

Data de Submissão: 22/03/2017
Data de Aprovação: 30/04/2017

ARTIGO ORIGINAL

Melhoras no acesso à terapia preventiva contra a tuberculose e tratamento para crianças

Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children

Ben J. Marais¹, Carlos M. Perez-Velez^{2,3}

Palavras-chave:

tuberculose latente, criança, acessibilidade aos serviços de saúde, prevenção, resistência a drogas.

Resumo

Nos países endêmicos da tuberculose (TB), as crianças sofrem uma enorme sobrecarga da doença, o que se tornou amplamente invisível quando os programas de controle de TB se concentraram exclusivamente em adultos com diagnóstico positivo para a doença (teste do escarro). A advocacia de alto nível e aprimoração de dados melhoraram a visibilidade, mas o estabelecimento de programas funcionais de tuberculose pediátrica continua sendo desafiador. As questões-chave que limitam o acesso das crianças à terapia preventiva de TB e a exposição à infecção por TB e ao tratamento de doenças em áreas endêmicas de TB são brevemente discutidas. Os obstáculos à terapia preventiva incluem: (a) inabilidade constatada de excluir a doença ativa; (B) receio de criar resistência aos medicamentos; (C) falta de implementação de diretrizes existentes na ausência de monitoramento adequado; e (d) adesão fraca com longos cursos de terapia preventiva. Os obstáculos ao tratamento da tuberculose incluem: (a) dificuldades de diagnóstico; (B) falta de disponibilidade de radiografia de tórax; (C) crianças jovens apresentando serviços de saúde materno-infantil (MCH) despreparados; e (d) a ausência de formulações favoráveis às crianças. Em relação à doença resistente a medicamentos, atualmente não há orientação sobre o uso de terapia preventiva e o tratamento geralmente é restrito a casos com doença bacteriologicamente confirmada, o que exclui a maioria das crianças pequenas a tratamento, mesmo que a sua origem seja provavelmente documentada por TB resistente a fármacos ou medicamentos.

Keywords:

latent tuberculosis, child, health services accessibility, disease prevention, drug resistance.

Abstract

In tuberculosis (TB) endemic countries, children suffer a huge burden of disease, which was largely invisible when TB control programs focussed exclusively on adults with sputum smear-positive disease. High-level advocacy and better data have improved visibility, but the establishment of functional pediatric TB programs remains challenging. The key issues that limit children's access to TB preventive therapy for TB exposure and TB infection, and to treatment for TB disease, in endemic areas are briefly discussed. Barriers to preventive therapy include: (a) the perceived inability to rule out active disease; (b) fear of creating drug resistance; (c) non-implementation of existing guidelines in the absence of adequate monitoring; and (d) poor adherence with long preventive therapy courses. Barriers to TB treatment include: (a) perceived diagnostic difficulties; (b) non-availability of chest radiography; (c) young children presenting to unprepared maternal and child health (MCH) services; and (d) the absence of child friendly formulations. Regarding drug-resistant disease, there is currently no guidance on the use of preventive therapy and treatment is usually restricted to cases with bacteriologically-confirmed disease, which excludes most young children from care, even if their likely source case has documented drug-resistant TB.

¹ Hospital das Crianças de Westmead e Instituto de Doenças Infecciosas e Biossegurança Marie Bashir (MBI), Faculdade de Medicina de Sydney, Universidade de Sydney, Sydney, Australia.

² Programa de Controle da Tuberculose, Departamento de Saúde do Condado de Pima, Tucson, Arizona, USA.

³ Divisão de Doenças Infecciosas, Faculdade de Medicina, Universidade do Estado do Arizona, Tucson, Arizona, USA.

Endereço para correspondência:

Ben J. Marais.
Clinical School, The Children's Hospital at Westmead. Locked Bag 4001,
Westmead, New South Wales, 2145, Sydney, Austrália. E-mail: ben.marais@health.nsw.gov.au

INTRODUÇÃO

Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) tenha lançado a ambiciosa Estratégia de Combate à tuberculose (TB) em 2015¹, a TB continua a ser a principal causa infecciosa de morte em todo o mundo. A OMS estima que 10,4 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose em 2015, das quais 580.000 tinham TB monossérgicas resistentes a múltiplos fármacos (MDR) ou à rifampicina². A enorme carga de doenças sofrida por crianças em países endêmicos da TB raramente era estimada no passado³, mas isso mudou com advocacia de alto nível e dados aprimorados para melhorar a visibilidade⁴⁻⁶.

