



Padrões geográficos e focos de tuberculose pediátrica: o papel de determinantes socioeconômicos

Sara Dias¹, Sofia Castro², Ana Isabel Ribeiro^{3,4,5}, Elias T Krainski^{6,7}, Raquel Duarte^{3,8,9,10}

1. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.
2. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, Portugal.
3. EPIUnit, Instituto de Saúde Pública – ISPUP – Universidade do Porto, Porto, Portugal.
4. Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional – ITR – Porto, Portugal.
5. Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
6. Departamento de Estatística, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
7. King Abdullah University of Science and Technology – KAUST – Thuwal, Saudi Arabia.
8. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – ICBAS – Universidade do Porto, Porto, Portugal.
9. Unidade de Investigação Clínica da ARS Norte, Porto, Portugal.
10. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

Recebido: 8 fevereiro 2023.

Aprovado: 24 abril 2023.

INTRODUÇÃO

A carga da tuberculose ainda é significativa em todo o mundo: 10,6 milhões de pessoas foram acometidas pela doença em 2021, 11% das quais eram crianças.⁽¹⁾ Houve aproximadamente 1,5 milhões de óbitos causados pela tuberculose em 2020, 140.000 dos quais eram crianças.⁽²⁾ Apesar dos avanços no controle da tuberculose, a doença continua a desempenhar um papel significativo na mortalidade em todo o mundo e deve ocupar o segundo lugar entre as principais causas de morte por um único agente infeccioso em 2020, após a COVID-19.⁽³⁾

No tocante à infecção tuberculosa em crianças e adolescentes, o tratamento é fundamental para evitar que a infecção evolua para a doença e que as crianças e adolescentes se tornem o futuro reservatório de transmissão da tuberculose.⁽⁴⁾ É possível que seja mais

complexo determinar a extensão exata da tuberculose em crianças do que em adultos porque não há uma definição de caso padrão e porque há desafios diagnósticos como a dificuldade de confirmação bacteriológica, a baixa especificidade dos sinais e sintomas clínicos, a alta frequência de doença extrapulmonar e a subnotificação.⁽³⁾ A maioria das crianças é infectada por moradores do domicílio ou outros contatos próximos com a doença, principalmente pais e responsáveis, e representam uma oportunidade perdida pelo sistema de saúde de prevenir a doença.⁽⁵⁾ Crianças com idade < 5 anos representam um grupo demográfico importante para a compreensão da epidemiologia da tuberculose porque frequentemente a evolução da infecção tuberculosa primária ou latente para a doença é rápida, e as manifestações graves da doença são mais comuns nessa faixa etária.⁽⁴⁾ Portanto, casos de

RESUMO

Objetivo: As crianças são um grupo demográfico importante para a compreensão da epidemiologia da tuberculose em geral, e o monitoramento da tuberculose infantil é essencial para a prevenção adequada. O presente estudo procurou caracterizar a distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose infantil em Portugal continental; identificar áreas de alto risco e avaliar a associação entre taxas de notificação de tuberculose infantil e privação socioeconômica. **Métodos:** Por meio de modelos espaciais hierárquicos bayesianos, analisamos a distribuição geográfica das taxas de notificação de tuberculose pediátrica em 278 municípios entre 2016 e 2020 e determinamos as áreas de alto e baixo risco. Usamos a versão portuguesa do *European Deprivation Index* para calcular a associação entre a tuberculose infantil e a privação socioeconômica em cada área. **Resultados:** As taxas de notificação variaram de 1,8 a 13,15 por 100.000 crianças com idade < 5 anos. Identificamos sete áreas de alto risco, cujo risco relativo era significativamente maior que a média da área de estudo. Todas as sete áreas de alto risco situavam-se na área metropolitana do Porto e de Lisboa. Houve uma relação significativa entre a privação socioeconômica e as taxas de notificação de tuberculose pediátrica (risco relativo = 1,16; intervalo de credibilidade de 95%: 1,05-1,29). **Conclusões:** Áreas identificadas como sendo de alto risco e desfavorecidas socioeconomicamente devem constituir áreas-alvo para o controle da tuberculose, e esses dados devem ser integrados a outros fatores de risco para definir critérios mais precisos para a vacinação com BCG.

Descritores: Criança; Pobreza; Vacinação; Mycobacterium bovis.

