III – Etiopatogenia e diagnóstico da tuberculose

7. Diagnóstico

Angela Maria Werneck Barreto
Clemax Couto Sant'Anna
Carlos Eduardo Dias Campos
Cristina Alvim Castello Branco
Domênico Capone
Eduardo Pamplona Bethlem
Fátima Moreira Martins
Fernando Augusto Fiúza de Melo
Genésio Vicentin
Germano Gerhardt Filho
Hisbello da Silva Campos
Luiz Carlos Corrêa da Silva
Maria das Graças R. Oliveira
Paulo César de Souza Caldas
Waldir Teixeira Prado

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

BARRETO, A.M.W., *et al.* Diagnóstico. In: PROCÓPIO, M.J., org. *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço* [online]. 7th ed. rev. and enl. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, pp. 145-229. ISBN: 978-85-7541-565-8. Available from: doi: [10.7476/9788575415658.0009](https://doi.org/10.7476/9788575415658.0009). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/zyx3r/epub/procopio-9788575415658.epub>

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

7. Diagnóstico

*Angela Maria Werneck Barreto, Clemax Couto Sant'Anna,
Carlos Eduardo Dias Campos, Cristina Alvim Castello Branco,
Domênico Capone, Eduardo Pamplona Bethlem, Fátima Moreira Martins,
Fernando Augusto Fiúza de Melo, Genésio Vicentin, Germano Gerhardt Filho,
Hisbello da Silva Campos, Luiz Carlos Corrêa da Silva,
Maria das Graças R. Oliveira, Paulo César de Souza Caldas
e Waldir Teixeira Prado*

Neste capítulo, serão apresentados os meios e métodos para se fazer uma investigação diagnóstica de tuberculose. O diagnóstico envolve a anamnese, o exame físico e a realização de exames complementares. Deve-se estar particularmente atento para o histórico do paciente, identificando precocemente casos de recidiva ou de abandono de tratamento, e para dados de sua vida social que apontem contato recente com pacientes com tuberculose. O profissional da saúde deve ter domínio sobre o significado dos principais resultados dos **exames complementares** e a capacidade de analisar o conjunto das informações, a fim de conseguir o êxito de um diagnóstico correto e precoce.

Sinais e sintomas

Os profissionais da saúde são treinados para identificar sinais e sintomas clínicos e analisar sua evolução ao longo do tempo, bem como organizar os trabalhos de investigação para chegar a conclusões válidas. No caso da tuberculose, o médico deve orientar-se por algumas evidências descritas a seguir.

Evidências importantes a considerar no diagnóstico da tuberculose

- A tuberculose se manifesta habitualmente por uma síndrome infecciosa de curso crônico, com febre baixa.
- É uma doença que consome, debilitando e emagrecendo o indivíduo. ►

- A localização mais frequente é a pulmonar; tosse com ou sem expectoração por três semanas ou mais é o sintoma mais frequente. Podem ocorrer escarros sanguíneos e hemoptise, especialmente em adultos.
- Nas formas extrapulmonares, o quadro clínico varia conforme a localização e a gravidade do caso.
- A forma extrapulmonar mais prevalente em adultos é a pleural, a qual pode se apresentar com forma aguda de dor torácica e febre, podendo ser confundida com quadro pneumônico.
- As formas primárias são mais frequentes nas crianças.
- A maioria dos casos ocorre na faixa etária entre 15 e 50 anos.
- Pessoas recém-infectadas há até dois anos têm maior probabilidade de adoecer.
- Idosos, diabéticos, pessoas vivendo com o vírus HIV e com outras condições de imunossupressão, como neoplasias, gastrectomizados, pacientes com silicose e portadores de insuficiência renal crônica, têm maior probabilidade de adoecer.

Figura 1 – Ilustração para o folheto Tuberculose do SNT

Charge: Luís Sá ([19--]).

Fonte: Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Probabilidade social

A tuberculose é uma doença com fortes componentes sociais e econômicos. Pessoas com baixa renda, vivendo em comunidades urbanas densas, com precárias condições de habitação e com famílias numerosas, têm maior risco de infecção e de adoecimento e morte por TB. Nessas condições, o indivíduo em contato com um paciente com tuberculose pulmonar, no domicílio ou na vizinhança, está mais exposto à infecção e ao adoecimento. Do mesmo modo, moradores de instituições de longa

permanência, como presídios, instituições de abrigo para menores em conflito com a lei, abrigos de idosos, abrigos sociais, entre outras, têm também maior probabilidade de se infectar e adoecer.

Para refletir

Como o profissional da saúde pode agir de modo ativo para buscar pessoas nas circunstâncias de maior probabilidade?

Foto 1 – Doente sendo socorrido pela Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose

Fonte: Archivos de Hygiene (1930).

Busca na comunidade

Deve-se fazer a busca de casos de tuberculose em todos os adultos que apresentem tosse e expectoração por três semanas ou mais, através do exame bacteriológico. Sempre que possível, mas principalmente quando a baciloscopia direta for persistentemente negativa ou não houver expectoração (**sintomático respiratório**), o paciente deve ser encaminhado a uma Unidade Básica de Saúde (UBS) para os exames necessários.

Atenção especial deve ser dada a populações de maior risco de adoecimento, representadas, sobretudo, por residentes em comunidades fechadas de longa permanência, onde se justifica a busca ativa periódica de casos. Alcoolistas, usuários de drogas endovenosas, moradores de rua, trabalhadores da saúde e outros em contato com bacilíferos também são prioritários para essa ação. Incluem-se nessa categoria,

A busca de casos deve integrar o trabalho do agente que faz visita domiciliar sistemática, sobretudo nas comunidades em que esteja organizada a atenção primária de saúde.

ainda, os imunodeprimidos por uso de medicamentos, com doenças imunossupressoras, principalmente a Aids.

Busca na demanda

A conduta adequada é interrogar, de forma sistemática, as pessoas que, por qualquer motivo, procuram os serviços de saúde. Deve-se averiguar a ocorrência de tosse e expectoração há três semanas ou mais e submetê-las a exame bacteriológico e radiológico, quando adequado.

Quadro 1 – Busca de casos de tuberculose e exames a serem realizados

Quem buscar?	Exames
Sintomáticos respiratórios com história de contatos com doentes tuberculosos	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Pessoa soropositiva para HIV	Prova tuberculínica Radiografia do tórax Baciloscopia e cultura de escarro, se houver
Indivíduos com tosse e expectoração por três semanas ou mais	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Sintomáticos respiratórios que vivem em instituições fechadas	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Trabalhador da saúde sintomático respiratório	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Criança contato de Baar positivo	Radiografia do tórax e prova tuberculínica

A organização do sistema de busca de casos na unidade de saúde compreende os seguintes elementos:

- envolvimento de toda a equipe de saúde (médicos, enfermeiros, demais profissionais de nível superior e auxiliares) na busca dos sintomáticos respiratórios entre a população que demanda a unidade de saúde, por qualquer motivo;
- sistema de registro dos sintomáticos respiratórios identificados para uma avaliação do parâmetro na demanda;
- participação do laboratório com pessoal treinado nas técnicas de baciloscopia e no registro dos sintomáticos respiratórios examinados;
- sistema de referência para encaminhamento dos casos que requeiram maior capacidade resolutiva.

Uma vez identificado o sintomático respiratório na demanda da unidade de saúde, devem ser escolhidos os exames complementares necessários (Quadro 1) e, de acordo com a situação, definir a conduta a ser tomada.

Busca entre contatos

Os contatos de doentes bacilíferos têm maior risco de adoecer e, por essa razão, constituem o grupo prioritário para a busca de casos. Esse grupo compreende todas as pessoas, familiares ou não, que convivem com o paciente com tuberculose em um mesmo ambiente, seja o próprio domicílio, as instituições de longa permanência, escola ou pré-escola. Atenção a todos os contatos de crianças com TB, que são, em geral, resultantes de exposição intradomiciliar e devem ser investigados. Recomenda-se a realização de visita domiciliar para investigação das condições de transmissão e convivência dos contatos identificados na entrevista do caso-índice.

Todos os contatos serão convidados a comparecer à unidade de saúde para serem avaliados de forma criteriosa, com anamnese e exame físico. As pessoas sintomáticas, adultos ou crianças, devem ser investigadas de forma ampliada com radiografia de tórax, baciloscopia de escarro e/ou outros exames, de acordo com cada caso, principalmente as pessoas com HIV/Aids. Para as pessoas assintomáticas, adultos e adolescentes maiores de 10 anos, deve-se realizar PT e tratar ou não de ILTB, após afastada doença ativa por meio de exame radiológico. Contatos com história prévia de TB tratada anteriormente, com quaisquer resultados da PT, não devem ser tratados para ILTB. No caso de se encontrar uma PT maior que 5 mm, deve-se repeti-la entre cinco e oito semanas após a primeira PT, para verificação de possível conversão por infecção recente. Será considerada conversão da PT quando houver um incremento de, pelo menos, 10 mm em relação à anterior.

A avaliação dos contatos dos pacientes bacilíferos deve ser realizada pela atenção básica. Todos devem ser convidados a comparecer à unidade de saúde e investigados de acordo com as figuras a seguir.

O resultado da avaliação do contato deve ser registrado em prontuário ou ficha específica. Os contatos registrados e examinados devem ser informados no livro de Registro e Acompanhamento de Tratamento de Casos de Tuberculose (Anexo B), em campo específico. Não sendo constatada TB ou não existindo indicação de tratamento da ILTB, serão orientados a retornar à unidade de saúde, em caso de aparecimento de sinais e sintomas sugestivos de tuberculose, particularmente sintomas respiratórios.

Figura 2 – Fluxograma para investigação de contatos adultos e adolescentes >10 anos

Para crianças assintomáticas, recomenda-se realizar PT e radiografia de tórax na primeira consulta. Se PT for maior que 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de dois anos ou portadoras de qualquer condição imunossupressora ou maior que 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos, tratar ILTB. Se PT não preencher os critérios mencionados, repeti-la em oito semanas. Em caso de conversão, tratar ILTB (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma para avaliação de contatos crianças (< 10 anos)

(*) Empregar o Quadro de pontuação (ver Capítulo 4 – “Determinantes sociais, econômicos e culturais das doenças”).

(**) PT 5 mm (em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou portadoras de condição imunossupressora); ou 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

Nota: * Empregar o quadro de pontuação (ver Capítulo 7 – “Diagnóstico”).

** PT ≥ 5mm (em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou portadoras de condição imunossupressora); ou ≥ 10mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

Contatos infectados pelo HIV deverão tratar ILTB independentemente do resultado da PT (ver Parte IV – “Tratamento e prevenção da tuberculose”).

Exames complementares para diagnóstico da tuberculose

Neste tópico são detalhados os exames complementares que podem ser úteis para confirmação do diagnóstico da tuberculose. Frente a um conjunto de evidências clínicas, epidemiológicas e sociais, os testes de confirmação utilizados dependerão de sensibilidade, especificidade e valor preditivo. Os exames complementares utilizados na investigação diagnóstica de tuberculose podem ser: bacteriológicos, moleculares, bioquímicos, imunológicos, histopatológicos e radiológicos.

Dentre os atualmente empregados na rotina, o exame bacteriológico é o que permite a confirmação do diagnóstico. Pode ser feito pelo método direto – baciloscopia – ou pela cultura. O exame direto é o mais empregado na rotina das Unidades de Saúde por causa de sua simplicidade, rapidez e baixo custo. Tem como principais inconvenientes o fato de necessitar de grande quantidade de bacilos no material examinado (segundo a maior parte dos autores, pelo menos 5 mil bacilos por mililitro de amostra) e de identificar o micro-organismo apenas como um Bacilo Álcool-Ácido Resistente (Baar), não diferenciando *M. tuberculosis* de outras micobactérias.

A consequência prática da primeira particularidade é que apenas lesões extensas, nas quais a população bacilar é grande, costumam apresentar resultado positivo ao exame direto. A cultura, por sua vez, permite identificar a micobactéria e pode ser positiva em presença de pequeno número de bacilos no material examinado, possibilitando o diagnóstico de lesões iniciais e paucibacilares. Entretanto, o resultado só é possível após um período de, pelo menos, duas a quatro semanas (BacTec e outros). Além de possibilitar a confirmação do diagnóstico, a cultura é útil também na avaliação da sensibilidade da micobactéria aos quimioterápicos e na identificação de outros germes álcool-ácido resistentes.

A radiologia é outro método diagnóstico frequentemente utilizado. Tem como principais desvantagens a inexistência de equipamento radiográfico em parcela significativa das Unidades de Saúde e o caráter não específico das imagens da tuberculose na radiografia simples. Com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução, esse último ponto perdeu valor, já que, com esse método radiográfico, é possível fazer o diagnóstico de tuberculose com maior margem de certeza.

A prova tuberculínica é outro exame complementar que pode ser usado. Expressa apenas o reconhecimento, pelo sistema imune do indivíduo testado, da estrutura do bacilo tuberculoso, ou seja: detecta a infecção tuberculosa. No entanto, estudos demonstram que reações fortes ao teste tuberculínico podem ser consideradas sugestivas do diagnóstico em situações particulares.

O exame histopatológico costuma ser usado na investigação das formas extrapulmonares da tuberculose, nas quais o exame bacteriológico pode ser de difícil realização.

Novos métodos de diagnóstico vêm sendo testados com o intuito de acelerar a confirmação etiológica da tuberculose. Técnicas visando identificar a presença de *M. tuberculosis* vivo ou morto, de componentes do bacilo ou a resposta do hospedeiro contra a infecção têm sido avaliadas na busca de um método ideal, ou seja, com alta sensibilidade e especificidade, baixo custo e de realização rápida e simples.

No entanto, ainda não há uma avaliação conclusiva acerca da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos desses métodos. Por isso, só se justifica usá-los como auxiliares para o diagnóstico em serviços de referência, serviços especializados ou instituições de pesquisa.

Uso dos testes diagnósticos

Testes diagnósticos raramente são 100% acurados, isto é, podem ocorrer resultados falsos positivos e falsos negativos. Um teste diagnóstico é válido se ele detectar a maioria das pessoas com a enfermidade em questão (elevada sensibilidade) e excluir a maioria dos indivíduos sem essa enfermidade (elevada especificidade) e se o resultado positivo do teste indicar que a doença está presente (elevado valor preditivo positivo).

Novos testes devem ser validados por meio da comparação com um padrão-ouro estabelecido em uma amostra apropriada. A melhor medida de utilidade de um teste diagnóstico, provavelmente, é a **razão de verossimilhança** – maior probabilidade de encontrar um resultado positivo do teste em alguém com a doença, quando em comparação com a situação de alguém sem a mesma (SACKETT et al., 1997). Por exemplo, para determinar objetivamente a utilidade do exame radiológico do tórax (telerradiografia), nós precisamos selecionar um grupo de indivíduos e submetê-los tanto ao exame radiológico quanto ao exame laboratorial de isolamento de *M. tuberculosis* em cultura (teste padrão-ouro). Esse exercício é conhecido como validação de um teste diagnóstico.