Recentemente, o Enviado Especial em TB do Secretário-Geral das Nações Unidas, Dr. Eric Goosby, afirmou: "Por muito tempo, as crianças com tuberculose (TB) permaneceram nas sombras. Embora tenha havido grandes progressos feitos na melhoria de outras áreas da saúde infantil e da sobrevivência, ainda estamos a ver os avanços paralelos realacionados à TB pediátrica. Ao invés disso, muitas crianças com TB morrem antes que possam ser diagnosticadas e tratadas⁴." A OMS estima que 1 milhão de crianças desenvolveram TB em 2015, resultando em 210.000 mortes^{2,7}. Pelo menos 5.000 crianças provavelmente teriam morrido de TB resistente a múltiplos fármacos e cerca de 40.000 foram coinfectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{7,8}.

Na ausência de testes rotineiros de susceptibilidade a drogas (DST), as estimativas de MDR-TB são altamente variáveis e o número de crianças afetadas é muitas vezes subestimado^{7,8}. Isso resulta principalmente do fato de que o nível de transmissão primária de MDR-TB dentro das comunidades endêmicas é grandemente subestimado quando as taxas de TB-MDR observadas entre os novos casos de tuberculose são extrapoladas. Na realidade, a maioria das MDR-TB diagnosticadas entre os casos de retratamento também representa transmissão primária⁹⁻¹¹. Crianças que morrem de TB, incluindo doenças resistentes a múltiplas drogas, muitas vezes são classificadas incorretamente como pneumonia, meningite, HIV/AIDS ou mortes por desnutrição¹².

Das mortes de pneumonia - estimadas em 921.000 (95% IC 812.000 -1.117.00) - ocorridas em crianças menores de 5 anos em 2015, a maioria foi entre crianças pequenas que vivem em áreas endêmicas de TB¹³. Nessas configurações, é provável que a tuberculose seja uma causa substancial e comorbidade da pneumonia infantil¹⁴. Os estudos de autópsia sugerem que a TB é um dos principais contribuintes para a mortalidade de menores de 5 anos na África sub-saariana, independentemente do estado de HIV da criança^{15,16}, e o mesmo provavelmente se aplicará em outras configurações com transmissão de TB não controlada. A TB é uma das importantes e evitáveis causas de mortalidade em menores de 5 anos, uma vez que as crianças respondem bem ao tratamento se tiverem acesso a cuidados médicos.

BARREIRAS PARA ACESSAR TERAPIA E TRATAMENTO PREVENTIVOS

A advocacia de alto nível é essencial, mas precisa ser sustentada e ampliada a nível nacional e local para apoiar as estratégias de implementação efetivas. Poucos países endêmicos de TB possuem estratégias ou recursos adequados para implementar programas de prevenção e cuidados de saúde para crianças. O roteiro da OMS para a tuberculose da infância também enfatiza a necessidade de melhor articulação e integração com as iniciativas da Saúde Materno-Infantil (MCH)¹⁷.

Em alguns países, foram realizados progressos significativos nos planos de ação da TB infantil desenvolvidos conjuntamente por programas nacionais de TB (NTPs), comunidades locais de pediatria e programas de MCH¹⁸. Em resposta ao pedido do roteiro para melhores interações, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) organizou recentemente uma reunião de consulta sobre a integração da TB infantil em Nova York, explorando a melhor forma de fortalecer a comunidade e sistemas de saúde primários¹⁹. A Tabela 1 resume os principais obstáculos que continuam a limitar o acesso das crianças à terapia e ao tratamento preventivo de TB²⁰.

BARREIRAS À TERAPIA PREVENTIVA PARA EXPOSIÇÃO E INFECÇÃO POR TB

O meio mais efetivo para prevenir a infecção da tuberculose (e doença subsequente) em crianças é aprimorar o controle da epidemia²¹. No entanto, em contextos com transmissão contínua da TB, os esforços para prevenir a doença são necessários para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à tuberculose nos pacientes mais vulneráveis²². A OMS e a União Internacional Contra a TB e as Doenças Pulmonares (A União) aconselham a terapia preventiva para todas as crianças imunodeprimidas e menores de 5 anos (devido à sua imaturidade imunológica relativa) após provada infecção por TB ou perto contato com um caso de tuberculose infecciosa²³.