Endereço para correspondência:

Sofia Castro. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Hospital Infante D. Pedro, Avenida Artur Ravara, 3814-501, Aveiro, Portugal.

Tel.: 351 234 378-300. E-mail: sofiafcastro@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), por intermédio do Programa Operacional Competitividade e Internacionalização; do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior de Portugal, Fundação para a Ciência e a Tecnologia – FCT – Unidade de Investigação em Epidemiologia, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto – EPIUnit (Processo n. UIDB/04750/2020) e do Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional – ITR (Processo n. LAY/0064/2020). Ana Isabel Ribeiro é bolsista da FCT, Estímulo ao Emprego Científico, Apoio Individual (Processo n. CECCIND/02386/2018).

tuberculose nessas crianças servem de alerta para a transmissão recente e/ou em curso na comunidade.⁽⁵⁾

Em Portugal, houve uma redução da incidência da tuberculose nos últimos anos; em 2014, Portugal alcançou o limiar (isto é, < 20/100.000 habitantes) para ser considerado um país com baixa incidência de tuberculose.^(3,6) Simultaneamente, foram preenchidos outros critérios recomendados pela OMS para o controle adequado da tuberculose: a existência de um sistema eficaz de vigilância e uma incidência anual de meningite tuberculosa em crianças inferior a 1/10.000.000 habitantes nos últimos cinco anos.^(6,7) Assim, em 2016, à semelhança do que já vinha sendo feito em outros países com baixa incidência de tuberculose, foi adotada pela Direção-Geral da Saúde a estratégia de vacinação seletiva de crianças com idade < 6 anos pertencentes a grupos de risco.⁽⁸⁾

A associação entre taxas mais altas de tuberculose e privação socioeconômica foi estabelecida em vários países, particularmente nos de baixa renda, com grande aglomeração, menor escolaridade e alto desemprego.⁽⁹⁻¹²⁾ Um estudo avaliou a relação entre a notificação de tuberculose e a privação socioeconômica em municípios portugueses.⁽¹³⁾ Embora não tenha apresentado relação significativa com a versão portuguesa do *European Deprivation Index* (EDI-PT, Índice Europeu de Privação Socioeconômica), a taxa de notificação de tuberculose apresentou relação significativa com dois dos componentes do EDI-PT: a proporção de trabalhadores braçais e a taxa de desemprego.⁽¹³⁾ O EDI-PT relacionou-se positiva e significativamente com as taxas de notificação de tuberculose multirresistente e não multirresistente na área metropolitana de Lisboa.⁽¹⁴⁾ Embora se saiba menos sobre a influência da privação socioeconômica na tuberculose infantil, é possível que as crianças sejam particularmente vulneráveis às características socioeconômicas da comunidade. Os fatores que sabidamente têm impacto são a escolaridade da população adulta, pois pais/adultos instruídos têm maior probabilidade de reconhecer sintomas e procurar assistência médica,⁽¹⁵⁾ e condições de moradia como a superpopulação, pois as crianças têm maior probabilidade de compartilhar espaços com outras crianças e adultos.^(16,17) Portanto, é plausível que medidas compostas de privação socioeconômica em cada área, tais como o EDI-PT, apresentem relação significativa com a tuberculose infantil.

A caracterização epidemiológica da tuberculose infantil contribui para uma abordagem diagnóstica melhor da tuberculose na população geral, e o monitoramento e acompanhamento de casos de tuberculose infantil são essenciais para a prevenção e tratamento adequados. Assim, buscamos caracterizar a distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose infantil em Portugal; identificar áreas de alto risco e determinar se existe relação entre as taxas de notificação de tuberculose infantil e a privação socioeconômica em cada área. Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo em Portugal a avaliar esses aspectos da tuberculose infantil.

MÉTODOS

Coleta de dados e área de estudo

Em Portugal, é obrigatória a notificação de casos de tuberculose. Os dados foram extraídos do Sistema Nacional de Vigilância da Tuberculose. Avaliamos as taxas de notificação de tuberculose infantil por município em Portugal continental (n = 278) entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020. Foram incluídos todos os casos de tuberculose em crianças com idade < seis anos. Arquipélagos foram excluídos porque apenas dois casos foram notificados em um único município (Ribeira Grande, nos Açores), e isso teria gerado taxas de notificação altamente instáveis.

Os dados populacionais foram extraídos do site do Instituto Nacional de Estatística (<https://www.ine.pt/>), e foram usadas estimativas populacionais por município para o período de estudo (faixa etária de 0 a 5 anos).

