponível em: www.dgs.pt
21. Pheiffer C, Carroll NM, Beyers N, Donald P, Duncan K, Uys P, et al. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in BACTEC systems as a viable alternative to colony counting. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2008;12(7).
22. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(2).
23. Park M, Kon OM. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra in extrapulmonary tuberculosis. Vol. 19, *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2021.
24. Brandão Silva J, Caldeira Santos J, Barbosa L, Carvalho I. Tuberculosis in the paediatric age group: A reflection on transmission. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;94(6).

25. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(20).

ANEXOS

ANEXO I. Formulário de consentimento informado

Formulário de consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para a publicação de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: _____

Relação com o(a) doente (se o(a) doente não
assinar este formulário): _____

Descrição da fotografia, imagem, texto ou
outro material (**Material**) sobre o(a)
doente. Deverá ser anexa uma cópia do
Material a este formulário: _____

Título provisório do artigo no qual o Material
será incluído: _____

CONSENTIMENTO

Eu _____ [NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu
consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça numa publicação.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

- vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente
- estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será publicado sem o meu nome/o nome do(a) doente associado, no entanto, compreendo que não pode ser garantido o total anonimato. É possível que qualquer outra pessoa, em qualquer outro local – por exemplo, alguém que me tenha prestado cuidados/tenha prestado cuidados ao(a) doente ou um familiar – possa reconhecer-me/o(a) doente.
- (2) O Material pode apresentar ou incluir detalhes sobre a minha condição clínica/condição clínica do(a) doente ou lesão e qualquer prognóstico, tratamento ou cirurgia que eu/o(a) doente tenha, tenha tido ou possa ter no futuro.
- (3) O artigo pode ser publicado numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
- (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (7) Posso revogar o meu consentimento em qualquer altura antes da publicação, mas depois de o artigo ter sido atribuído para publicação (“ser lançado”), não será possível revogar o meu consentimento.

- (8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinado: _____ Nome em letra de imprensa: _____

Endereço: _____ Endereço de e-mail: _____

_____ N.º de telefone: _____

Se assinar em nome do(a) doente, indique o motivo pelo qual o(a) doente não pode dar o consentimento (por exemplo, o(a) doente faleceu, tem menos de 18 anos ou tem défice cognitivo ou intelectual).

_____ Data: _____

- Se estiver a assinar para uma família ou outro grupo, assinale a caixa para confirmar que todos os membros relevantes da família ou grupo foram informados.*

Dados da pessoa que explicou e administrou o formulário ao(à) doente ou seu representante (por exemplo, o autor correspondente ou outra pessoa que tenha autoridade para obter o consentimento).

Assinado: _____ Nome em letra de imprensa: _____

Posição: _____ Endereço: _____

Instituição: _____ _____

_____ _____

Endereço de e-mail: _____ N.º de telefone: _____

Data: _____