Gráfico 1 – Medindo a acurácia dos testes diagnósticos

		Resultado do padrão-ouro		
		+	-	
RESULTADO DO TESTE DIAGNÓSTICO ESTUDADO	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d

Doentes = a+c
 Não doentes = b+d
 Positivos ao teste = a+b
 Negativos ao teste = c+d

Sensibilidade e (Sen) - Quão bom é um teste para identificar pessoas com a doença?

Especificidades (Esp) - Quão bom é um teste para corretamente excluir pessoas que não têm a doença?

Valor preditivo positivo (Vp+) - Se um teste de uma pessoa é positivo, qual a probabilidade de ela ser doente?

Valor preditivo negativo (Vp-) - Se um teste de uma pessoa é negativo, qual a probabilidade dela não ser doente?

Sen = $a/(a+c)$
 Esp = $d/(b+d)$
 Vp+ = $a/(a+b)$
 Vp- = $d/(c+d)$
 LR+ = $sen/(1-esp)$

Razão de verossimilhança positivo (LR+) - Quão mais provável é que um teste positivo encontre uma pessoa doente do que uma pessoa não doente?

Como resultado da aplicação desses testes, podemos classificar indivíduos como positivos e negativos. Indivíduos doentes podem ser classificados tanto como positivos como negativos, e o mesmo ocorre para indivíduos não doentes. A proporção de indivíduos classificados como positivos entre os doentes representa a capacidade de o teste identificar os doentes, ou seja, sensibilidade do teste diagnóstico. Já a capacidade de identificar os não doentes é medida pela proporção de indivíduos classificados como negativos entre os não doentes. A razão de verossimilhança positiva combina a sensibilidade e a especificidade, como consta no gráfico anteriormente apresentado.

Gráfico 2 – Padrão-ouro para tuberculose

		Padrão-ouro p/ tuberculose		
		+	-	
TELERRADIOGRAFIA DE TÓRAX	+	64	38	102
	-	9	889	898

<p>Sen = $64/73 = 87,7\%$ Esp = $889/927 = 95,9\%$ Vp+ = $64/102 = 62,7\%$ Vp- = $889/898 = 98,9\%$ LR+ = $87,7/4,1 = 21,4\%$</p>	<p>Doentes = 73 Não doentes = 927 Positivos ao teste = 102 Negativos ao teste = 898</p>
--	--

Os valores preditivos positivos e negativos não são características dos testes, mas, sim, resultado da aplicação destes. Como consequência, podemos observar baixa capacidade de prever a ocorrência da doença, mesmo usando testes com elevadas sensibilidade e especificidade. No exemplo anterior, o valor preditivo é de apenas 63%, ainda que a prevalência da doença não seja tão baixa (7,3%) no grupo estudado. De fato, outros exames, como a baciloscopia direta de escarro, apresentam melhor performance e, por isso, são mais indicados como ferramenta diagnóstica para o controle da tuberculose em programas de saúde pública.

Para refletir

Por que a telerradiografia de tórax, muitas vezes, ainda é o primeiro exame pedido para grande parte dos sintomáticos respiratórios (SR), se a baciloscopia direta de escarro tem melhores sensibilidade e especificidade para a TB?

Como interpretar os testes diagnósticos

Os valores preditivos positivos e negativos dos testes diagnósticos, diferentemente da sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança, dependem da prevalência da doença. Quanto mais elevada for a prevalência de uma doença, maior será o valor preditivo de um teste diagnóstico:

$$Vp+ = \frac{\text{Sen} \times P}{(\text{Sen} \times P) + (1 - \text{Esp}) + (1 - P)}$$

Essa equação representa a relação entre o valor preditivo positivo, a sensibilidade, a especificidade e a prevalência.

Sensibilidade, especificidade e valor preditivo de um teste diagnóstico

Algumas ferramentas usadas no diagnóstico da tuberculose baseiam-se em medidas contínuas, como, por exemplo, a prova tuberculínica (PT). Esse exame consiste na mensuração da endureção produzida pela aplicação subcutânea de um Derivado Proteico Purificado (PPD) de micobactéria. Como os resultados são expressos em milímetros, a definição de normalidade para esse teste cutâneo considera as reações observadas em indivíduos sadios comparadas com as de indivíduos infectados por *M. tuberculosis*.

O Gráfico 3 apresenta uma representação esquemática das distribuições de medidas de um teste diagnóstico quantitativo (variável contínua) e as áreas correspondentes à sensibilidade e à especificidade, segundo determinado ponto de corte “k”. Esse valor é também denominado critério de positividade, pois, acima dele, diz-se que o resultado do teste é positivo.

$$Vp+ = \frac{\text{Sen} \times P}{(\text{Sen} \times P) + (1 - \text{Esp}) + (1 - P)}$$

Gráfico 3 – Relações entre sensibilidade e especificidade

Fonte: Adaptado de Knapp e Miller (1992).

Espécimes clínicos

Material

Os espécimes clínicos comumente utilizados para a investigação do *M. tuberculosis* e de outras espécies de micobactérias são: escarro, lavado gástrico, lavado brônquico e broncoalveolar, urina, fluidos orgânicos, pus, material de biópsia e de ressecção.

Colheita de escarro

Quando colher escarro para exame, o profissional da saúde deve observar sempre as normas de biossegurança.

Condutas – A boa amostra de escarro é a proveniente da árvore brônquica, obtida após esforço da tosse, e não a que se obtém da faringe, que, usualmente, contém saliva. Solicitam-se duas amostras de escarro ao paciente, sendo a primeira colhida durante a primeira consulta, e a outra, no dia seguinte, ao despertar. O escarro deverá ser colhido em local aberto e bem ventilado. A colheita deve ser feita em potes plásticos descartáveis, transparentes, limpos, de boca larga, com tampa de rosca e capacidade de cerca de 30 a 50 ml. O nome do paciente e o seu número de registro devem ser colocados sempre no corpo, e não na tampa do pote.

Orientações ao paciente para a colheita de escarro

- Lavar a boca com água antes de expectorar, para eliminar resíduos de comida, pasta de dente e outros.
- Inspirar profundamente, reter por instantes o ar no pulmão, tossir e lançar o material no recipiente. Essa operação deverá ser repetida até a obtenção de três eliminações de escarro, evitando que escorra pela parede externa do pote.
- Fechar hermeticamente o pote e envolvê-lo em papel limpo, com o cuidado de manter o frasco com a boca para cima.
- Lavar as mãos com água e sabão.

Quando a expectoração é escassa, pode-se recorrer a outros métodos, como indução do escarro e colheita do material por broncoscopia e lavagem gástrica. O escarro induzido é obtido após micronebulização (2-4 ml de solução de cloreto de sódio a 3%).

Colheita de outros materiais

Pela escassa quantidade de bacilos presentes (materiais paucibacilares), os espécimes descritos a seguir devem ser submetidos a baciloscopia e também ser semeados para cultura em meios apropriados.

- Urina** – Recomenda-se a colheita de todo o volume da primeira urina da manhã. O número de amostras recomendado é de, no mínimo, três e, no máximo, seis, colhidas em dias consecutivos. Antes da micção, deve-se lavar a genitália externa com água e sabão. O recipiente (de 300 a 500 ml) deve estar limpo, e a amostra deve ser encaminhada o mais rápido possível ao laboratório, acondicionada em isopor com gelo.
- Líquido cefalorraquidiano, pleural, ascítico e outros** – Colher esses materiais em tubo estéril e enviar ao laboratório imediatamente, de preferência acondicionado em isopor com gelo.
- Biopsia e material de ressecção** – Colher esses materiais em frasco com água destilada ou salina fisiológica estéril. Não adicionar conservantes (formol ou outros). Enviar ao laboratório imediatamente, de preferência acondicionado em isopor com gelo.
- Sangue** – Colher esse espécime em tubo estéril, agregando de preferência o SPS (polianetol sulfonato de sódio) como anticoagulante. O volume recomendado é de 5 ml. Enviar ao laboratório imediatamente.
- Endométrio** – No caso de suspeita de tuberculose uterina, deve-se realizar a biopsia de endométrio, e não a colheita de sangue menstrual.

Conservação e transporte das amostras

Quanto mais rapidamente o espécime chegar ao laboratório, maior será a possibilidade de se encontrar *M. tuberculosis* e outras micobactérias. A temperatura ambiente e o tempo favorecem a multiplicação de micro-organismos contaminantes. O escarro obtido de expectoração pode ser excepcionalmente conservado sob refrigeração por até sete dias, sem que haja prejuízo na realização da baciloscopia e da cultura. Se examinado num prazo de até 24 horas, não há necessidade de refrigeração do material, desde que não exposto ao sol ou a temperaturas elevadas.

Exames bacteriológicos

Baciloscopia

É fundamental que os profissionais da saúde conheçam as condições que asseguram a confiabilidade dos resultados da baciloscopia e da cultura. Para que o laboratório possa fornecer resultados, é necessário que receba espécimes que provenham do local da lesão que se investiga e que sejam identificados, conservados e transportados adequadamente.

A baciloscopia pelo método Ziehl-Neelsen é um exame simples, rápido, econômico e o mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar. A cultura, apesar de ser o método mais específico e sensível para detectar o bacilo da tuberculose, é indicada na confirmação de casos de tuberculose pulmonar, sobretudo naqueles com baciloscopia negativa, no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar e no diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias.

Figura 4 – Ilustração para folheto de tuberculose do SNT

Autor da Charge: Luís Sá (19--).

Fonte: Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Preparação do esfregaço

Para evitar erros resultantes de troca de lâminas, deve-se destampar o pote da amostra a ser examinada somente frente à lâmina correspondente, assegurando-se que ambos tenham o mesmo número de identi-

ficação. Não é recomendável o processamento de mais de dez amostras simultaneamente. As lâminas devem ter 1/3 de sua superfície destinado à numeração e 2/3 reservados para o esfregaço.

Condutas para a preparação do esfregaço

- a) A preparação do esfregaço deve ser feita atrás da chama de um bico de Bunsen (ou lamparina a álcool) para evitar a contaminação do manipulador ou, ainda, em equipamentos especiais de segurança biológica (cabine de segurança biológica). Deve-se dar preferência à utilização de aplicadores descartáveis de madeira para escolha da partícula e preparo do esfregaço, uma vez que a flambagem da alça de platina é uma etapa que produz grande número de aerossóis, oferecendo risco de contaminação.
- b) O aplicador de madeira deverá ser partido em dois, e suas extremidades farpadas auxiliarão a escolha da partícula útil, constituída pela parte purulenta ou mais espessa que a amostra contém.
- c) Colocada a partícula sobre a lâmina, estendê-la com o aplicador em movimentos de vaivém até a obtenção de uma película homogênea, que não seja nem muito espessa nem muito delgada. Após a secagem do esfregaço à temperatura ambiente, fixar cada lâmina com três passagens rápidas sobre a chama.

Coloração de Ziehl Neelsen

A técnica de Ziehl-Neelsen tem três fases:

1ª fase: Coloração

- Colocar o conjunto de lâminas fixado sobre o suporte de coloração, com o esfregaço voltado para cima.
- Cobrir a totalidade da superfície do esfregaço com fucsina fenicada previamente filtrada.
- Aquecer o esfregaço suavemente com a chama de uma mecha de algodão umedecida em álcool (ou com a chama do bico de Bunsen ou da lamparina), passando-a lentamente por debaixo das lâminas, até que se produza emissão de vapores. Repetir essa operação até que se completem três emissões sucessivas, assegurando-se de que a fucsina não ferva e que o esfregaço esteja permanentemente coberto por fucsina durante o aquecimento. A operação deve durar, no máximo, cinco minutos.
- Eliminar a fucsina lavando a lâmina com um jato d'água de baixa pressão sobre a película corada, cuidando para que não se desprenda.

2ª fase: Descoramento

- Cobrir toda a superfície do esfregaço com álcool-ácido.
- Segurar a lâmina entre o polegar e o indicador e fazer movimentos de vaivém, para que o álcool vá descorando e arrastando a fucsina.
- Eliminar o álcool-ácido quando adquirir coloração vermelha, tal como se fez com a fucsina.
- O esfregaço estará descorado quando suas partes mais grossas conservarem apenas um ligeiro tom rosado.

3ª fase: Coloração de fundo

- Cobrir toda a superfície do esfregaço com azul de metileno.
- Lavar as lâminas exatamente do mesmo modo como se fez para a fucsina e deixá-las secar à temperatura ambiente, na estante de madeira.

Observação microscópica

Os germes álcool-ácido resistentes (micobactérias) com a coloração de Ziehl-Neelsen apresentam-se como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, mais ou menos granulosos, isolados aos pares ou em grupos e corados de vermelho num fundo azul. A observação microscópica deve verificar a existência e a quantidade aproximada de bacilos álcool-ácido resistentes em cada campo microscópico.

Quadro 2 – Leitura de lâminas e resultado da baciloscopia (contagem semiquantitativa)

Baer por campo microscópico	Resultado
Nenhum bacilo em 100 campos observados	Negativo
Menos de 1 bacilo por campo em 100 campos observados	+
De 1 a 10 bacilos por campo em 50 campos observados	++
Mais de 10 bacilos por campo em 20 campos observados	+++

Fonte: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (2005).

Figura 5 – Esmregaço de escarro – Bacilo de Koch

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

A Figura 5 mostra que os bacilos de Koch são bastonetes retilíneos e delgados corados pela fucsina fenicada, podendo apresentar formas curvas e com extremidades ligeiramente arredondadas, medindo entre 2 e 4 micrômetros de comprimento por 0,4 a 0,5 micrômetros de largura. Apresentam-se isolados ou em pequenos grupos.

Cultura

Até o momento, o diagnóstico de certeza da tuberculose é realizado por meio da cultura do material da lesão, com isolamento e identificação do bacilo. Os espécimes utilizados para o isolamento de micobactérias podem ser contaminados, como é o caso do escarro, da urina e da lesão de cavidade aberta; ou não contaminados, como líquidos, sangue e tecidos. No primeiro caso, é necessário eliminar a flora associada que, por se desenvolver muito mais rapidamente, contamina o meio de cultura e impede a multiplicação dos bacilos.

O meio de cultura mais utilizado para o isolamento de *M. tuberculosis* é o de Lowenstein-Jensen. É um meio complexo, rico e que propicia o crescimento da maioria das micobactérias. O crescimento do *M. tuberculosis* ocorre em torno do 28º dia de incubação à temperatura de 37°C.

A cultura de *M. tuberculosis* realizada em meio Lowenstein-Jensen (L-J) e/ou outros meios sólidos, tais como Middlebrook 7H10 ou 7H11, ainda é o método de detecção de referência. Porém, sistemas alternativos em meio líquido, incluindo detecção automática ou visual de metabólitos produzidos ou consumidos durante o crescimento micobacteriano, estão disponíveis no mercado.