Embora isso raramente seja implementado em configurações endêmicas de TB e ainda ocorram grandes lacunas políticas²⁴, a criação de um grupo de trabalho de infecção tuberculosa latente (LTBI) e a publicação de diretrizes LTBI baseadas em evidências em 2015²⁵ demonstra o compromisso da OMS para melhorar a prestação de terapia preventiva a crianças jovens e vulneráveis.

Inabilidade constatada de excluir a doença ativa

A principal preocupação dos profissionais de saúde em ambientes com recursos limitados é, com certeza, a inabilidade constatada de excluir a tuberculose ativa, dada a impressão

Tabela 1. Principais barreiras e soluções propostas para melhorar o acesso à terapia preventiva de TB e tratamento em crianças.

Barreiras-Chave	Soluções Propostas
Geral <ul style="list-style-type: none">Falta de consciência ao nível programático localTreinamento inadequado	<ul style="list-style-type: none">Apoio persistente de alto nível, ampliado a nível nacional e localInclusão da tuberculose infantil no currículo de treinamento médico e de enfermagem, incluindo programas de treinamento de MCH
Terapia preventiva a exposição e infecção <ul style="list-style-type: none">Inabilidade perceptível para diagnósticoReceio de promover resistência aos medicamentosFalta de implementação de diretrizesAdesão fraca à terapia preventiva de isoniazida prolongada (IPT)	<ul style="list-style-type: none">Diagnósticos adequados baseado em sintomasEducação sobre risco mínimo em criançasAcompanhamento e avaliação adequadosDesenvolvimento de formulações de curta duração para crianças (por exemplo, comprimido de combinação isoniazida-rifapentina)
Tratamento para doença <ul style="list-style-type: none">Dificuldades de diagnóstico e infraestrutura de laboratório deficienteFalta de disponibilidade de radiografias de tórax de alta qualidadeCrianças jovens expostas a programas MCH despreparadosFalta de disponibilidade de formulações com qualidade assegurada específicas para crianças	<ul style="list-style-type: none">Abordagem diagnóstica sistemática em achados ativos e passivos; Expansão do acesso ao Xpert MTB/RIF® e/ou culturaAumento da disponibilidade e melhoras na interpretação de radiografias de tórax digitais de alta qualidadeEm programas MCH, inclusão de treinamento na TB infantil e incorporação de serviços de TB em contextos endêmicosAmpla disponibilidade de novas formulações aprovadas para crianças e aprovadas pelo GDFOrientação provisória sobre terapia preventiva à exposição à TB resistente a medicamentos; apoio à pesquisaExpansão do acesso ao Xpert MTB/RIF® e/ou à cultura; tratamento de acordo com DST do caso mais provávelMétodos de administração criativa - as crianças toleram a maioria dos medicamentos de segunda linha e obtêm excelentes resultados de tratamento; garantia de que os novos medicamentos contra a tuberculose possuam um plano de desenvolvimento pediátrico
Tratamento para doença resistente a medicamentos <ul style="list-style-type: none">Nenhuma orientação sobre terapia preventivaFraco e limitado acesso ao diagnóstico e ao tratamentoNão há formulações específicas para crianças	

TB - tuberculose; MCH - saúde materna e infantil; GDF - Rede Global de Fármacos; DST - teste de susceptibilidade a fármacos.

de que um teste da tuberculina na pele (TST) ou um ensaio de liberação de interferon- γ (IGRA) e radiografia de tórax são necessários para o diagnóstico adequado. No entanto, o diagnóstico baseado em sintoma oferece uma alternativa segura e viável²⁶⁻²⁸ e é recomendado pela OMS para triagem com recursos limitados²³. A radiografia de tórax tem pouco valor em crianças completamente assintomáticas^{27,29} e não deve constituir uma barreira à provisão de terapia preventiva em contato de alto risco (isto é, profilaxia pós-exposição). O diagnóstico detalhado deve ser reservado para a minoria de contatos com sintomas persistentes sugestivos de TB^{23,27}.

Receio de criar resistência a drogas

A exclusão da tuberculose é importante, uma vez que o tratamento inadvertido de uma doença ativa com um ou dois medicamentos utilizados na terapia preventiva pode se candidatar a resistência a drogas (ou medicamentos). O medo da seleção de organismos resistentes a drogas que serão transmitidas dentro da comunidade é o motivo mais citado pelo qual os profissionais de saúde e outros países estão relutantes em implementar estratégias de terapia preventiva^{20,24}. O risco de adquirir resistência aos medicamentos é maior em doenças em pacientes com altas sobrecarga bacterianas e geralmente baixos se as diretrizes internacionais de triagem forem respeitadas^{30,31}.