Privação socioeconômica

O EDI-PT foi usado para avaliar a privação socioeconômica nos municípios de Portugal continental. O EDI-PT é composto por oito variáveis censitárias e foi calculado com base na equação apresentada no Quadro 1.⁽¹⁸⁾

Análise estatística

Usamos modelos espaciais hierárquicos bayesianos para calcular o risco relativo (RR) e as taxas de notificação em cada área e para determinar as áreas de alto e baixo risco. Partimos do princípio de que a variável de resposta (casos de tuberculose em cada área) seguia uma distribuição de Poisson na qual E_i é o número esperado de casos e θ_i é o RR (equação 1). Usamos as taxas de notificação de casos de tuberculose em todo o país como referência para calcular o número esperado de casos. O número esperado de casos foi obtido por meio da soma do produto das taxas de notificação na população de referência (isto é, a população de Portugal continental) pela população de cada município (n = 278).

$$O_i \sim \text{Poisson}(E_i, \theta_i) \quad (\text{Equação 1})$$

$$\text{Log}(\theta_i) = \alpha + S_i \quad (\text{Equação 2.1})$$

em que α é um intercepto que quantifica a média do número de casos de tuberculose nos 278 municípios. O efeito S_i específico de cada área foi modelado com base no modelo de Besag-York-Mollie⁽¹⁹⁾ com parametrização sugerida por Dean et al. (equação 2.2.).⁽²⁰⁾

$$S_i = \tau(\sqrt{\varphi} * v_i + \sqrt{1 - \varphi} * v_i) \quad (\text{Equação 2.2})$$

em que v_i é o efeito estruturado e v_i é o efeito não estruturado. O efeito foi padronizado para tornar o modelo mais intuitivo e interpretável,⁽²¹⁾ de modo que φ expressa a proporção do efeito espacial causado pela parte estruturada e $1/\tau$ é a variância marginal de S_i .

Além disso, usamos a função “excursões” para determinar as áreas de alto e baixo risco.^(13,14,22) As áreas de alto risco são aquelas cujo RR é significativamente

Quadro 1. Equação usada para calcular o *European Deprivation Index* de Portugal.^a

Variáveis	
EDI-PT =	% casas não próprias × 1,191
	+ % domicílios sem descarga interna × 1,729
	+ % domicílios com 5 cômodos ou menos × 0,964
	+ % trabalhadores braçais × 0,370
	+ % moradores com baixa escolaridade × 0,511
	+ % não empregadores × 0,620
	+ % desempregados procurando emprego × 0,268
	+ % moradores estrangeiros × 1,038

EDI-PT: versão portuguesa do *European Deprivation Index* (Índice Europeu de Privação Socioeconômica).

^aAdaptado de Ribeiro et al.⁽¹⁸⁾

maior que 1 (isto é, está acima da média da área de estudo), ao passo que as áreas de baixo risco são aquelas cujo RR é significativamente menor que 1 (isto é, está abaixo da média da área de estudo). Esse método usa a distribuição conjunta posterior calculada a partir da *Integrated Nested Laplace Approximations* (INLA, aproximação de Laplace aninhada integrada). Considera a estrutura de dependência, permitindo que se identifiquem com precisão as áreas onde o RR é maior que 1. Para facilitar a interpretação, o RR foi convertido em taxas por 100.000 habitantes na faixa etária de 0 a 5 anos.

Também usamos os modelos supracitados para avaliar a associação entre tuberculose pediátrica e privação socioeconômica em cada área. A associação foi expressa em RR, que representa o incremento de risco por unidade de aumento no índice de privação socioeconômica. O RR era considerado significativamente maior ou menor se os intervalos de credibilidade de 95% não incluíssem o valor 1. Os RR e intervalos de credibilidade de 95% foram derivados de suas médias e quintis posteriores. As distribuições posteriores foram obtidas por meio da INLA, implantada na biblioteca de INLA do R.⁽²³⁾ RR, áreas de alto risco e áreas de baixo risco foram mapeadas por meio do sistema de informações geográficas de código aberto e gratuito QGIS, versão 3.16.

Considerações éticas

Não foram necessários nem a aprovação ética nem o consentimento livre e esclarecido, porque todos os dados referentes aos pacientes, coletados para um sistema de vigilância nacional oficial, foram anonimizados em conformidade com as diretrizes de ética em pesquisa de Portugal.