O sistema pioneiro foi o BACTEC 460TB (Becton, Dickinson & Company), que detecta a liberação de CO₂ marcado isotopicamente durante

o crescimento bacilar. Em razão de problemas associados ao uso de material radioativo e à contaminação das amostras durante a inoculação, sistemas alternativos têm sido desenvolvidos. Um deles é o MB/BacT, um sistema fechado e automático para detecção colorimétrica de CO₂. Atualmente, o sistema de detecção mais utilizado é o que foi inicialmente descrito como *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT; Becton, Dickinson & Company): é um método que utiliza tubos de ensaio com base de silicone impregnado com moléculas fluorescentes na ausência de O₂. O crescimento bacteriano pode ser avaliado visualmente (MGIT) ou automaticamente (BACTEC 9000 MB; BACTEC MGIT 960). Uma variante é o MB Redox (Biotest AG), baseado na formação, durante o crescimento, de um sal formazan insolúvel e colorido.

O sistema automatizado MGIT 960 (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) utiliza um sensor fluorimétrico que detecta a quantidade de oxigênio consumido ou metabolizado pela micobactéria. Tem capacidade de incubação de até 960 culturas com monitoramento contínuo. O material é semeado em um meio líquido que contém um composto fluorescente. Quando há crescimento de micobactérias, ocorre o consumo de oxigênio, o qual é detectado pelo aparelho.

Diversos trabalhos têm buscado avaliar a sensibilidade, a velocidade de detecção de *M. tuberculosis* e de outras espécies micobacterianas (MNT) e a taxa de contaminação a partir de espécimes clínicos utilizando métodos convencionais e novos. A maior vantagem dos métodos novos é a redução do tempo de detecção de crescimento bacilar, que passa de 20-25 dias com o método L-J para 7-15 dias, dependendo da carga bacilar inicial da amostra. Tanto as amostras estéreis quanto as respiratórias podem ser avaliadas, exceto o sangue, que requer sistemas particulares (BACTEC 13A *blood culture system*; BACTEC MYCO/F *lytic*). Através da inclusão de antibióticos no meio, os métodos ainda permitem a diferenciação do complexo MTB de micobactérias atípicas e a avaliação da sensibilidade a drogas. A combinação de sistemas de cultura automática e sondas genéticas ou kit de PCR aumenta ainda mais a velocidade de detecção de crescimento.

Em um estudo de Mukhopadhyay e outros (2006), no qual se procurou comparar a baciloscopia e a cultura do escarro com um teste sorológico (ASSURE TB *Rapid Test*), verificou-se que o teste sorológico possibilitava aumento discreto da sensibilidade, porém tinha menor especificidade que os métodos bacteriológicos tradicionais. A conclusão final foi de que a associação de métodos geraria pequeno aumento da sensibilidade, mantendo a especificidade moderada.

Identificação

Após o crescimento da cultura é necessário identificar a espécie micobacteriana, comumente através de testes bioquímicos. No caso de *M. tuberculosis*, são utilizados os testes de produção de niacina, redução de nitrato, termoinativação da catalase a 68°C, ou provas de crescimento na presença de agentes inibidores, como ácido p-nitrobenzoico (PNB) e hidrazida do ácido 2-tiofenocarboxílico (TCH). Entretanto, para as espécies de micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) são necessários outros métodos diagnósticos, incluindo aqueles baseados em biologia molecular, tais como PCR-PRA, sondas genéticas e sequenciamento.

Teste de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose

O teste de sensibilidade é realizado a partir do crescimento ocorrido na cultura, e o seu resultado é obtido em 20 a 28 dias, quando se utiliza a metodologia clássica (método das proporções em meio de Lowenstein-Jensen). Esse teste está validado apenas para as drogas convencionais (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida e estreptomicina).

Atualmente, os testes de sensibilidade podem ser efetuados, também, através do crescimento da cepa de *M. tuberculosis* a ser testada em meio de cultivo líquido do sistema automatizado MGIT 960, contendo concentrações conhecidas e padronizadas dos fármacos de primeira e segunda linhas utilizados no tratamento da tuberculose (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol, ofloxacina, amicacina, capreomicina e canamicina). Com a utilização do sistema automatizado MGIT 960, o resultado do teste de sensibilidade pode ser obtido mais rapidamente, ou seja, em um período médio de incubação de 7 a 15 dias.

Sendo o tratamento da tuberculose padronizado, o teste de sensibilidade só é realizado em situações especiais, como:

- falência de tratamento;
- retratamento;
- paciente com suspeita de resistência primária;
- contato de paciente resistente;
- vigilância epidemiológica.

Novos testes visam à detecção mais rápida da sensibilidade do *M. tuberculosis* para os antibióticos mais utilizados e se dividem em dois grandes grupos: métodos fenotípicos e métodos genéticos.

Os métodos fenotípicos baseiam-se na detecção da viabilidade do bacilo; as ferramentas utilizadas para sua realização são fagos, corantes e microscópio. Dois métodos verificam a replicação de micobacteriófagos em *M. tuberculosis* resistente a drogas:

- “ensaio de replicação de fago em microplaca” (MPRA);
- “ensaio de amplificação de fago biologicamente” (PhaB).

Outro princípio é a avaliação de oxidação-redução do corante **alarmar blue**, o ensaio de **alarmar blue em microplaca** (MABA), uma metodologia recentemente comercializada (*Alamar Blue Oxidation-Reduction Indicator, Accumed*). Outra avalia o crescimento do bacilo em meio líquido por microscópio (MODS).

Para refletir

A cultura e o teste de sensibilidade têm grande importância para o diagnóstico e acompanhamento dos casos, principalmente para os casos de resistência, porém sua realização ainda é baixa em nosso meio. Por quê?

Métodos moleculares

As tecnologias aplicadas mais frequentemente são baseadas no uso da **reação da polimerase em cadeia** (PCR). A reação da PCR consiste em produzir cópias de um DNA alvo “*in vitro*” pela utilização de elementos básicos do processo de duplicação do DNA que ocorre naturalmente nas células. A PCR é realizada em um aparelho chamado termociclador e permite a geração de bilhões de moléculas de DNA a partir de algumas cópias presentes na cultura ou na amostra clínica. O material amplificado é, normalmente, detectado em gel de agarose após coloração. Geralmente, todo o processo, desde o processamento da amostra, a reação de PCR até a avaliação do produto final, pode ser feito em um único dia.

Outra metodologia importante é o sequenciamento, que consiste em uma série de reações cuja finalidade é determinar a ordem das bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina e timina) em uma amostra de DNA. Um dos métodos mais usados é o desenvolvido por Frederick Sanger e Alan Coulson, em 1977. Nessa técnica, dois tipos de nucleotídeos são utilizados, os que contêm desorriboxinucleotídeos – dATP, dGTP, dCTP e dTTP; e os didesorriboxinucleotídeos, que não têm ponta 3'-OH e são marcados com fluorocromos. A síntese de novas fitas de DNA é produzida a partir da sequência da fita molde. A enzima DNA

polimerase leva à adição de nucleotídeos à nova fita. Enquanto ocorre a incorporação de desorriboxinucleotídeos, o alongamento continua, porém, aleatoriamente; se um didesorriboxinucleotídeo for incorporado, a reação é interrompida, gerando fragmentos de tamanhos distintos. Esses fragmentos, ao serem submetidos à eletroforese (em um sequenciador), passam pelo feixe de laser, que promove a excitação do material fluorescente. A luz emitida pelos fluorocromos é detectada, e a informação é processada através de um computador, que gera um cromatograma que contém a sequência das bases nitrogenadas.

A partir de 2005, foram desenvolvidas novas tecnologias de sequenciamento, denominadas de sequenciadores de nova geração. Elas permitem o sequenciamento de DNA em plataformas capazes de gerar informação sobre milhões de pares de bases, inclusive genomas inteiros, em pouco tempo.

Vários alvos genéticos são atualmente utilizados na identificação de micobactérias, como os genes 16S rDNA e *hsp65*. Esses dois, porém, não permitem a distinção entre espécies do complexo *M. tuberculosis*. Por causa dessas limitações, outras sequências vêm sendo utilizadas para a identificação de espécies desse complexo, como *pncA*, *oxyR* e IS6110.

Sondas genéticas

O sistema AccuProbe (*Gen-Probe Inc.*) utiliza sondas genéticas marcadas não isotopicamente e hibridização espécie-específica com parte da região 16S rDNA de organismos do complexo *M. tuberculosis* (sem diferenciar), *M. kansasii*, *M. avium-M. intracellulare* ou *M. gordonae*. O crescimento bacteriano é verificado através da detecção de luminescência com luminômetro, de acordo com a velocidade de crescimento da espécie. A combinação do AccuProbe com sistemas de cultura líquida automática torna a detecção mais rápida.

O sistema SPEED-OLIGO® MYCOBACTERIA (Viracell) é outro teste cromatográfico para a detecção do gênero *Mycobacterium* e de 19 espécies desse gênero mais frequentemente isoladas em amostras de cultura, dentre as quais *M. abscessus*, *M. avium*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. intracellulare* e *M. kansasii*. O procedimento compreende uma etapa de amplificação do DNA por PCR e uma etapa de detecção baseada em cromatografia, e o processo inteiro demora cerca de 90 minutos.

Outros métodos

Algumas técnicas têm sido desenvolvidas para detecção de componentes bacterianos diretamente na amostra clínica ou, após alguns dias, ►

em cultura em meio líquido, por exemplo, a detecção de ácido tuberculoestárico, de ácidos micólicos derivados por HPLC ou do bacilo por microscopia de fluorescência. Embora mais sensíveis e rápidos do que os métodos convencionais, são necessários equipamentos caros para sua realização. A detecção de ácidos nucleicos é mais promissora em razão da rápida evolução da tecnologia, da plasticidade das aplicações, da quantidade de informação contida nas moléculas, da estabilidade das mesmas e da disponibilidade de ferramentas biológicas para reprodução e manipulação do DNA. ■

Detecção molecular de resistência a antibióticos por sequenciamento

O genoma de *M. tuberculosis* apresenta aproximadamente 4 mil genes, cada um exercendo seu papel na fisiologia da bactéria. As funções codificadas por muitos desses genes são essenciais para a viabilidade e propagação do *M. tuberculosis*. Os antibióticos usados no tratamento da TB foram selecionados por exercerem um efeito antibactericida sobre *M. tuberculosis*, ao inativar ou bloquear processos celulares essenciais. Porém, como em todas as populações de seres vivos, há heterogeneidade genética nas células de *M. tuberculosis* em um sítio de infecção: a fidelidade da replicação do DNA durante a divisão celular não tem eficiência de 100%, resultando em variações entre a sequência do genoma da “célula mãe” e da “célula filha”. Essas variações são denominadas polimorfismos ou mutações e podem ser neutras, vantajosas, ou deletérias, dependendo do nicho em que a célula se encontra.

Assim, células de *M. tuberculosis* com mutações em genes que codificam funções sobre as quais os antibióticos agem podem ser resistentes a estes. Por exemplo, a rifampicina (RMP) age sobre a subunidade β da enzima RNA polimerase (codificada pelo gene *rpoB*), responsável pela transcrição dos genes e pela síntese de RNA. A ligação da RMP bloqueia a atividade catalítica da RNAP, e a célula morre por não poder repor suas moléculas de RNA. Mutação em *rpoB* resulta em uma subunidade β à qual a RMP se liga com afinidade baixa, conferindo, portanto, resistência ao antibiótico. É importante ressaltar que, em geral, as mutações que conferem resistência ocorrem em lugares específicos dos genes envolvidos. O caso de *rpoB* é emblemático: mais de 90% das mutações que conferem resistência a RMP ocorrem em uma pequena região do gene, e mais de 90% das mutações que ocorrem nessa pequena região ocorrem nos códons que codificam os aminoácidos serina 531 e histidina 526.

O estudo das bases genéticas e moleculares da resistência a antibióticos revelou os genes em que mais frequentemente ocorrem mutações que resultam em *M. tuberculosis* tolerante a drogas (Quadro 3).

Devido ao interesse em revelar o(s) mecanismo(s) molecular(es) causador(es) de resistência, genes associados à resistência contra RMP (*rpoB*), INH e ETH (*katG*, *ahpC*, *inhA*, *kasA*), SM e aminoglicosídeos (*rpsL*, *rrs*), EMB (*embB*), PZA (*pncA*), OFX e CIP (*gyrA*), ao contrário de muitos outros micro-organismos, mutações pontuais nesses genes contribuem muitas vezes para o desenvolvimento da resistência, e a detecção dessas mutações indica se a cepa é sensível ou não. Infelizmente, a ausência de determinadas mutações nem sempre significa que a cepa seja sensível, sugerindo o desconhecimento de outras mutações ou mecanismos de resistência. O valor preditivo da detecção de uma mutação para resistência depende do antibiótico, do gene envolvido, do grau de resistência, da fração da população bacteriana que é resistente e da origem da cepa.

Quadro 3 – Genes de *M. tuberculosis* onde mais frequentemente são encontradas mutações associadas à resistência a antibióticos usados no tratamento da tuberculose

Antibióticos	Genes de resistência										
	<i>rpoB</i>	<i>katG</i>	<i>inhA</i>	<i>kasA</i>	<i>embB</i>	<i>pncA</i>	<i>rpsL</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>	<i>tlyA</i>	<i>gyrA</i>
Rifampicina											
Isoniazida											
Etambutol											
Pirazinamida											
Estreptomicina											
Amicacina											
Kanamicina											
Capreomicina											
Ciprofloxacina											
Ofloxacina											

Métodos rápidos para identificação e detecção molecular de resistência a antibióticos

O amplo monitoramento dessas mutações em isolados clínicos encontrados ao redor do mundo permitiu o uso do sequenciamento desses genes para diagnóstico molecular de resistência. Durante os últimos

anos, diversas técnicas de avaliação das sequências genéticas foram descritas para detecção rápida de resistência, com a vantagem de serem baseadas em PCR e com possibilidade de serem aplicadas diretamente em amostras clínicas.

Dentre os testes comerciais, o GeneXpert MTB/RIF (Cepheid) é um método rápido para detecção de resistência à rifampicina baseado na amplificação do DNA através da técnica de PCR em tempo real. É capaz não só de identificar a presença de espécies do complexo *M.tuberculosis*, mas de detectar a presença das principais mutações no gene *rpob*, o qual está associado à maioria dos casos de resistência a rifampicina. A realização do teste demora cerca de duas horas e não requer o conhecimento específico em biologia molecular para realizá-lo.

Outros testes comerciais disponíveis para a detecção de resistência são o GenoType MTBDRplus e o GenoType MTBDRsl, ambos fabricados pela Hain LifeScience. Estes testes também são baseados em PCR, mas a sua realização requer uma infraestrutura prévia do local onde será realizado e um conhecimento prévio em biologia molecular por parte do técnico responsável. A grande vantagem desses testes é o fato de serem capazes de detectar mutações a vários antibióticos, como a rifampicina e isoniazida (no caso do GenoType MTBDRplus), como fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e etambutol (no caso do GenoType MTBDRsl).