É concebível que a pressão seletiva imposta pela terapia preventiva em toda a população seja substancial, mesmo que não tenha sido observado risco elevado de resistência aos medicamentos entre os que recebem terapia preventiva de TB em estudos de pequena duração de duração limitada³². No entanto, o uso de terapia preventiva em crianças pequenas está associado com risco mínimo, pois tendem a desenvolver doença paucibacilar e raramente transmitem a infecção³³. Portanto, o receio de criar resistência a drogas dentro da comunidade é irrelevante e não deve comprometer a provisão de terapia preventiva em crianças pequenas.

Falta de implementação de diretrizes existentes

Apesar da base científica ser sólida em recomendações às atuais diretrizes nacionais e supranacionais, a rastreabilidade de contato raramente é implementada em configurações endêmicas da tuberculose²⁴. Embora os serviços de saúde estejam sobrecarregados, a triagem de contato com TB pode ser implementada com recursos adicionais mínimos e o uso de recursos e processos simplificados. Isso foi demonstrado por estudos na Indonésia e com implantação progressiva do rastreamento de contatos domiciliares em todo o país no Vietnã^{18,28}.

Na realidade, a implementação do programa de TB é em grande parte conduzida por monitoramento e

avaliação efetivos. O fato de que a OMS agora exige que os Programas Nacionais de Tuberculose (NTPs) informem sobre o fornecimento de terapia preventiva aos contatos infantis da TB incentivarão os NTPs a desenvolver estratégias viáveis, estabelecer metas realistas e monitorar o progresso da implementação.

Fraca adesão à terapia de prevenção prolongada com isoniazida

Fraca adesão à terapia de prevenção prolongada com isoniazida (IPT) é preocupante³⁴, mas ensaios de campo recentes demonstraram que uma forte aderência é possível em condições programáticas^{35,36}. Grandes melhoras na viabilidade e na adesão seriam obtidas por opções de terapia de curta duração, como 3 meses de isoniazida e rifampicina diária ou 12 doses semanais de isoniazida e rifampentina³⁷.

A disponibilidade de um comprimido de combinação de dose fixa solúvel em água (contendo 50 mg de isoniazida e 75 mg de rifampicina) oferece excelentes oportunidades para reviver os programas de terapia preventiva e melhorar a adesão³⁸, especialmente em contextos com baixas taxas de coinfeção com HIV em que potenciais interações medicamentosas causadas pela rifampicina não são motivo de preocupação. Espera-se que os comprimidos combinados com isoniazida e rifampentina sejam desenvolvidos, pois isso simplificará bastante a administração e a supervisão da terapia preventiva.

Barreiras para o tratamento da doença da tuberculose

Um comprimido de combinação de dose fixa solúvel, especialmente formulado para crianças, desenvolvido pela Aliança da TB, foi recentemente disponibilizado através da Rede Global de Fármacos³⁸. Os países devem assegurar que este seja adquirido e disponibilizado a todas as crianças que necessitam de tratamento de TB. No entanto, as dificuldades diagnósticas percebidas, a falta de disponibilidade de radiografia de tórax e infraestrutura de laboratório precária continuam a ser obstáculos importantes para um diagnóstico e tratamento precisos nas configurações de recursos limitados.

Embora sejam necessários diagnósticos melhores e acesso melhorado a radiografias de tórax digitais de alta qualidade, a maioria dos casos de tuberculose infantil pode ser diagnosticada com precisão usando uma abordagem sistemática - mesmo em ambientes com recursos limitados^{39,40}. Como a maioria das crianças com sintomas sugestivos da tuberculose irá apresentar aos serviços de MCH e não ao NTP, é essencial que os programas de MCH nas áreas endêmicas da tuberculose incluam o treinamento em tuberculose infantil, incorporem TB na abordagem integrada de abordagens de doenças infantis (AIDPI) e abracem a prestação de serviços de TB. A OMS lançou recentemente um kit de ferramentas *on-line* para treinamento de tuberculose infantil, que está disponível gratuitamente para todos os profissionais de saúde⁴¹.