RESULTADOS

Entre 2016 e 2020, foram notificados em Portugal 152 casos de tuberculose infantil (número de casos por ano: 19 em 2016, 31 em 2017, 34 em 2018, 43 em 2019 e 25 em 2020). Isso corresponde a uma taxa bruta de notificação de tuberculose infantil de 5,48 notificações por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 5 anos. As taxas de notificação de tuberculose infantil variaram de 1,88 notificações (em Portimão, na Região do Algarve) a 13,15 notificações (em

Loures, na área metropolitana de Lisboa) por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 5 anos. No período de estudo, os nascidos vivos anuais variaram de 84.530 a 87.126; em 2016, foram 9.277 crianças vacinadas com BCG (10,6%).^(24,25) No tocante às formas graves de tuberculose (tuberculose disseminada, tuberculose meníngea ou ambas), foram notificados 4 casos em 2018 (todos os 4 eram crianças não vacinadas, e 3 preenchiam os critérios de elegibilidade para a vacinação com BCG) e 7 em 2019 (5 eram crianças não vacinadas, e 1 preenchia os critérios de elegibilidade para a vacinação com BCG).⁽⁶⁾ Em 2020, sete das 25 crianças notificadas com tuberculose (28,0%) haviam sido vacinadas com BCG.⁽²⁴⁾

A distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose pediátrica é mostrada na Figura 1A, e a delimitação das áreas de alto e baixo risco é mostrada na Figura 1B. Como se pode observar na Figura 1B, há sete áreas de alto risco de tuberculose pediátrica em Portugal (Lisboa, Loures, Sintra, Amadora, Odivelas, Matosinhos e Vila Nova de Gaia), todas elas localizadas na área metropolitana do Porto ou de Lisboa.

Foi observada uma associação positiva significativa entre o EDI-PT e as taxas de notificação de tuberculose pediátrica (RR = 1,16; intervalo de credibilidade de 95%: 1,05-1,29). Assim, para cada unidade de aumento no índice de privação, a taxa de notificação de tuberculose infantil aumentou 16%.

DISCUSSÃO

Neste estudo, caracterizamos a distribuição geográfica das taxas de notificação de tuberculose pediátrica em Portugal durante os cinco anos seguintes à transição de uma estratégia de vacinação universal com BCG para uma vacinação seletiva.

Como Portugal é um país com baixa incidência de tuberculose, a estratégia de prevenção mais adequada em crianças, sem aumentar o risco à saúde pública, é o rastreamento precoce de crianças expostas, o tratamento preventivo e a vacinação de crianças pertencentes a grupos de risco, porque são as que mais se beneficiam individualmente com a vacinação. Recomenda-se, portanto, que o risco em crianças não vacinadas com idade < 6 anos seja reavaliado sempre que houver contato com os serviços de saúde, porque a situação de risco individual pode mudar.⁽²⁶⁾ No entanto, nos últimos anos, têm ocorrido formas graves de tuberculose em crianças não vacinadas que preenchem os critérios de vacinação com BCG. Isso ressalta a importância de identificar e vacinar aqueles que preenchem os critérios de vacinação.

Considerando a distribuição espacial detalhada nos municípios, identificamos áreas de alto e baixo risco de tuberculose infantil em Portugal. Em conformidade com o que se relatou anteriormente em estudos de análise espacial da tuberculose em geral nacionalmente^(13,27) e internacionalmente,⁽²⁸⁾ observamos uma distribuição espacial altamente heterogênea da tuberculose infantil.