Kits comerciais para detecção de organismos pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* têm a vantagem de providenciar protocolos e reagentes para processamento das amostras, além de controles para verificar falsos positivos e negativos da reação. Entretanto, a desvantagem desses kits é o preço elevado. Outro ponto negativo dos testes rápidos para detecção de resistência é que eles também detectam a presença de espécies do complexo *M. tuberculosis*, fazendo com que um indivíduo infectado com uma micobactéria não pertencente ao complexo TB não seja adequadamente diagnosticado.

Diversos estudos comparando o diagnóstico convencional com o PCR laboratorial e comercial têm mostrado grande variação nos graus de sensibilidade e de especificidade, dependendo do sistema de amplificação e do tipo e da carga bacilar da amostra clínica. Importante é o fato de encontrar PCR positivo em parte das amostras com baciloscopia e/ou cultura negativa, sugerindo a possibilidade da utilização dos testes para confirmação de casos de difícil diagnóstico.

De modo geral, os métodos moleculares oferecem diversas vantagens quando comparados aos convencionais: maior velocidade de resultados, confiabilidade, reprodutibilidade e a possibilidade de melhorar o manejo do doente. Entretanto, eles tornam obrigatório o uso de equipamentos adicionais e de pessoal treinado, o que vem dificultando seu emprego rotineiro nas áreas menos desenvolvidas, justamente onde o problema da tuberculose é maior. Para que possam ser integrados à rotina, especialmente onde eles são mais necessários, ou seja, nas regiões em que o problema da tuberculose é maior, esses exames têm de ser iguais ou melhores que os atualmente existentes e adequados aos recursos e às estruturas disponíveis. No entanto, o custo elevado e a necessidade de equipamentos sofisticados e caros, aliados à necessidade de técnicos altamente capacitados, fazem com que eles fiquem restritos aos países mais desenvolvidos ou a instituições acadêmicas ou de pesquisa, fora dos domínios dos programas de controle da tuberculose em países endêmicos.

Testes bioquímicos

Os métodos bioquímicos mais promissores são baseados na **detecção da enzima adenosina deaminase (ADA)** e na **detecção de antígenos bacterianos**. A ADA é uma enzima encontrada particularmente no linfócito ativado. O aumento da atividade dessa enzima no líquido pleural, junto com alguns parâmetros, é indicador de pleurite tuberculosa e, quando não é possível realizar biópsia para análise, permite iniciar o tratamento. A metodologia é colorimétrica e de fácil execução em qualquer laboratório que disponha de um espectrofotômetro. Mesmo assim, a sensibilidade e a especificidade do método para o diagnóstico de derrame pleural tuberculoso variam nos diversos estudos. Trabalhos sobre a utilização da dosagem de ADA em outros líquidos orgânicos, como líquido, soro e líquido peritoneal, para o diagnóstico de TB mostram resultados conflitantes.

Testes imunológicos

Os métodos imunológicos ou sorológicos baseiam-se em reações antígeno-anticorpo, ou seja, no confronto dos anticorpos produzidos pelo organismo contra componentes do *M. tuberculosis*. Esses antígenos são frações celulares do bacilo, antígenos purificados ou recombinantes, de natureza lipídica e/ou proteica. A maior parte dos testes sorológicos para TB tem sido aplicada em grupos de pacientes nos quais a baciloscopia encontra limitações, como nos casos de TB extrapulmonar, de pacientes com doença pulmonar paucibacilar ou naqueles incapazes

de expectorar. Apesar do grande número de trabalhos científicos sobre a sorologia para o diagnóstico da TB, esse método ainda não encontrou o seu lugar na prática clínica de rotina. Diferentes fatores – como a técnica sorológica utilizada, o tipo de antígeno e a classe de anticorpo pesquisado, a prevalência da TB no local, o passado imunológico e a sensibilização prévia por micobactérias (BCG ou ambientais) dos pacientes, variações genéticas, o estágio clínico e o tempo de evolução da doença – influenciam o resultado da sorologia.

IGRA (*interferon gamma release assay*)

Apresentam-se, a seguir, metodologias recentemente desenvolvidas. No entanto, ainda não há uma avaliação conclusiva acerca da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos desses métodos. Por isso, só se justifica usá-las como auxiliares para o diagnóstico em serviços de referência, serviços especializados ou instituições de pesquisa. Dentre as novas tecnologias que vêm sendo avaliadas, podem-se citar duas técnicas recentemente desenvolvidas para a detecção de linfócitos T específicos para *M. tuberculosis* (Quantiferon TB Gold e T SPOT-TB). Elas apresentam sensibilidade e especificidade próximas a 100%, indicando que podem vir a ser instrumentos adequados para a detecção de doentes em regiões de baixa prevalência da tuberculose.

Ensaios sorológicos

Os métodos sorológicos baseiam-se em reações antígeno-anticorpo, ou seja, no confronto dos anticorpos produzidos pelo organismo contra componentes do *M. tuberculosis*. Esses antígenos são frações celulares do bacilo, antígenos purificados ou recombinantes, de natureza lipídica e/ou proteica. A maior parte dos testes sorológicos para TB tem sido aplicada em grupos de pacientes nos quais a baciloscopia encontra limitações, como nos casos de TB extrapulmonar, de pacientes com doença pulmonar paucibacilar ou naqueles incapazes de expectorar.

Apesar do grande número de trabalhos científicos sobre a sorologia para o diagnóstico da TB, esse método ainda não encontrou o seu lugar na prática clínica de rotina. Diferentes fatores – como a técnica sorológica utilizada, o tipo de antígeno e a classe de anticorpo pesquisado, a prevalência da TB no local, o passado imunológico e a sensibilização prévia por micobactérias (BCG ou ambientais) dos pacientes, variações genéticas, o estágio clínico e o tempo de evolução da doença – influenciam o resultado da sorologia. O ELISA é a técnica mais promissora neste momento, em razão da reprodutibilidade metodológica e da alta sensibilidade.

A maioria dos estudos realizados baseia-se na sorologia “*in house*”, ou seja, utilizam antígenos purificados no laboratório. Problemas com a falta de antígenos específicos para o *M. tuberculosis* ou com a sensibilidade do método têm sido verificados, e a combinação de diferentes antígenos poderia melhorar o método. A utilização de anticorpos monoclonais contra antígenos do *M. tuberculosis* deveria tornar a metodologia 100% específica, mas não apenas isso não foi verificado, como a sensibilidade foi menor. Em situações com níveis de sensibilidade e especificidade promissores, conclui-se que o teste é mais sensível em doentes com formas pulmonares e em formas avançadas, ou seja, com maior tempo de evolução da doença. Por esse motivo, a técnica tem sido aplicada no diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa.

Kits sorológicos comerciais têm sido desenvolvidos com a intenção de tornar a técnica mais prática. Exemplos de ELISA são DETECT-TB (*Bio-Chem ImmunoSystems*) e o Kreatech EIA e EIG (*Enzyme-Immunsorbent Assay; Kreatech*). Com a intenção de tornar a sorologia mais simples, sem necessidade de equipamentos caros para interpretação e com possibilidade de uso no “campo”, têm sido desenvolvidos testes utilizando imunocromatografia, para visualização rápida da reação antígeno-anticorpo por reação colorimétrica. Exemplos são o MycoDot™ *test* (DynaGen INC) e o ICT TB *test* (ICT *Diagnostics*), ambos reconhecendo IgG ligado ao antígeno. Esses sistemas ainda apresentam uma sensibilidade muito variável e necessitam de mais estudos para ter sua reprodutibilidade e sua sensibilidade mais bem avaliadas.

Diagnóstico radiológico da tuberculose pulmonar

A descoberta dos raios X, no final do século XIX, teve grande impacto no diagnóstico da tuberculose. A radiografia representa, muitas vezes, o primeiro exame complementar na abordagem diagnóstica. A tuberculose pulmonar pode apresentar inúmeros padrões radiológicos, não havendo imagem patognomônica da doença. Dado haver expressão radiográfica na maior parte das formas pulmonares, a radiografia de tórax costuma ser o primeiro exame complementar na abordagem diagnóstica.

Figura 6 – Ilustração para folheto de TB do Serviço Nacional de Tuberculose

Fonte: Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Imagem radiológica na tuberculose primária

Conheça mais sobre a tuberculose primária na Parte III, Capítulo 6.

Nas regiões com alta prevalência de tuberculose, a forma primária ocorre com mais frequência na infância. A radiografia do tórax é essencial no diagnóstico da tuberculose da criança, já que o diagnóstico bacteriológico é difícil nessa faixa etária. A apresentação radiológica mais sugestiva da tuberculose primária é o complexo primário de Ranke (imagem bipolar), formado pela lesão parenquimatosa (foco de Ghon), pela linfangite e pela reação dos linfonodos mediastinais. Entretanto, a lesão parenquimatosa nem sempre é visível. A participação do polo linfonodal é mais exuberante, sendo sua regressão mais lenta que a do polo parenquimatoso. Desse modo, as linfadenomegalias mediastinais constituem as formas mais frequentes de apresentação radiológica da tuberculose primária.

Figuras 7 e 8 – Complexo primário

Focos pulmonar e linfonodal

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Focos pulmonar e linfonodal – TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Figuras 9 e 10 – TB primária

Epítuberculose do segmento posterior do lobo superior direito

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Cavidade de paredes espessas (segmento apical do lobo inferior esquerdo) associada a opacidades micronodulares confluentes difusamente distribuídos

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Os linfonodos habitualmente comprometidos são os da região paratraqueal e hilar direita. Em razão do aumento dos linfonodos mediastinais observado na infância, os fenômenos obstrutivos são comuns. Nessas situações, o quadro radiológico é caracterizado por atelectasias lobares, destacando-se a síndrome do lobo médio. A erosão da parede brônquica e a consequente drenagem endobrônquica de material caseoso, a partir de um linfonodo, originam lesões em outras áreas do pulmão, representadas por opacidades broncopneumônicas de limites indefinidos e com tendência à confluência. **Imagens cavitárias** podem surgir no decorrer da evolução, associadas ou não à disseminação hematogênica, e traduzem, sempre, formas mais graves. Outra forma de apresentação da tuberculose primária é a miliar. Nela, a radiografia de tórax mostra o infiltrado miliar, constituído por infiltrado intersticial micronodular difuso, bilateral. O envolvimento pleural na tuberculose da infância é raro, podendo ocorrer na adolescência. A tuberculose primária pode regredir espontaneamente, deixando como sequelas imagens parenquimatosas calcificadas ou não, conhecidas como nódulos de Ghon, bem como linfonodos mediastinais calcificados.

Imagem radiológica na tuberculose de reinfecção ou pós-primária

A tuberculose de reinfecção é mais frequente no adulto, podendo ocorrer também no adolescente. Tem predileção pelos segmentos apical e posterior do lobo superior direito, apicoposterior do lobo superior esquerdo e pelos segmentos apicais dos lobos inferiores, todos em posição dorsal, característica esta que sustenta o aforismo: “o doente carrega a tuberculose nas costas”. Em razão da predominância das lesões nos lobos superiores, a incidência apicolordótica ou de Fleischner pode ser útil para demonstrar alterações mal definidas, escondidas pelas clavículas e pelos arcos costais superiores.

Evolução da tuberculose do ponto de vista radiológico

A lesão inicial é caracterizada por pequenas opacidades nodulares, cuja extensão não costuma ultrapassar o espaço supraclavicular ou a região apical, sendo, por conseguinte, denominada lesão mínima ou infiltrado precoce, primeiramente descrito por Assman (1925).

Figuras 11 e 12 – Infiltrado precoce de Assman

Evolução em 60 dias sem tratamento

Fonte: Chibante; Hjar (2007).

RX e TC

Fonte: Chibante; Hjar (2007).

Essa lesão inicial assintomática, durante algum tempo, reforça o valor dos exames radiográficos entre os contatos. As pequenas opacidades tendem a progredir, envolvendo o lobo. Geralmente, ocorre caseificação de áreas menos ou mais extensas e evolução para imagem escavada, o mais importante dado radiológico desta forma.

Figuras 13 e 14 – Pacientes com lesão escavada

Tuberculose pós-primária – RX

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Tuberculose pós-primária – TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

A cavitação está relacionada a complicações tanto ligadas à disseminação canalicular, quanto à erosão do parênquima pulmonar. Com isso, podem ser formados os aneurismas de Rasmussen (“aneurisma dos ramos da artéria brônquica”), responsáveis por hemoptises volumosas, às vezes fulminantes. As lesões escavadas são encontradas no curso da doença em mais da metade dos casos. Com paredes espessas, podem ser únicas ou múltiplas, de tamanho variável.

Frequentemente, a lesão escavada é acompanhada de opacidades acinares, lesões satélites, evidenciadas pela radiografia em mais da metade dos casos. Esse aspecto, consequente à disseminação broncogênica, que compromete mais comumente o lobo médio, a língula e as bases pulmonares (ver Figuras 15 e 16), é sugestivo de tuberculose, podendo ser excepcionalmente observado em outras doenças.

Figura 15 – Tuberculose pós-primária com disseminação broncogênica difusa – RX

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Figura 16 – Exemplos de opacidades centrolobulares com imagens de “árvore em brotamento”, traduzindo a ocupação das vias aéreas distais – disseminação broncogênica – TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Apresentações radiológicas atípicas

As apresentações radiológicas consideradas atípicas, representadas por formas pseudotumorais e por alterações que envolvem os outros segmentos pulmonares, podem estar associadas a comorbidades, como diabetes melito e Aids.

Figura 17 – TB de reativação no adulto

Forma pseudotumoral

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Figura 18 – TB de reativação no adulto

Forma pneumônica

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Nestas situações, assim como nas formas miliares, a Tomografia Computadorizada do Tórax de Alta Resolução (TCAR) pode demonstrar alterações não visualizadas na radiografia. Nas formas miliares, permite caracterizar com mais precisão o infiltrado micronodular, demonstrando sua distribuição disseminada. Permite ainda o estudo concomitante do mediastino, que pode demonstrar linfonodomegalias, às vezes de densidade heterogênea, sendo extremamente útil no diagnóstico diferencial das pneumopatias associadas à Aids (Figuras 19 e 20).

Figuras 19 e 20 – Tuberculose miliar

RX

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

TC (pequenos nódulos de distribuição aleatória)

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Nas formas pseudotumorais, a TCAR é ainda mais útil, podendo demonstrar alterações que indicam a natureza benigna da lesão, tais como: cavitação, bronquiectasias e disseminação broncogênica caracterizada pela presença de nódulos acinares não visualizados na radiografia (Figura 16). Por fim, a TCAR é também utilizada no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário, sendo o tuberculoma uma das principais causas no nosso meio.