Barreiras no tratamento de doença de TB resistente a fármacos

Atualmente, não há orientação formal sobre o uso de terapia preventiva após a exposição à TB resistente a drogas. Embora sejam necessários mais dados, a evidência disponível sugere benefícios para crianças pequenas com infecção documentada após a exposição à TB multidrogas (MDR)⁴². Ao contrário dos adultos, os resultados do tratamento para crianças com TB resistente a medicamentos são excelentes, mas poucos são capazes de acessar o diagnóstico e os cuidados adequados⁴³.

O tratamento para a tuberculose resistente a medicamentos geralmente é restrito a casos com doença bacteriologicamente confirmada, o que exclui a maioria das crianças pequenas. Embora seja importante expandir o acesso ao Xpert MTB/RIF® e à cultura para a confirmação bacteriológica da TB resistente a medicamentos, é importante que os programas avaliem o tratamento de crianças pequenas de acordo com o perfil de teste de susceptibilidade a drogas (DST) do seu provável Caso de origem, na ausência de confirmação bacteriológica de seus próprios espécimes⁴⁴.

A União desenvolveu recentemente um curso *on-line* sobre a gestão da TB-MR na infância, que oferece orientação útil aos clínicos e aos profissionais de saúde que cuidam de crianças com TB⁴⁵. As crianças toleram bem a maioria dos medicamentos de segunda linha, mas um monitoramento próximo é importante para limitar os efeitos adversos relacionados à droga⁴⁴. Dada a limitada informação que temos sobre a administração ótima de medicamentos de segunda linha para crianças, é essencial para garantir que todos os novos medicamentos contra a tuberculose tenham um plano de desenvolvimento pediátrico⁴⁶.

CONCLUSÃO

Existe uma necessidade de uma melhor colaboração entre pediatras, NTPs e iniciativas de MCH em países endêmicos de TB para melhorar a detecção e manejo de crianças com TB. As ações prioritárias previamente identificadas e enfatizadas pelo “Roteiro da Criança TB” incluem⁴⁷:

(A) Permitir às crianças, suas famílias e comunidades a defender o acesso melhorado à prevenção, diagnóstico e cuidados de TB; (B) Aumentar os esforços programáticos para identificar crianças e adolescentes com maior risco de tuberculose e prevenir, diagnosticar e tratá-los com as melhores ferramentas de diagnóstico e medicamentos disponíveis; (C) Fortalecer os sistemas de cuidados de saúde a todos os níveis e integrar - sempre que possível - atividades de TB com programas voltados para a saúde materna e infantil, HIV/AIDS e nutrição; (D) Incluir crianças e adolescentes em atividades de pesquisa o mais cedo possível para acelerar o desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos adequados; (E) Reduzir o investimento no desenvolvimento de diagnósticos, tratamento e vacinas contra a tuberculose na infância, bem como os sistemas de saúde que os utilizam.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). The End TB Strategy. [accessed 2016 Oct 1]. Available from: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>
2. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):727-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2010.04.004>
4. Goosby E. Out of the shadows: shining a light on children with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:1-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0411>
5. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(8):e453-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1)
6. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:9-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0471>
7. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet.* 2014;383(9928):1572-9. PMID: 24671080 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
8. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1193-201. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
9. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(12):963-72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00458-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00458-0)
10. Marais BJ. The global tuberculosis situation and the inexorable rise of drug-resistant disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;102:3-9. PMID: 26855302 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.021>
11. Ragonnet R, Trauer JM, Denholm JT, Marais BJ, McBryde ES. High rates of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis among re-treatment cases: where do they come from? *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2171-1>
12. Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Marais BJ, Detjen AK, Black RE. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet.* 2014;383(9928):1605-7. PMID: 24671079 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60420-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60420-7)
13. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
14. Oliwa JN, Karumbi JM, Marais BJ, Madhi SA, Graham SM. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic areas: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2015;3(3):235-43. PMID: 25648115 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00028-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00028-4)
15. Bates M, Mudenda V, Mwaba P, Zumla A. Deaths due to respiratory tract infections in Africa: a review of autopsy studies. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):229-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f4fe4>
16. Bates M, Shibemba A, Mudenda V, Chimoga C, Tembo J, Kabwe M, et al. Burden of respiratory tract infections at post mortem in Zambian children. *BMC Med.* 2016;14:99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0645-z>
17. World Health Organization (WHO). Roadmap for Childhood TB: Toward zero deaths. [accessed 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/en/>
18. Graham SM, Grzemska M, Brands A, Nguyen H, Amini J, Triasih R, et al. Regional initiatives to address the challenges of tuberculosis in children: perspectives from the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis.* 2015;32:166-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.013>
19. United Nations Children's Fund. Strengthening community and primary health systems for TB: a consultation on childhood TB integration [accessed 2016 Dec 1]. Available from: [https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_\(Web\).pdf](https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_(Web).pdf)
20. Rutherford ME, Hill PC, Triasih R, Sinfield R, van Crevel R, Graham SM. Preventive therapy in children exposed to Mycobacterium tuberculosis: problems and solutions. *Trop Med Int Health.* 2012;17(10):1264-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.03053.x>
21. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(12):1305-13.
22. Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ, Thim S, Martinson NA, Swaminathan S, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet.* 2015;386(10010):2344-53. PMID: 26515679 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00323-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00323-2)
23. World Health Organization (WHO). Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
24. Hill PC, Rutherford ME, Audas R, van Crevel R, Graham SM. Closing the policy-practice gap in the management of child contacts of tuberculosis cases in developing countries. *PLoS Med.* 2011;8(10):e1001105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001105>
25. World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015. [accessed 2016 Dec 12]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/en/
26. Marais BJ, Ayles H, Graham SM, Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2009;30(4):827-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.012>
27. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1646-52. PMID: 18519467 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-3138>
28. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis.* 2015;60(1):12-8. PMID: 25270649 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu748>
29. Triasih R, Robertson C, de Campo J, Duke T, Choridah L, Graham SM. An evaluation of chest X-ray in the context of community-based screening of child tuberculosis contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(12):1428-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0201>
30. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1065-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0908>
31. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges. *Int J Infect Dis.* 2017;56:68-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.006>
32. Mills HL, Cohen T, Colijn C. Community-wide isoniazid preventive therapy drives drug-resistant tuberculosis: a model-based analysis. *Sci Transl Med.* 2013;5(180):180ra49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3007442>
33. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012;367(4):348-61. PMID: 22830465 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1008049>
34. Marais BJ, van Zyl S, Schaaf HS, van Aardt M, Gie RP, Beyers N. Adherence to isoniazid preventive chemotherapy: a prospective community based study. *Arch Dis Child.* 2006;91(9):762-5. PMID: 16737993 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.097220>