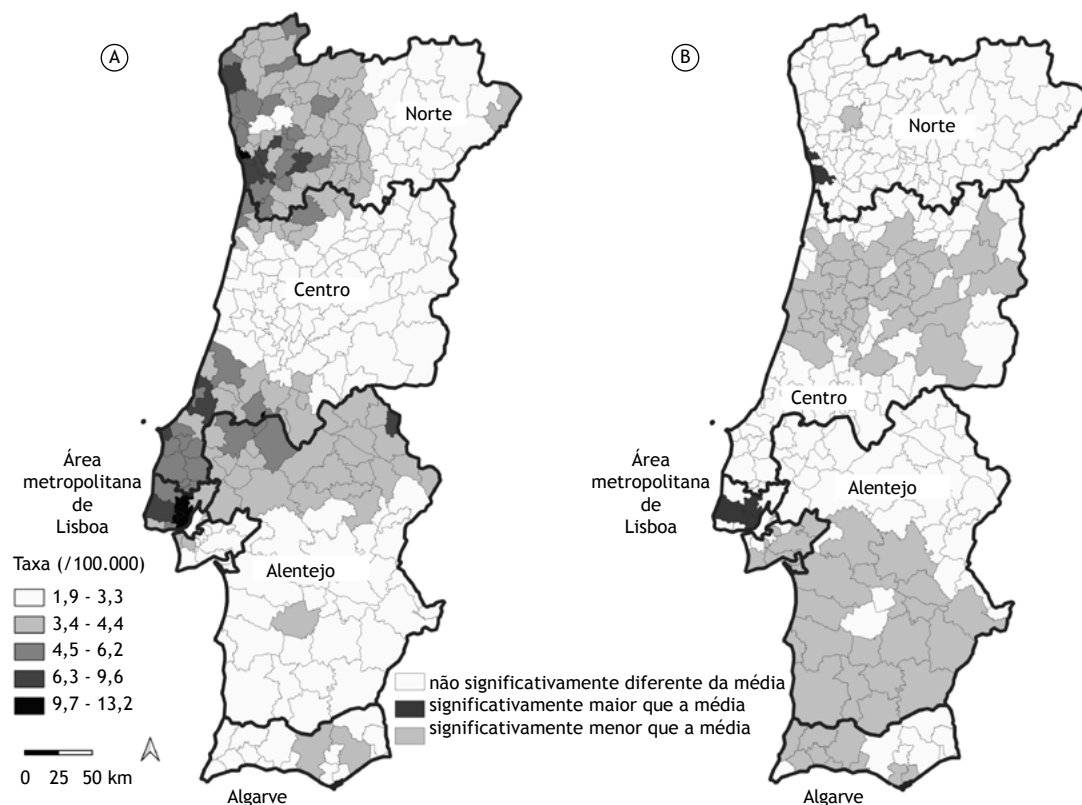


Figura 1. Distribuição espacial das taxas de notificação de tuberculose pediátrica (em A) e correspondente delimitação das áreas de alto e baixo risco (em B). As áreas de alto risco são aquelas cujo risco relativo (RR) é significativamente maior que 1 (isto é, está acima da média da área de estudo), ao passo que as áreas de baixo risco são aquelas cujo RR é significativamente menor que 1 (isto é, está abaixo da média da área de estudo).

Como não havia um ponto de corte pré-definido para determinar a taxa de incidência de tuberculose infantil, usamos como critério o RR significativamente maior que a média da área de estudo. Foram assim identificadas sete áreas de alto risco, todas elas localizadas na área metropolitana do Porto ou de Lisboa. Embora essa concentração de tuberculose nas regiões metropolitanas tenha sido relatada em outros estudos de análise espacial, áreas de alto risco de tuberculose em adultos em Portugal também podem ser encontradas em regiões periféricas e industriais da área metropolitana do Porto, no litoral da Região do Alentejo e na Região do Algarve.^(27,29,30) Pelo que sabemos, esse tipo de análise espacial da tuberculose infantil em Portugal ainda não havia sido realizado. Em virtude da abordagem única, dados referentes a adultos não devem ser extrapolados para a população pediátrica. Vários estudos avaliaram a distribuição espacial da tuberculose e sua associação com a privação socioeconômica; entretanto, sabe-se menos a respeito da tuberculose infantil. A relação entre diversos fatores socioeconômicos e a tuberculose pediátrica foi demonstrada em algumas regiões: menor acesso à assistência à saúde nas Filipinas,⁽²¹⁾ maior densidade populacional na Indonésia⁽³¹⁾ e maior pobreza na Espanha.⁽³²⁾ Demonstramos uma associação positiva significativa entre as taxas de notificação de tuberculose