Figura 21 – Tuberculoma – RX e TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

A demonstração de lesões satélites, de calcificação central ou laminar, ou o estudo dinâmico demonstrando captação abaixo de 15 unidades Hounsfield após administração do meio de contraste, são sugestivos de tuberculose (Figuras 22 a 26).

Figuras 22, 23, 24, 25 e 26 – Sequelas de TB pós-primária

Lesão escavada residual e focos de calcificação

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Opacidades lineares grosseiras, focos de calcificação de perimeio e enfisema paracicatricial adjacente

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Bronquiectasias

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Bronquiectasias

Fonte: Chibante; Hjar (2007).

Enfisema paracatrical vicariante

Fonte: Chibante; Hjar (2007).

Prova tuberculínica

A prova tuberculínica (PT) é um dos exames complementares utilizados no diagnóstico da tuberculose, principalmente em crianças, e da infecção latente pelo *M. tuberculosis*. Se reatora, indica infecção por uma micobactéria. Em áreas onde a vacinação BCG é feita rotineiramente, sua interpretação pode ser prejudicada. Seu valor é maior em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há pelo menos dois anos, já que a memória linfocitária diminui com o tempo. São indicações importantes nos casos de investigação de infecção latente em adultos e crianças e de TB doença em crianças.

A tuberculina não deve ser exposta à luz solar direta.

No Brasil, a tuberculina utilizada (PPD-Rt23) é aplicada segundo técnica e material preconizados pela Organização Mundial da Saúde, por via intradérmica, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml equivalente a 2UT (unidade tuberculínica). Deve ser utilizada até a data indicada no rótulo, desde que o frasco seja conservado em temperatura entre 2-8°C. Depois de aberto o frasco, utilizar em até 30 dias.

Aplicação do teste

Material necessário

- Tuberculina (PPD).
- Seringa descartável de 1 ml com graduação em décimos de mililitros e agulha descartável com bisel curto acoplada à seringa para injeção intradérmica.
- Régua milimetrada transparente de 10 cm, para leitura da prova.

Processo de execução

- Orientar o indivíduo.
- Segurar o antebraço esquerdo do indivíduo com uma das mãos por baixo e distender a pele da região do antebraço com o polegar e o indicador. Introduzir a agulha com o bisel para cima, na camada superficial da pele, até o seu desaparecimento. Injetar 0,1 ml de tuberculina (Figura 26).

Foto 2 – Aplicação do teste – formação de pápula de inoculação

Foto: Lia L. Menezes (2007).

A injeção do líquido faz aparecer uma pequena área de limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado, como casca de laranja.

Medidas de proteção para o profissional de saúde

- Lavar as mãos com água e sabão, secá-las com papel toalha antes e após o atendimento de cada indivíduo.
- Desprezar o material utilizado em recipiente apropriado, sem preocupação de proteger as agulhas, para evitar acidentes (picadas com agulhas nas mãos).

- Usar óculos, pela possibilidade de o produto “espirrar” quando da pressão exercida na injeção intradérmica (fato que ocorre quando o bisel da agulha não é introduzido totalmente na pele), atingindo os olhos.
- Ocorrendo acidente ocular, usar colírio com corticoide (Dexametasona, por exemplo). Instilar uma gota no olho acometido, 4 (quatro) vezes ao dia, por 3 (três) dias ou até a regressão total do processo inflamatório.

Leitura do teste

A leitura da prova tuberculínica deverá ser realizada no período de 48 a 72 horas (que pode ser estendido para 96 horas, caso o paciente falte). Após a aplicação:

- palpar cuidadosamente o local da aplicação, buscando identificar a presença de endurecimento;
- na constatação de endurecimento, identificar seus limites e fazer a medida do diâmetro transversal em milímetros. A área a ser medida é a do endurecimento, e não a do eritema circundante.

Interpretação

O resultado da PT deve ser registrado em milímetros. A classificação PT em não reatora, reatora fraca e reatora forte não é mais recomendada, pois a interpretação do teste e seus valores de corte podem variar de acordo com a população e o risco de adoecimento. A interpretação e a conduta diante do resultado da PT dependem da probabilidade de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTb) – critério epidemiológico; risco de adoecimento por TB e idade.

Quando há elementos clínicos radiológicos sugestivos de tuberculose-doença, deve-se considerar como indicativo de infecção por *M. tuberculosis* a prova tuberculínica:

- superior a 5 mm, em crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de 2 anos; e
- superior a 10 mm, em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

Reações falsas positivas podem ocorrer em indivíduos infectados por outras micobactérias ou vacinados pelo BCG. Quase todas as crianças que são submetidas à prova tuberculínica dentro de 2 a 3 meses após a

vacinação com BCG apresentarão uma induração de 10 mm ou mais, mas essa reação diminui com o passar do tempo. Após a idade de 2 anos, praticamente todos os lactentes vacinados terão um resultado inferior a 10 mm. Entretanto, entre as crianças que foram vacinadas na idade escolar ou na adolescência, 15 a 25% poderão ser reatoras até 20 anos mais tarde, pois a reação desvanece mais lentamente.

Reações falsas negativas (indivíduo com ILTB e PT negativa) podem ocorrer nas seguintes circunstâncias:

Técnicas

- Tuberculina mal conservada, exposta à luz.
- Contaminação com fungos, diluição errada, manutenção em frascos inadequados, desnaturação.
- Injeção profunda ou quantidade insuficiente; uso de seringas e agulhas inadequadas.
- Administração tardia em relação à aspiração na seringa.
- Leitor inexperiente ou com vício de leitura.

Biológicas

- Tuberculose grave ou disseminada.
- Outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas.
- Imunodepressão avançada (Aids, uso de corticosteroides, outros imunossupressores e quimioterápicos).
- Vacinação com vírus vivos.
- Neoplasias, especialmente as de cabeça e pescoço, e as doenças linfoproliferativas.
- Desnutrição, diabetes melito, insuficiência renal e outras condições metabólicas.
- Gravidez.
- Crianças com menos de 3 meses de vida.
- Idosos (> 65 anos).
- Luz ultravioleta.
- Febre durante o período da feitura da PT e nas horas que a sucedem.

- Linfogranulomatose benigna ou maligna.
- Desidratação acentuada.

Considerações sobre a prova tuberculínica

1. Indivíduos com PT documentada e resultado igual ou superior a 10 mm não devem ser retestados.
2. Todos os indivíduos infectados pelo HIV devem ser submetidos à prova tuberculínica; naqueles em que há melhora clínica pelo uso de antirretrovirais, deve ser repetida após 1 ano.

Efeito *booster*

Com o passar do tempo, um indivíduo infectado por *M. tuberculosis* poderá apresentar um resultado não reator à prova tuberculínica, como consequência de perda da capacidade dos linfócitos T de memória. Essa prova tuberculínica poderá atuar como estímulo para a imunidade celular, e uma segunda prova, realizada após sete a dez dias, poderá ser positiva pela recuperação da referida imunidade, e não por uma conversão recente. É o efeito ou fenômeno *booster*, análogo à reação sorológica anamnética. Esse efeito é máximo, se o intervalo entre o primeiro e o segundo teste for de uma a cinco semanas, e muito menos frequente se o intervalo for de somente 48 horas ou maior que 60 dias, embora possa ser detectado após um ou mais anos da primeira prova negativa. Este fenômeno ocorre mais frequentemente em idosos e em populações vacinadas com BCG.

É necessário chamar a atenção para o fato de que a prova tuberculínica não sensibiliza os indivíduos não infectados, por mais vezes que se repita.

Interpretação da prova tuberculínica em duas etapas

Na prática clínica, é importante que se conheçam as diferenças entre o efeito *booster* e a conversão recente ou viragem, para que sejam evitados, no primeiro caso, um diagnóstico equivocado de ILTB recente e a consequente introdução do tratamento profilático, procedimento desnecessário e com risco de reações adversas, como a hepatite induzida pela isoniazida.

A PT em duas etapas somente é realizada naqueles indivíduos com a PT1 < 10 mm e considerados negativos. Há diferenças, entre os vários

autores, quanto aos critérios utilizados para a definição de *booster*, levando-se em conta a diferença entre a segunda PT (PT2) em relação à primeira (PT1), que podem considerar:

1. PT2 $\geq$ 10 mm, independentemente do incremento obtido em relação à PT1;
2. PT2 $\geq$ 10 mm com um incremento de, pelo menos, 6 mm em relação à PT1. Este é o critério utilizado no Brasil e na maioria dos países;
3. PT2 $\geq$ 10 mm com um incremento de, pelo menos, 10 mm sobre o resultado da PT1.

Assim, diante de um resultado PT2 reator (efeito *booster* detectando falsos negativos), atribui-se essa positividade a ILTB ou infecção por *Mycobacterium* Não Tuberculoso (MNT) prévias ou à vacinação com BCG. Diante de um resultado PT2 não reator (verdadeiros negativos), o seguimento desse indivíduo em longo prazo – muitas vezes anualmente – poderá, eventualmente, detectar uma viragem tuberculínica, situação em que está indicado o tratamento da ILTB.

Assim, pelo grande número de interferências possíveis na leitura da prova tuberculínica padronizada, devem prevalecer, para o diagnóstico da doença, os dados clínicos, epidemiológicos, bacteriológicos e radiológicos.

Graças à vacinação em massa com BCG, a prova tuberculínica tem sensibilidade e especificidade limitadas. Por isso, há investigações que buscam identificar um novo método que possa substituir a prova tuberculínica. O conhecimento do papel do linfócito T e do interferon gama (IFN- γ) na patogenia da tuberculose levou ao desenvolvimento de testes *in vitro* apurados para detectar a infecção tuberculosa, o ELISPOT. Como ele se baseia no uso de antígenos do BK não presentes no BCG, nem na maior parte das outras micobactérias, não é afetado pela vacinação BCG, o que o torna mais acurado que o PPD. Outros métodos para a detecção da infecção tuberculosa que vêm sendo desenvolvidos baseiam-se no fato de que células T sensibilizadas por antígenos tuberculosos produzirão IFN- γ , quando forem novamente expostas aos antígenos. Os kits de IFN- γ usados atualmente utilizam antígenos específicos do BK, tais como o ESAT6 e o CFP10-TB77, mais específicos que o PPD, já que esses antígenos não existem no BCG e na maior parte das demais micobactérias. Entretanto, no momento não há ainda segurança para sua aplicabilidade na rotina como substituto do PPD.

Histopatológico

É um método empregado, principalmente, na investigação das formas extrapulmonares. A lesão é detectada após biópsia e apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose de caseificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas. Como esta apresentação ocorre em

outras doenças, o achado de Baar na lesão é fundamental para auxiliar o diagnóstico de tuberculose.

Análise dos achados para o diagnóstico clínico

Diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes

O grupo prioritário para a busca de casos é o dos contatos de adultos bacilíferos. O diagnóstico de um caso de TB em criança ou adolescente muito provavelmente indica a existência de outro(s) caso(s) em seu grupo de convivência.

Tuberculose pulmonar

A história de contato com adulto com TB, bacilífero ou não, deve ser muito valorizada, principalmente nas crianças até a idade escolar.

As manifestações clínicas podem ser variadas e, em algumas crianças, assintomática. O dado que chama atenção na maioria dos casos é a febre, habitualmente moderada, persistente por mais de 15 dias e frequentemente vespertina. São comuns irritabilidade, tosse, anorexia, perda de peso. A hemoptise é rara. Muitas vezes, a suspeita de tuberculose é feita em casos de pneumonia de evolução lenta, que não vêm apresentando melhora clínica com o uso de antimicrobianos para germes comuns.

Os achados radiográficos mais sugestivos da tuberculose pulmonar em crianças são: adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (linfonodos mediastínicos aumentados de volume); pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas, ou que escavam durante a evolução; infiltrado micronodular difuso (padrão miliar). O diagnóstico diferencial da tuberculose em crianças deve ser feito com o de pneumonia de evolução lenta, nos casos nos quais a criança vem sendo tratada de forma adequada para germes comuns sem apresentar melhora por cerca de duas semanas. Em adolescentes, na maioria das vezes, os achados são semelhantes aos dos adultos (infiltrados pulmonares nos terços superiores, escavações e disseminação broncogênica), mas podem, também, ser visualizadas imagens comuns da primoinfecção.

Imagens radiográficas sugestivas de tuberculose na criança e no adolescente:

- Complexo de Gohn – infiltrado parenquimatoso + adenomegalia hilar, imagem bipolar em PA e perfil.

- Atelectasia – consequente à linfonodomegalia, determinando compressão brônquica.
- Hiperinsuflação obstrutiva (enfisema obstrutivo) consequente à compressão brônquica parcial por adenomegalia.
- Síndrome do lobo médio – imagem triangular com base no hilo e vértice na periferia do pulmão. Resulta da compressão de brônquio segmentar por linfonodomegalia.
- Broncopneumonia tuberculosa – infiltrado múltiplo do lobo médio.
- Tuberculose miliar.
- Velamento de seio costofrênico – derrame pleural geralmente é visto em crianças maiores de 5 anos. Infiltrados no terço superior com ou sem cavitações.

A **prova tuberculínica** pode ser interpretada como sugestiva de infecção pelo *M. tuberculosis* quando superior a 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, ou vacinadas há mais de dois anos; ou superior a 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos.

A confirmação bacteriológica não é essencial para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância, pois a fisiopatogenia da doença nessa faixa etária é diferente daquela dos adultos. Crianças têm lesões paucibacilares, resultando em baciloscopias negativas. Além disso, aquelas muito pequenas não são capazes de expectorar. Nessas situações, o diagnóstico deve ser baseado nos achados clínicos, radiológicos, epidemiológicos e imunológicos contidos no quadro de pontuação (escore diagnóstico – Quadro 4)

Quadro 4 – Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia

Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Prova tuberculínica*	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas Adicionar 15 pts	Adenomegalia hilar ou padrão miliar <ul style="list-style-type: none"> • Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas • Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns Adicionar 15 pts	Próximo, nos últimos 2 anos Adicionar 10 pts	<ul style="list-style-type: none"> • Maior ou igual a 5 mm em não vacinados com BCG; vacinados há mais de 2 anos, imunossuprimidos ou maior ou igual a 10 mm em vacinados há menos de 2 anos Adicionar 15 pts	Desnutrição grave Adicionar 5 pts

Quadro 4 – Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia (cont.)

Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Prova tuberculínica*	Estado nutricional
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas Adicionar 0 pts	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas Adicionar 5 pts	Ocasional ou negativo Adicionar 0 pts	0 a 4 mm Adicionar 0 pts	Peso igual ou acima do percentil 10 Adicionar 0 pts
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos Adicionar 0 pts	Radiografia normal Adicionar 0 pts			

Interpretação: Maior ou igual a 40 pontos - Diagnóstico muito provável

30 a 35 pontos - Diagnóstico possível

Igual ou inferior a 25 pontos - Diagnóstico pouco provável

pts – pontos

* Esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG.