35. Adjobimey M, Masserey E, Adjonou C, Gbénagnon G, Schwoebel V, Anagonou S, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy in children aged under 5 years exposed to tuberculosis in Benin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1055-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0493>
36. Triasih R, Padmawati RS, Duke T, Robertson C, Sawyer SM, Graham SM. A mixed-methods evaluation of adherence to preventive treatment among child tuberculosis contacts in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1078-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0952>
37. Marais BJ. Twelve-dose drug regimen now also an option for preventing tuberculosis in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):208-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3157>
38. TB Alliance. TB Alliance and Partners Announce World's First Availability of Appropriate, Child-friendly TB Medicines in Correct Doses [accessed 2016 Dec 1]. Available from: www.tballiance.org/news/tb-alliance-announces-worlds-first-appropriate-child-friendly-tb-medicines
39. Roya-Pabon CL, Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0023-9>
40. TB Online - Desk guide for diagnosis and management of TB in children. [accessed 2016 Dec 1]. Available From: www.tbonline.info/posts/2016/.../desk-guide-diagnosis-and-management-tb-children/
41. World Health Organization (WHO). Childhood TB Training Toolkit. [accessed 2016 Dec 1]. Available From: www.who.int/tb/challenges/Child_TB_Training_toolkit_web.pdf
42. Fox GJ, Schaaf HS, Mandalakas A, Chiappini E, Zumla A, Marais BJ. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):147-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.024>
43. Brigden G, Furin J, Van Gulik C, Marais B. Getting it right for children: improving tuberculosis treatment access and new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(4):451-61.
44. Seddon JA, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis and advances in the treatment of childhood tuberculosis. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0019-5>
45. The Union. Childhood MDR TB for healthcare workers: an on-line course. [accessed 2016 Dec 1]. Available From: <https://childhoodtb.theunion.org/courses/CTB2/en/intro>
46. Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, Becerra MC, Botgros R, Brigden G, et al. Towards early inclusion of children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(6):711-20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00007-9)
47. TB Alliance Childhood. TB - Call to action. [accessed 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.tballiance.org/downloads/children/Childhood-TB-Call-to-Action.pdf>