infantil e a privação socioeconômica em Portugal. A cada unidade de aumento no EDI-PT, a taxa de notificação de tuberculose infantil aumentou 16%, sendo que esse efeito foi maior que o da tuberculose em adultos, cujo aumento percentual é de apenas 5% (resultados não publicados). Nossos resultados sugerem que a privação socioeconômica é um fator de risco de tuberculose infantil. Esses achados não são corroborados por um estudo anterior realizado em Portugal, no qual o EDI-PT composto não se relacionou com a taxa de notificação de casos de tuberculose.⁽¹³⁾ No entanto, no estudo em questão,⁽¹³⁾ foi usada uma versão diferente do EDI-PT. No presente estudo, usamos uma versão atualizada do EDI-PT. Além disso, o estudo supracitado⁽¹³⁾ avaliou a taxa de notificação de casos de tuberculose em geral, ao passo que em nosso estudo o foco foi a tuberculose infantil, refletindo as diferenças epidemiológicas entre a tuberculose em adultos e em crianças. Portanto, é possível que este seja um critério relevante de seleção de candidatos à vacinação com BCG e dos grupos de risco já definidos pela Direção-Geral da Saúde para a vacinação seletiva.⁽⁸⁾

Um dos pontos fortes deste estudo são os métodos estatísticos robustos usados para descrever a distribuição geográfica dos casos de tuberculose infantil, levando à identificação de áreas de risco de tuberculose

infantil. O uso de um índice atualizado de privação socioeconômica como o EDI-PT, validado para uso na população portuguesa, é outro ponto forte do presente estudo. Algumas das limitações de nosso estudo são seu caráter retrospectivo e o uso de dados provenientes do sistema nacional de notificação, que não permitem uma caracterização mais minuciosa da população estudada. Como já se demonstrou, existem muitos outros fatores de risco reconhecidos de tuberculose infantil, tais como desnutrição, analfabetismo, moradias superlotadas, imunossupressão (incluindo infecção pelo HIV) e tabagismo.⁽³³⁻³⁵⁾ Portanto, acreditamos que seria relevante analisar outros fatores de risco nessa população para compreender melhor os caminhos pelos quais se dá a associação entre privação socioeconômica e tuberculose em adultos.

Em conclusão, observamos uma distribuição geográfica heterogênea das taxas de notificação de tuberculose infantil e identificamos áreas de alto risco nos municípios de Portugal. Assim, deve-se dar prioridade a essas áreas para trazer à consciência a importância da prevenção da doença nos casos em que haja fatores de risco conhecidos e da identificação e tratamento precoce da tuberculose em adultos e crianças. Além disso, estabelecemos uma associação significativa entre a

privação socioeconômica e as taxas de notificação de tuberculose infantil, sendo que o papel da privação socioeconômica na tuberculose infantil é maior que na tuberculose em adultos. O EDI-PT mostrou-se uma medida sensível para capturar desigualdades relacionadas à tuberculose, o que também pode ser um fator importante a ser considerado na identificação de casos que preencham os critérios de vacinação. Esses achados devem ser integrados a outros possíveis fatores de risco para definir critérios mais precisos para a vacinação com BCG e ser usados para informar políticas de saúde pública relacionadas ao controle da tuberculose.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RD: concepção e desenho do estudo. SD e SC: organização do banco de dados, redação do manuscrito (ambas contribuíram igualmente). AIR e ETK: análise estatística. AIR: redação de seções do manuscrito. Todos os autores contribuíram com a revisão do manuscrito e aprovaram a versão submetida.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Jaganath D, Beaudry J, Salazar-Austin N. Tuberculosis in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36(1):49-71. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.11.008>
- World Health Organization. Roadmap for Childhood Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Portugal. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal - Dados definitivos 2020. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2020.
- World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine.* 2018;36(24):3408-3410. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.009>
- Portugal. Direção-Geral de Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. Norma no. 006/2016 (29/06/2016). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2016.
- Olson NA, Davidow AL, Winston CA, Chen MP, Gazmararian JA, Katz DJ. A national study of socioeconomic status and tuberculosis rates by country of birth, United States, 1996-2005. *BMC Public Health.* 2012;12:365. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-365>
- Lima SVMA, Dos Santos AD, Duque AM, de Oliveira Goes MA, da Silva Peixoto MV, da Conceição Araújo D, et al. Spatial and temporal analysis of tuberculosis in an area of social inequality in Northeast Brazil. *BMC Public Health.* 2019;19(1):873. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7224-0>
- Nguipodop-Djomo P, Rodrigues LC, Abubakar I, Mangtani P. Small-area level socio-economic deprivation and tuberculosis rates in England: An ecological analysis of tuberculosis notifications between 2008 and 2012. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240879>
- Nordholm AC, Andersen AB, Wejse C, Norman A, Ekstrøm CT, Andersen PH, et al. Social determinants of tuberculosis: a nationwide case-control study, Denmark, 1990-2018. *Int J Epidemiol.* 2022;51(5):1446-1456. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac109>
- Apolinário D, Ribeiro AI, Krainski E, Sousa P, Abranches M, Duarte R. Tuberculosis inequalities and socio-economic deprivation in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(7):784-789. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0907>
- Oliveira O, Ribeiro AI, Duarte R, Correia-Neves M, Rito T. Intra-urban variation in tuberculosis and community socioeconomic deprivation in Lisbon metropolitan area: a Bayesian approach. *Infect Dis Poverty.* 2022;11(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-00949-1>
- van Rie A, Beyers N, Gie RP, Kunneke M, Zietsman L, Donald PR. Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor. *Arch Dis Child.* 1999;80(5):433-437. <https://doi.org/10.1136/adc.80.5.433>
- Lopoo LM, London AS. Household Crowding During Childhood and Long-Term Education Outcomes. *Demography.* 2016;53(3):699-721. <https://doi.org/10.1007/s13524-016-0467-9>
- Massey University. Environmental Health Intelligence New Zealand (ehinz) [homepage on the Internet]. Wellington, New Zealand: ehinz; c2018. [cited 2023 Apr 15]. Household crowding (children aged 0-14 years). Available from: <https://www.ehinz.ac.nz/indicators/indoor-environment/household-crowding/>
- Ribeiro AI, Launay L, Guillaume E, Launoy G, Barros H. The Portuguese version of the European Deprivation Index: Development and association with all-cause mortality. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208320>
- Besag J, York J, Molli A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math.* 1991;43(1):1-20. <https://doi.org/10.1007/BF00116466>
- Dean CB, Ugarte MD, Militino AF. Detecting interaction between random region and fixed age effects in disease mapping. *Biometrics.* 2001;57(1):197-202. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2001.00197.x>
- Riebler A, Sørbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(4):1145-1165. <https://doi.org/10.1177/0962280216660421>
- Ribeiro AI, Krainski ET, Carvalho MS, Pina Mde F. Where do people live longer and shorter lives? An ecological study of old-age survival across 4404 small areas from 18 European countries. *J Epidemiol*