Fonte: Brasil (2011).

Quando a pontuação final for igual ou superior a 40, justifica-se o início do tratamento do paciente. Do mesmo modo, quando a pontuação for igual ou superior a 30, a critério clínico, também pode ser instituído o tratamento. Quando a pontuação for igual ou inferior a 25, o diagnóstico de tuberculose é pouco provável, mas estão indicados a continuação da investigação e o diagnóstico diferencial com outras pneumopatias.

Em crianças menores que 5 anos que estejam internadas para investigação de tuberculose, pode-se tentar realizar a cultura para *M. tuberculosis* no lavado gástrico ou brônquico ou broncoscopia. O exame de escarro para realização de baciloscopia e cultura, em geral, só é possível a partir dos 5 ou 6 anos. Em locais onde isso seja possível, pode-se utilizar o exame de escarro induzido.

Dependendo do quadro clínico-radiológico apresentado pela criança, podem ser necessários outros métodos diagnósticos, como broncoscopia, punções e até mesmo biopsia pulmonar por toracotomia. Nessas condições, além de exame bacteriológico do material da biopsia, deve-se proceder a exame cito ou histopatológico, para aumentar a chance de positividade.

Tuberculose extrapulmonar

Algumas localizações extrapulmonares da tuberculose são mais frequentes na infância: ganglionar, ossos e meninges.

A **tuberculose pleural** não é comum na infância, mas pode ocorrer na adolescência. Como essa apresentação é semelhante à do adulto, será comentada adiante.

A **tuberculose ganglionar periférica** acomete com frequência as cadeias cervicais e geralmente é unilateral, com adenomegalias de evolução lenta, superior a três semanas. Os linfonodos têm consistência endurecida e podem fistulizar (escrófula ou escrofuloderma). Deve-se suspeitar de tuberculose em casos de linfadenomegalia que não respondem ao uso de antibióticos para germes comuns, estando indicados a biopsia do linfonodo ou a punção dos linfonodos com flutuação e o exame bacteriológico do material.

A **meningoencefalite tuberculosa** costuma cursar com fase prodrômica de 1 a 8 semanas, quase sempre com febre, irritabilidade, paralisia de pares cranianos, e pode evoluir com sinais clínicos de hipertensão intracraniana, como vômitos, letargia e rigidez de nuca. O liquor é claro, com glicose baixa e predomínio de mononucleares. A prova tuberculínica pode ser não reatora. Para o diagnóstico diferencial com outras meningites linfomonocitárias, consultar o box a seguir.

Neste capítulo, no item “Tuberculose do adulto – tuberculose do sistema nervoso central”, você encontra informações complementares sobre a meningoencefalite tuberculosa.

Estágios e critérios diagnósticos da meningoencefalite tuberculosa na criança e no adolescente

- Estágio prodrômico maior ou igual a sete dias.
- Exame de fundo de olho com atrofia óptica.
- Exame neurológico: presença de déficit focal e/ou movimentos anormais (convulsão).
- Liquor: claro; glicose baixa = 2/3 do valor da glicemia; proteínas elevadas em relação aos valores normais da faixa etária; leucócitos < ou = 50%.
- O escore neurológico adiante pode ser utilizado para o diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa, de acordo com os critérios que se seguem:

Critério A – sintomas clínicos e sinais: febre persistente, cefaleia, vômitos, rigidez da nuca, alterações sensoriais, déficits focais, letargia, estupor.

Critério B – achados microbiológicos (bacterioscopia e cultura):

B1 – presença de bacilos álcool-ácido resistentes no LCR, após coloração pelo método de Ziehl-Nielsen.

B2 – ausência de bactérias gram-positivas, gram-negativas e de fungos no LCR.

B3 – ausência de células malignas no LCR.

Critério C – níveis de cloreto no LCR < 110 mm/ml.

Critério D – alterações laboratoriais no LCR: celularidade > 10 leucócitos mm³ com predominância de mononucleares; proteína > 60 mg/dl e glicose < 40 mg/dl.

Critério E – evidência de tuberculose extraneural, com comprovação bacteriológica, radiológica ou histopatológica. Anormalidades radiológicas (tomografia computadorizada ou ressonância magnética compatíveis com tuberculose no SNC).

Obs.: para a população pediátrica, o critério E inclui confirmação de contato íntimo com portador adulto de tuberculose (caso-índice) ou prova tuberculínica com enduração de 10 mm (ou com enduração > ou = 5 mm associada a contato com caso-índice).

Escores:

Grupo 1: É meningite tuberculosa: A+B1+ B2 +B3.

Grupo2: Meningite tuberculosa é altamente provável: A+B2+B3+C+D+E.

Grupo 3: Meningite tuberculosa é provável: A+B2 +B3 +C+D ou E.

Grupo 4: Meningite tuberculosa é possível: A + B2+ B3+ C ou D ou E. ■

Tuberculose osteoarticular

A coluna vertebral é o local mais frequentemente comprometido na forma **osteoarticular**, constituindo-se no **Mal de Pott**. Cursa com dor no segmento atingido e posição antálgica nas lesões cervicais e torácicas, paraplegias e gibosidade. A radiografia de coluna pode mostrar diminuição dos espaços intervertebrais e destruição óssea, que levam à formação de vértebras “em cunha” e abscessos paravertebrais. Outras localizações ósseas podem ocorrer em menor frequência.

A tuberculose do aparelho digestivo (peritonite e intestinal), pericardite, geniturinária e cutânea são mais raras. A identificação bacteriológica é quase sempre difícil de ser obtida, e o diagnóstico se baseia em dados clínico-radiológicos e no exame dos líquidos serosos (citológico, bacteriológico e bioquímico) ou por biopsia (anatomopatológica).

Tuberculose congênita

É a forma de TB do recém-nascido, cuja transmissão ocorreu na gravidez ou durante o parto.

O parto prematuro ocorre em cerca de 50% dos casos. O recém-nascido apresenta-se com quadro de infecção congênita ou sepse bacteriana

tardia: febre, letargia ou irritabilidade, dificuldade respiratória, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal, otorreia, lesões dermatológicas, anorexia, vômitos, diarreia com sangue, icterícia, convulsões, cianose, apneia, ascite, pouco ganho de peso, anemia, plaquetopenia. A letalidade é superior a 50%, mesmo com o tratamento adequado. Justifica-se o exame da placenta (histopatologia e cultura para *M. tuberculosis*) nos casos em que a mãe está com TB em atividade no momento do parto. No recém-nascido, evidencia-se o padrão miliar à radiografia do tórax em metade dos casos; a ultrassonografia abdominal pode mostrar pequenos focos no fígado e baço, macronódulos e dilatação do trato biliar ou grandes áreas de coalescência de focos miliares. Podem ser necessárias biopsias de fígado ou de medula óssea.

Diagnóstico da tuberculose no adulto

Tuberculose pulmonar

As manifestações são variadas, podendo ir de sintomas leves e pouco expressivos de um processo infeccioso até episódios de hemoptise. Na maioria das vezes, o doente apresenta tosse produtiva, de evolução arrastada, febre baixa e predominantemente vespertina, adinamia e anorexia. A presença de tosse produtiva por quatro semanas ou mais caracteriza o **sintomático respiratório**. Esse indivíduo deve ser sempre examinado buscando-se o diagnóstico de tuberculose.

Sempre que houver tosse e expectoração, a investigação deve-se iniciar pela baciloscopia de escarro. Na maioria das vezes, naquelas pessoas com sinais/sintomas compatíveis com tuberculose, que nunca foram tratadas e que não têm história de contato com doentes com formas resistentes, o exame direto positivo para Baar é suficiente para selar o diagnóstico e iniciar o tratamento.

No entanto, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de o agente etiológico não ser o *M. tuberculosis*, e, sim, outra micobactéria. Se o doente não evoluir favoravelmente com o uso correto da quimioterapia, essa é uma possibilidade a ser considerada. Outra possibilidade é que o agente etiológico seja o BK, porém resistente a um ou mais dos quimioterápicos empregados.

Na presença de sintomas sugestivos da doença, mas com baciloscopia negativa, há indicação de cultura para *M. tuberculosis* no escarro e exame radiológico do tórax. Embora a radiologia seja um método rotineiramente empregado no diagnóstico da tuberculose, como dito anteriormente, ela não dá a certeza diagnóstica, pois não existe ima-

O item “Exames bacteriológicos”, já apresentado, comenta sobre a indicação da cultura para confirmação de tuberculose pulmonar. Faça uma releitura, se necessário.

gem patognomônica da doença. “Tuberculose pulmonar pode causar desde nenhuma a qualquer imagem na radiografia”.

Quando houver suspeita clínica e radiológica de tuberculose pulmonar e o indivíduo não conseguir fornecer escarro para exame bacteriológico, pode-se lançar mão do escarro induzido ou da broncoscopia. O rendimento de ambos os métodos é equivalente, tornando desnecessária a realização da broncoscopia na maior parte dos casos. Outro exame útil, particularmente nessa situação, é a TCAR, que pode evidenciar características muito sugestivas. Outros métodos complementares de diagnóstico podem ser necessários, incluindo-se a prova tuberculínica.

Para refletir

O quadro clínico de TB pulmonar é bem definido, e os exames para seu diagnóstico são relativamente simples. Por que ainda tanto casos têm diagnóstico tardio, com lesões avançadas, e outros são diagnosticados no momento do óbito?

Tuberculose extrapulmonar

Como visto no item “Etiopatogenia e imunidade”?, a partir da lesão pulmonar inicial, o *M. tuberculosis* pode invadir as correntes sanguínea e linfática e se disseminar por todo o organismo. Dessa forma, pode haver doença tuberculosa em praticamente todas as regiões do corpo. Graças ao comprometimento do sistema imune pelo HIV, as formas extrapulmonares da tuberculose podem ser observadas em pouco mais de 50% dos pacientes com a associação tuberculose-Aids. O risco aumenta com o avanço do grau de imunossupressão.

Essa disseminação pode acontecer em dois momentos distintos: durante a primoinfecção, quando a imunidade específica ainda não está desenvolvida, e após a primoinfecção, a qualquer tempo, se houver uma queda na capacidade do hospedeiro em manter o bacilo nos seus sítios de implantação primária.

No primeiro caso, a carga bacilar geralmente é pequena, e o organismo, após a sensibilização do sistema de imunidade celular, é capaz de conter os bacilos no local da implantação indefinidamente. Entretanto, se o desenvolvimento da imunidade celular não acontecer, ou se houver desequilíbrio entre a imunidade e o bacilo, no local da implantação ou sistematicamente, estará criada a condição básica para o adoecimento.

Habitualmente, as formas extrapulmonares da tuberculose costumam ser paucibacilares, e a coleta de material das lesões pode exigir recursos cirúrgicos, o que cria obstáculos para o diagnóstico. Assim, frequentemente o exame direto do material da lesão não possibilita o diagnóstico, fazendo com que a cultura e os exames histopatológico e radiográfico tenham papel de destaque. O aspecto histopatológico clássico é o granuloma, que, na tuberculose, tem a característica da necrose de caseificação. Nos indivíduos infectados pelo HIV, pode não haver a formação do granuloma em função do comprometimento imunológico.

Principais localizações da tuberculose extrapulmonar

Os principais locais de implantação extrapulmonar são aqueles com maior suprimento sanguíneo e, portanto, de oxigênio. Incluem-se aqui a **córtex renal**, o **córtex cerebral**, as extremidades de crescimento dos **ossos longos**, **vértebras** e **adrenais**. Outras duas localizações importantes pela frequência com que se apresentam acometidas pela tuberculose são a **pleura**, alcançada por contiguidade a partir dos focos primários pulmonares, e o **sistema linfático**, caminho natural do bacilo após sua entrada no alvéolo pulmonar.

Características gerais

A maioria das formas de tuberculose acontece em órgãos sem condições favoráveis para o crescimento bacilar. Por isso, a tuberculose extrapulmonar será quase sempre paucibacilar, de instalação insidiosa e de evolução mais lenta. O tempo de latência entre a infecção e as manifestações clínicas da doença geralmente é muito longo, podendo chegar, no caso da tuberculose renal, a mais de 20 anos. A sintomatologia específica dependerá do órgão ou sistema acometido e é determinada por fenômenos inflamatórios ou obstrutivos. Os sintomas constitucionais são bem menos frequentes do que na tuberculose pulmonar, exceto nas formas disseminadas da doença.

Apenas em algumas poucas formas há concomitância com a tuberculose pulmonar ativa, e muito raramente se consegue observar evidência da passagem do bacilo pelo pulmão.

Como as populações bacilares são pequenas, a baciloscopia dos espécimes geralmente é negativa, sendo obrigatória, quando possível, a semeadura em meios de cultura, na tentativa de isolamento. Entretanto, o acesso às secreções e aos fluidos corpóreos nem sempre é possível, razão pela qual podem ser necessárias técnicas invasivas para obtenção de material, que deve ser submetido a estudo bacteriológico e anatomopatológico.

A histopatologia revela o aspecto clássico do granuloma, que, na tuberculose, tem como característica a necrose de caseificação, com ou sem a presença do bacilo. Nos pacientes imunodeprimidos, pode não haver granuloma.

O estudo da imagem na tuberculose traz informações importantes para o estabelecimento do diagnóstico, embora em nenhuma de suas formas haja padrões específicos. A radiografia do tórax é obrigatória na suspeita de tuberculose extrapulmonar, para evidênciação de lesões pregressas ou de tuberculose pulmonar ativa concomitantemente.

Nos pacientes imunocompetentes, a prova tuberculínica quase sempre é reatora. Os outros métodos de diagnóstico também podem ser utilizados, como os considerados anteriormente.

Tuberculose pleural

A tuberculose pleural é a forma da doença mais comum em nosso meio.

Embora se deva à contiguidade com o processo parenquimatoso, alguns autores defendem a possibilidade de disseminação hematogênica como forma de o bacilo alcançar a pleura, em função da apresentação bilateral do derrame, observada em poucos casos. Pode acompanhar a tuberculose pulmonar ativa primária ou pós-primária. A clínica caracteriza-se por dor tipo pleurítica, de instalação súbita ou insidiosa, podendo acompanhar-se de tosse seca não muito importante. Os sintomas constitucionais podem estar presentes, particularmente febre, com características idênticas às da febre da tuberculose pulmonar. Com o aumento do líquido pleural, sobrevém dispneia de intensidade variável. A propedêutica é a mesma utilizada em qualquer derrame pleural.

O diagnóstico diferencial deve levar em conta os processos neoplásicos, derrames parapneumônicos, micoses e colagenoses, estas últimas, particularmente, em mulheres jovens.

O derrame, na maioria das vezes, é unilateral e de volume moderado ou grande. A prova tuberculínica pode ser não reatora, positivando-se com o tratamento.

O líquido pleural é amarelo-citrino, podendo apresentar-se com aspecto sero-hemorrágico. Caracteristicamente é um exsudato, com pleocitose e predomínio de mononucleares. Células histiocitárias são raras. A positividade à baciloscopia é extremamente baixa, e a cultura para *M. tuberculosis* no líquido pleural é positiva apenas em cerca de 15% dos casos. Se existir empiema, as características serão de infecção pleural aguda, e a possibilidade de recuperação bacteriológica é maior.

A biopsia da pleura mostra granuloma em aproximadamente 70% dos casos de derrame pleural por tuberculose. Embora indistinto da histopatologia de outras doenças granulomatosas, em função da alta prevalência da tuberculose em nosso meio, este quadro pode ser assumido como altamente sugestivo de tuberculose pleural, sobretudo se acompanhado das características descritas anteriormente.

A doença é autolimitada, regredindo após seis a oito semanas. Entretanto, a alta possibilidade de adoecimento por tuberculose pulmonar nos primeiros anos após a tuberculose pleural não tratada (65%) exige que o paciente seja submetido ao esquema medicamentoso.

Figuras 27, 28 e 29 – Tuberculose pleural

RX

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

RX

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Lojas pleurais associadas a paquipleuris calcificado – TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Tuberculose ganglionar periférica

A tuberculose ganglionar é a segunda forma mais comum da doença.

A tuberculose do sistema linfático compromete sobretudo os linfonodos da cadeia cervical, mais comumente os anteriores, e com um leve predomínio à direita. A doença é mais comum em mulheres na proporção de 2 para 1.

Os linfonodos têm crescimento lento e, no início, são indolores e móveis. Na evolução, aumentam de volume e tendem a coalescer, formando uma massa que se torna aderente aos planos superficial e profundo. Sem tratamento, a massa ganglionar fistuliza, drenando material seroso ou purulento por longos períodos denominda escrófula ou escrofuloderma. A sintomatologia constitucional está praticamente ausente.

O material pode ser obtido por biopsia ou, preferencialmente, por punção aspirativa da massa ganglionar. Este último método, além do rendimento superponível ao da biopsia, é menos invasivo e passível de ser realizado em ambulatório. O encontro do bacilo é pouco frequente, exceto nos indivíduos imunodeprimidos, quando o granuloma pode não ser observado. O material obtido pode ser semeado para cultura, que tem rendimento superior ao da baciloscopia. No diagnóstico histopatológico pode ser observada a presença do granuloma, exceto em indivíduos imunodeprimidos.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as doenças linfoproliferativas, particularmente linfomas, paracoccidiose, e sarcoidose.

Figuras 30, 31 e 32 – Tuberculose linfonodal

Alargamento hilar bilateral – RX

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

RX de tórax em PA e perfil mostrando atelectasia do lobo médio (estenose brônquica decorrente de tuberculose linfonodal fistulizada)

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Tuberculose miliar

Recebe este nome em razão do aspecto radiológico da disseminação dos bacilos nos pulmões. As lesões são pequenas, arredondadas, com aspecto pontilhado que lembra as sementes do *millet*, uma espécie de gramínea. Ocorre por descarga importante de bacilos na circulação, sem possibilidade de contenção da doença pelo sistema imune. Acomete, sobretudo, pacientes com baixa imunidade, como crianças pequenas, principalmente as não vacinadas com BCG, idosos e portadores de imunodeficiências.

A instalação da doença pode ser aguda ou insidiosa, dependendo do tamanho da carga bacilar e da imunidade residual do hospedeiro. A sintomatologia é inespecífica, geralmente com febre, adinamia e emagrecimento. Dependendo dos órgãos acometidos, poderá haver sintomatologia específica mais exuberante, como cefaleia e dor abdominal. No comprometimento pulmonar, dispneia progressiva e, menos frequentemente, tosse seca acompanham o quadro. O SNC está envolvido em 30% dos casos, quando o paciente apresentará os sintomas da meningoencefalite tuberculosa (descrita posteriormente).

O exame físico é inespecífico. O paciente geralmente apresenta-se emagrecido, às vezes toxêmico, taquipneico, descorado e febril. A intensidade desses sinais é variável. Diminuição da expansibilidade pulmonar, sem ruídos adventícios, está presente no comprometimento pulmonar da doença. Hepatomegalia é achado frequente (35%), enquanto a linfadenomegalia periférica pode estar presente em até 30% dos pacientes.

Neste caso, é importante a diferenciação com a sarcoidose em seu estágio 2 (infiltrado intersticial concomitante com adenomegalias) ou com doenças linfoproliferativas.

O diagnóstico se faz pelo encontro de granulomas em material de biopsias. A biopsia hepática tem rendimento alto (70%), particularmente se orientada por laparoscopia. A biopsia transbrônquica pode revelar granuloma no interstício pulmonar, mas apenas a presença de necrose caseosa permite maior segurança diagnóstica.

A recuperação do bacilo é difícil, mas pode ser obtida a partir de focos pulmonares e da cultura de macerados dos fragmentos de tecido obtidos por biopsia. Em formas avançadas da doença, o bacilo pode ser encontrado na urina ou no liquor. Nos pacientes com Aids, há bacilos livres na circulação, cujo isolamento é possível a partir de hemoculturas em meios adequados.

Tuberculose do sistema nervoso central

Esta forma – embora, de todas, a mais grave – corresponde, desde a introdução da moderna quimioterapia e da vacinação BCG, a uma pequena percentagem dos casos de tuberculose extrapulmonar. Um aumento considerável foi observado entre pacientes com imunodepressão avançada, particularmente entre os portadores de Aids.

O comprometimento do sistema nervoso central pode apresentar-se de duas formas: meningoencefalite e tuberculoma intracraniano.

Assim como nas outras formas de tuberculose, os sinais e sintomas da meningoencefalite se dão pelo processo inflamatório que se desenvolve em resposta à presença do *M. tuberculosis*. Se a carga bacilar for pequena, como ocorre na disseminação e no implante durante a primoinfecção, a resposta será pouco intensa, não causando, na maioria das vezes, nenhum sintoma. Se o hospedeiro for imunocompetente, o desenvolvimento da imunidade específica acabará por bloquear a multiplicação bacilar com a formação do granuloma, que pode conter bacilos viáveis, mas com tendência a permanecerem dormentes durante toda a vida do indivíduo. Esses focos podem localizar-se no córtex ou nas meninges.

Se em algum momento, após a formação do tuberculoma, as defesas do hospedeiro comprometerem-se de maneira significativa, a população de bacilos, até então latentes, passará a se multiplicar, com desenvolvimento de doença.

Por outro lado, se não se desenvolver a imunidade de base celular, os bacilos se multiplicarão, iniciando o processo patológico da tuberculose, geralmente nas meninges, com posterior comprometimento cerebral.

O processo inflamatório, nas duas circunstâncias, causa aumento da permeabilidade capilar, acúmulo de células no local da lesão, produção de exsudato, edema e fibrose. As consequências imediatas do processo são dano vascular com trombose e, conseqüentemente, infartos, obstrução à livre circulação do liquor, muitas vezes com hidrocefalia e hipertensão intracraniana, além de comprometimento do tecido nervoso. A sintomatologia dependerá do local e da intensidade da inflamação.

A meningoencefalite tuberculosa geralmente tem início insidioso, quando a doença parece assumir característica aguda. Os sintomas gerais são febre, anorexia e adinamia. Os sintomas específicos são variáveis, sendo mais frequentes os relacionados ao comprometimento inflamatório das meninges, como cefaleia, alterações de comportamento, diminuição do nível de consciência e confusão mental. O processo inflamatório cerebral determina o aparecimento de convulsões, de vômitos, além de alterações visuais e de fala.

O exame físico também mostra sinais variáveis, dependendo do estágio da doença e da região mais comprometida. Sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos (principalmente os 4o, 2o, 3o, 6o e 8o pares), além de evidências de alterações cerebelares, são os achados mais comuns. A pesquisa dos tubérculos coróides na retina é importante, por se tratar de sinal muito sugestivo de tuberculose e presente em até 80% dos casos de meningoencefalite por essa etiologia. Ainda na retina, o edema de papila sugere hipertensão intracraniana.

O comprometimento progressivo e difuso do Sistema Nervoso Central (SNC) leva a hipertensão intracraniana, decorticação e descerebração.

As causas e características da síndrome da meningite linfomonocitária são apresentadas no próximo item – “Diagnóstico diferencial da meningite linfomonocitária”.

As características do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) na meningoencefalite são aquelas comuns na chamada meningite linfomononuclear: pleocitose, predomínio de linfomononucleares, embora possa haver neutrófilos em maior número no início da doença, proteína alta e glicose baixa. A bacterioscopia geralmente é negativa, e a cultura, embora mais sensível, permite o isolamento do bacilo em não mais do que 15% dos casos. Além disso, a demora para o resultado da cultura praticamente invalida a utilização do método para a decisão sobre o início da terapêutica. Técnicas de lise e centrifugação do material previamente à cultura permitem rendimento maior do método. A determinação da atividade da ADA, embora com acurácia muito menor do que para a tuberculose

pleural, é exame importante na diferenciação com as outras etiologias da meningoencefalite linfomonocitária. Outras técnicas, como os imunoenaios, para a pesquisa de antígenos do bacilo e de anticorpos, ainda mostram resultados pouco promissores nas séries estudadas.

A tomografia computadorizada pode mostrar sinais de pequenos infartos, que são devidos a trombozes vasculares pelo processo inflamatório.

O tuberculoma intracerebral se manifesta como estrutura que ocupa espaço. Os sinais e sintomas dependerão da localização da massa, que geralmente tem crescimento lento. O LCR será normal, se não houver comprometimento do espaço subaracnoide, podendo haver pequena elevação das proteínas. A tomografia mostra a massa, sua localização e relações, suas características morfológicas, mas é imprecisa para a diferenciação entre tuberculose e neoplasia.

Figura 33 – Meningoencefalite tuberculosa

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Diagnóstico diferencial da meningite linfomonocitária

É comum o liquor ser claro, com citometria global baixa, predominando células linfomononucleares. Em geral, a glicorraquia está normal, e a concentração de proteínas é normal ou levemente aumentada.

Síndrome da meningite linfomonocitária designa meningite de origem infecciosa, ou não, cuja causa não é aparente após pesquisa inicial de rotina.

Características da síndrome da meningite linfomonocitária e suas causas

1. Meningites virais – Os vírus são a maior causa da síndrome da meningite linfomonocitária.

- **Enterovírus** – A gravidade da doença nos adultos é bastante variável, com início agudo ou gradual, frequentemente associado a faringite e outros sintomas respiratórios. Muitas vezes, tem caráter bifásico, podendo complicar com convulsões e coma. Os adultos têm curso mais prolongado de doença.
- Nos casos de **HIV** agudo – HIV1 (vírus da Aids) – Uma minoria dos pacientes pode apresentar meningite linfomonocitária/encefalite, neuropatia periférica e polineuropatia ascendente (S. de Guillian Barré). Em geral, são autolimitadas.
- **Herpes-vírus** – A maior parte se associa à infecção primária genital pelo HSV2 e, menos frequentemente, à recorrência do herpes genital. Caracteriza-se por rigidez de nuca, cefaleia e febre, e as complicações descritas são: retenção urinária, disestesias, parestesias, paraparesias e dificuldade de concentração. Todas as complicações regredem em 6 meses. As alterações bioquímicas são, sem dúvida, elementos que afastam o diagnóstico de meningite viral.

2. Meningite por fungos – Nos imunodeprimidos, vários fungos podem causar meningoencefalite, porém o *Cryptococcus neoformans* é o mais frequente. De início insidioso, na maioria dos casos, os sinais e sintomas mais comuns são: cefaleia, febre, náusea, vômito, alteração no nível de consciência, alterações de comportamento e os sinais de irritação meníngea. No entanto, chamam atenção a intensidade da cefaleia (pela grande hipertensão intracraniana) e o frequente envolvimento da acuidade visual manifestado por embaçamento da visão, diplopia e fotofobia. As alterações do liquor em muito se assemelham às da tuberculose, mas a pesquisa direta de fungos (preparação com tinta da China) é capaz de demonstrar o agente etiológico em, aproximadamente, 60% dos casos, em um primeiro exame.

3. Meningoencefalite tuberculosa – A meningoencefalite tuberculosa pode ocorrer em qualquer idade, mas é pouco comum nos menores de 6 meses e rara antes dos 3 meses. A clínica depende da idade do paciente, da gravidade da infecção, da imunidade ou da hipersensibilidade do paciente, da duração da doença e do tratamento instalado. De evolução insidiosa, pode ter curso agudo ou com predomínio persistente de neutrófilos – meningite neutrofílica prolongada. Pela definição do British Medical Research Council (1948), a maior parte dos casos evolui em três estágios:

- estágio I – fase prodrômica, sem sintomas definidos;

- estágio II – sinais de irritação meníngea, com discreta ou nenhuma queda do nível de consciência e discreto ou nenhum déficit neurológico;
- estágio III – grave comprometimento do nível de consciência, estupor ou coma, convulsões, paresia grosseira e movimentos involuntários.

As paralisias dos nervos cranianos ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com meningoencefalite tuberculosa e podem ser sinal de apresentação. O VI nervo craniano é o mais comumente envolvido, seguido pelo III e IV nervos. Inicialmente é unilateral, mas pode se tornar bilateral. Convulsões são descritas em todos os estágios. ■

Tuberculose geniturinária

Figura 34 – Tuberculose geniturinária

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

A tuberculose geniturinária, quase sempre, é consequente à disseminação do *M. tuberculosis* a partir do foco pulmonar. Os doentes renais que mantêm níveis elevados de ureia no sangue têm comprometimento imunológico, o que os torna mais sensíveis às infecções por micro-organismos e fazendo com que a tuberculose seja mais frequente entre renais crônicos do que na população geral. A doença é mais frequente na idade adulta e tem um tempo de latência longo, que pode chegar a duas décadas. Na fase inicial, o quadro clínico do comprometimento renal pelo bacilo tuberculoso compreende, na maior parte das vezes, disúria e polaciúria. Os sintomas constitucionais, como febre e astenia, são raros.

Com a evolução do adoecimento, podem surgir hematúria e dor lombar. Essa última é resultante da distensão da cápsula renal e está associada à hidronefrose. Habitualmente, o comprometimento é unilateral. Particularmente nos homens, o comprometimento urinário pode causar epididimite, orquite e/ou prostatite. Essas complicações provavelmente

resultam da disseminação hematogênica, já que, geralmente, são achados isolados, sem envolvimento do trato urinário. Dentre elas, a epididimite tuberculosa é uma doença rara, de diagnóstico difícil.

O uso combinado da ressonância magnética do testículo com o PCR urinário costuma ser útil e agiliza o diagnóstico. Usualmente, a tuberculose genital feminina se apresenta com hemorragia vaginal anormal, irregularidade menstrual, dor abdominal e sintomas constitucionais. Costuma ser uma causa frequente de infertilidade nos países em desenvolvimento e, raramente, compromete o colo do útero. No sexo feminino, o procedimento diagnóstico deve incluir a histerossalpingografia.