- Community Health. 2016;70(6):561-568. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-206827>
23. Rue H, Martino S, Lindgren F. INLA: Functions which allow to perform a full Bayesian analysis of structured additive models using Integrated Nested Laplace Approximation. R package version 0.0-1404466487; 2009.
 24. Portugal. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal - Dados definitivos 2021. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2021.
 25. Fundação Francisco Manuel dos Santos. PORDATA [homepage on the Internet]. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos; [cited 2023 Apr 15]. Dados-vivos de mães residentes em Portugal: total e fora do casamento. Available from: <https://www.pordata.pt/portugal/nados+vivos+de+maes+residentes+em+portugal+total+e+fora+do+casamento-14>
 26. Portugal. Direção-Geral da Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. Norma 006/2016 (24/03/2023). Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2023.
 27. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1445-1. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0302>
 28. Shaweno D, Karmakar M, Alene KA, Ragonnet R, Clements AC, Trauer JM, et al. Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16(1):193. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1178-4>
 29. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 May;8(5):636-47. PMID: 15137548.
 30. Oliveira O, Ribeiro AI, Krainski ET, Rito T, Duarte R, Correia-Neves M. Using Bayesian spatial models to map and to identify geographical hotspots of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal between 2000 and 2016. *Sci Rep*. 2020;10(1):16646. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73759-w>
 31. Wulan D, Rengganis S, Wahono EP. Spatial Analysis of Childhood Tuberculosis and Social Determinants in Bandar Lampung. *E3S Web Conf*. 2020;202(12006):1-6. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202020212006>
 32. Carrilero N, Dalmáu-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1150. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11230-9>
 33. GOV.UK [homepage on the Internet]. London: UK Health Security Agency [updated 2018 Aug 3; cited 2023 Apr 15]. Immunisation Against Infectious Disease Greenbook. Chapter 32 - Tuberculosis. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-the-green-book-chapter-32>
 34. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(6):624-628. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.044255>
 35. Attah CJ, Oguiche S, Egah D, Ishaya TN, Banwat M, Adgidzi AG. Risk factors associated with paediatric tuberculosis in an endemic setting. *Alexandria J Med*. 2018;54(4):403-409. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2018.05.002>