As principais complicações da tuberculose geniturinária incluem as cavidades renais (semelhantes às encontradas em formas pulmonares), que podem ser vistas em 50% dos casos e são responsáveis pela disseminação do bacilo no parênquima renal e pelo pus na urina. Habitualmente, as cavidades são múltiplas e podem ser vistas em áreas de consolidação. Também pode haver estenoses e processos obstrutivos do aparelho excretor resultantes da fibrose e da necrose tecidual. Na presença de arterite obliterativa e insuficiência renal, pode surgir hipertensão arterial. A estenose na pelve renal e/ou no ureter pode levar ao baqueteamento calicial e, conseqüentemente, à hidronefrose. Se a obstrução ureteral for completa, o rim correspondente perde sua função. O comprometimento da bexiga gera um processo inflamatório no qual o tecido elástico é substituído por tecido fibroso, com redução do volume. Calcificações renais são frequentes após a cura ou na cronificação.

Na investigação etiológica, observam-se urina ácida e piúria asséptica, com ou sem hematúria microscópica. O achado da piúria asséptica se deve ao emprego habitual de meios de cultura inadequados para o cultivo do *M. tuberculosis* no exame bacteriológico da urina. A confirmação diagnóstica deve ser dada pela cultura para BK, já que o simples achado de Baar na urina pode representar falsa positividade, pela presença potencial de *M. smegmatis* no trato urinário.

Em algumas situações, a cultura do fragmento biopsiado da lesão, que costuma ser positiva na maior parte das vezes, pode ser essencial. A Urografia Excretora (UGE) e a Tomografia Computadorizada (TC) também são métodos diagnósticos valiosos. Os achados radiológicos dependem do estágio do processo infeccioso. A UGE pode ser normal na fase inicial da doença. Com o comprometimento dos cálices renais, ela pode revelar um discreto serrilhado nas bordas dos cálices. Na presença de

lesões do ureter, que ocorrem, principalmente, nas junções ureteropélvica e ureterovesical, a UGE pode demonstrar regiões estenosadas que alternam com dilatações no trajeto ureteral. A lesão da bexiga pode ser espelhada pela diminuição de seu tamanho e pela distensibilidade na UGE. O diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com pielonefrite crônica, necrose papilar, divertículo de cálice, carcinoma e pielonefrite xantogranulomatosa, principalmente.

Casos de tuberculose têm sido descritos em pacientes que fazem hemodiálise regularmente. Na maior parte das vezes, a doença é devida à reativação de foco infeccioso anterior. A hipercalcemia pode ser usada como um sinal potencialmente indicativo de tuberculose em doentes dialisados. Nesses casos, observam-se níveis elevados de calcitriol associados a concentrações normais de hormônio da paratireoide. A tuberculose pode ser uma complicação grave nos transplantados renais. Nesses pacientes, na maior parte das vezes, a doença se desenvolve nos pulmões, mas pode disseminar em um terço das vezes, comprometendo os rins. Pacientes que tiveram tuberculose na época em que faziam hemodiálise têm risco aumentado, e deve-se lembrar de que a imunossupressão pode dificultar o diagnóstico, negatizando o teste tuberculínico. A tuberculose também pode afetar o rim de forma insidiosa, menos agressiva, gerando nefrite intersticial. Nessa situação, a histologia revela nefrite crônica tubulointersticial e pode mostrar granuloma caseoso. A cronificação do processo urinário pode ser complicada pela amiloidose. Embora não seja comum, a tuberculose urinária pode levar à insuficiência renal.

Tuberculose osteoarticular

Através da disseminação hematogênica do bacilo tuberculoso, qualquer osso ou articulação pode ser acometido, mas o comprometimento da coluna vertebral (Mal de Pott) é a lesão destrutiva que responde por quase a metade dos casos de tuberculose osteoarticular. O comprometimento das grandes articulações – quadril, joelho, ombro, cotovelo e punho – é pouco comum, e o das pequenas, é raro.

Figura 35 – Mal de Pott – RX e TC

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

A tuberculose de coluna é a causa mais frequente de cifose grave em muitas partes do mundo, e, na maior parte das vezes, a porção torácica da coluna é comprometida. Incide mais frequentemente em crianças e adultos jovens, e há indícios de que possa haver suscetibilidade genética para essa forma de tuberculose. Consiste em um problema importante, que deveria ser pesquisado na presença de dor óssea, de aumento do volume articular ou de determinadas características da imagem radiológica, e confirmado por métodos bacteriológicos. Quando compromete a coluna, a lesão inicial costuma ser na porção inferior e anterior do corpo vertebral. A partir daí, compromete a parte central da vértebra ou o disco intervertebral. A ampliação da lesão, através dos ligamentos longitudinais anteriores e posteriores, pode levar ao comprometimento de diversos corpos vertebrais. As principais características da lesão de coluna vertebral incluem destruição do disco intervertebral e dos corpos vertebrais adjacentes, colapso dos elementos vertebrais e inclinação anterior levando a cifose e formação de giba.

Outra característica é a formação de um abscesso frio em torno da lesão. As manifestações clínicas habituais são dor, abaulamento doloroso, espasmo muscular, limitação de movimento, paraplegia e deformidade. Quando compromete as articulações maiores, a dor e o aumento do volume articular, sem sinais flogísticos, são os achados mais frequentes. As apresentações radiológicas podem incluir desaparecimento da sombra cortical na superfície de sustentação do peso, diminuição do espaço articular, imagens líticas e destruição óssea subcondral. Nas fases mais avançadas, pode haver destruição articular e fusão óssea. No comprometimento dos ossos longos, a radiologia pode evidenciar osteoporose, distensão capsular e aumento de partes moles. Imagens císticas metafisárias podem ser vistas.

O diagnóstico bacteriológico é o padrão-ouro e pode ser feito com biópsia da lesão auxiliada por método de imagem. Dentre eles, a ressonância magnética é a que tem maior sensibilidade, sendo capaz de demonstrar a extensão do comprometimento da coluna e dos tecidos adjacentes. O tecido adjacente à lesão pode ter alterações granulomatosas, mas, geralmente, a lesão é paucibacilar, e a bacteriologia pode ser negativa. A análise do líquido sinovial costuma revelar concentração elevada de proteínas e baixa de glicose (geralmente, 40 mg% abaixo da taxa sérica). Na fase inicial, a celularidade é baixa, com predomínio linfocitário. Com a evolução da doença, a contagem de leucócitos sobe, com predomínio de polimorfonucleares.

Quando o bacilo não é identificado em material da lesão, o diagnóstico diferencial deve ser feito com doença reumatoide, artrites bacterianas ou fúngicas, doença de Crohn e neoplasias. No acometimento da coluna vertebral, o diagnóstico diferencial deve ser feito com as espondilites infecciosas inespecíficas e neoplasias. O retardo diagnóstico é comum e compromete o prognóstico.

A resposta à quimioterapia é boa, mas, em casos selecionados, pode ser necessário incluir procedimento cirúrgico.

Uma situação particular da tuberculose osteoarticular é a Doença de Poncet. Ela consiste numa forma de poliartrite asséptica; presumivelmente, é uma forma reativa que se desenvolve na presença de tuberculose ativa em outro local. A resolução clínica é alcançada com poucas semanas de tratamento específico.

Tuberculose oftálmica

Os sinais clínicos vão depender da estrutura ocular afetada. A doença intraocular consiste em uma reação de hipersensibilidade e é sempre secundária à lesão tuberculosa em outra região do corpo. A tuberculose pode comprometer pálpebra, conjuntiva, córnea, esclera e estruturas orbitais. Externamente, as apresentações clínicas podem envolver os cílios (*Lupus vulgar*), a conjuntiva (conjuntivite flictenular – também considerada uma resposta alérgica de hipersensibilidade ao bacilo tuberculoso), a córnea e a esclera. Classicamente, a conjuntivite é uma lesão única caracterizada por uma pequena vesícula cercada de eritema. A ceratite e a esclerite tuberculosa resultam, habitualmente, da disseminação a partir da lesão granulomatosa dentro do olho. Embora a órbita também possa ser comprometida por esse mecanismo, é mais frequente que a lesão se origine da periostite orbital.

A disseminação hematogênica também pode ser a responsável direta pelas lesões tuberculosas de diferentes estruturas da órbita, como a glândula lacrimal e os músculos extraoculares. A doença intraocular, comprometendo o trato uveal, é a forma mais importante de tuberculose ocular. Nela, as lesões tuberculosas podem ser observadas em todo o trato uveal, mas a coroide posterior é o local mais comumente afetado. Tubérculos podem ser observados na coroide de cerca da metade dos doentes com tuberculose pulmonar e meningoencefálica associadas e, provavelmente, em quase todos os doentes nos quais há disseminação miliar para outros locais além do pulmão e meninges.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com toxoplasmose, sífilis, brucelose e toxocaríase. Por ser, em parte das vezes, uma manifestação de reação de hipersensibilidade, a reação tuberculínica (PPD) é forte, ajudando o diagnóstico diferencial.

Tuberculose e outros fatores de risco

Uma situação particular é a influência de determinados comportamentos de risco e de doenças não transmissíveis sobre o risco ou a evolução da tuberculose. Como exemplo de comportamentos de risco, podem-se citar o tabagismo e o uso abusivo de álcool. No caso de doenças não transmissíveis, a diabetes e a silicose. Comprovadamente, todos são responsáveis por parcela importante de casos de tuberculose.

Modelos matemáticos e revisões sistemáticas sobre tabagismo e tuberculose indicam que fumantes têm de duas a três vezes mais risco de adoecer por tuberculose e que há relação dose-resposta entre a intensidade e o tempo de tabagismo após ajuste por consumo de álcool e condições socioeconômicas. Também há evidências de que o tabagismo passivo aumenta o risco de tuberculose em crianças. Do mesmo modo, revisões sistemáticas apontam para relação causal entre o consumo elevado de álcool (mais do que 40 g de álcool por dia) e adoecimento por tuberculose. O risco de desenvolver tuberculose pode ser até três vezes maior.

Comprovadamente, a diabetes melito (DM) é um fator importante de risco para tuberculose (DOOLEY; CHAISSON, 2009), e ambas têm papel sinérgico. Historicamente, a incidência de tuberculose em diabéticos sempre foi alta (BROXMEYER, 2005). A diabetes mal controlada pode levar a múltiplas complicações, incluindo doença vascular, neuropatia e suscetibilidade aumentada para infecções. Por efeitos diretos sobre as funções macrofágica (afeta a quimiotaxia, a fagocitose, a ativação e a apresentação do antígeno pelos fagócitos) e linfocitária, reduz a capacidade do sistema imune de conter a infecção pelo BK. Na Índia,

estima-se que a DM seja responsável por quase 15% dos casos de tuberculose pulmonar (STEVENSON et al., 2007). Em países europeus, a DM é considerada o segundo maior fator de risco para tuberculose (CRESWELL et al., 2011). Com o aumento da prevalência da DM que vem sendo observada globalmente, ela será um fator cada vez mais importante para o risco de adoecimento por tuberculose. Há indícios de que a DM retarde a positividade da cultura para BK (GULER et al., 2007) e aumente o risco de morte durante o tratamento (DOOLEY et al., 2009) e o de recidiva da tuberculose (MBOUSSA et al., 2003). No Brasil, em estudo que analisou as mortes relacionadas à tuberculose, a diabetes foi a comorbidade mais comum, presente em 16% (LINDOSO et al., 2008).

A associação entre silicose (doença causada pela inalação de partículas cristalinas de sílica) e tuberculose está bem documentada. O risco relativo de desenvolver tuberculose pode ser de 2,8 a 4,7, dependendo do grau da silicose (TEWATERNAUDE et al., 2006). O risco de mortalidade por tuberculose pulmonar também é maior entre silicóticos (CALVERT et al., 2003).

Tuberculose nos pacientes infectados pelo HIV

Quadro clínico/epidemiologia

Quando a tuberculose aparece precocemente no curso da infecção pelo HIV, pode apresentar características semelhantes às da tuberculose clássica, com predominância da forma pulmonar isolada.

No entanto, se esta sobrevém numa fase mais avançada da imunodepressão, podem surgir formas disseminadas e extrapulmonares, apesar de o pulmão ser, ainda, a localização mais frequente.

Os sinais e sintomas clínicos não são específicos, pois podem se confundir com os de outras infecções oportunistas, ou mesmo com aqueles devidos ao HIV. Os mais comuns são a febre e os suores noturnos, sendo também frequentemente relatadas a perda de peso e a anorexia. Nas formas pulmonares, são comuns tosse, dispneia e expectoração, porém são raros os casos com hemoptoicos ou hemoptises, em virtude de manifestação pulmonar não cavitária. A duração dos sintomas varia, podendo ser de algumas semanas a alguns meses.

Os sítios extrapulmonares mais frequentemente acometidos são linfonodos, medula óssea, trato geniturinário, sistema nervoso central e fígado, podendo acometer também pleura, peritônio e pericárdio. Além disso, a tuberculose já foi diagnosticada em localizações incomuns, como pele (incluindo úlcera anal), baço, ouvido e articulação.

Ao exame físico, podem-se encontrar linfadenopatia regional ou localizada, hepatomegalia e esplenomegalia. A ausculta pulmonar geralmente é pobre ou mesmo normal. Outras infecções oportunistas, como a candidíase oral e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, podem aparecer concomitantemente.

Em razão da importância tanto epidemiológica quanto clínico-assistencial da associação dessas duas doenças, técnicos das Coordenações de DST/Aids, de Pneumologia Sanitária e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia têm elaborado conjuntamente recomendações para o manejo da coinfeção. Em razão da elevada prevalência da associação TB/HIV ao comportamento não habitual da tuberculose nesses casos e suas implicações terapêuticas e de diagnóstico, a norma preconiza o oferecimento do teste anti-HIV para todo paciente com diagnóstico de tuberculose.

Para fins de vigilância epidemiológica, o aparecimento de tuberculose extrapulmonar, pulmonar não cavitária ou disseminada em indivíduo com 13 anos ou mais é, por elas mesmas, critério de definição de caso de Aids no Brasil. Para a forma pulmonar cavitária, a associação com alguns outros sinais ou sintomas ligados à Aids permite atingir a pontuação necessária para que seja feito o diagnóstico de Aids (critério Rio de Janeiro/Caracas). Os sinais e sintomas associados podem ser caquexia ou perda de peso maior que 10%, astenia, anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, dermatite persistente, disfunção do SNC, diarreia por um período igual ou superior a 30 dias, febre maior ou igual a 38°, por tempo maior ou igual a 1 mês e linfadenopatia persistente, em dois ou mais sítios; ou mesmo com herpes-zóster em indivíduo com até 60 anos, candidíase oral ou leucoplasia pilosa.

Radiologia

A radiografia pulmonar pode variar de acordo com o grau de comprometimento da imunidade. Na fase precoce da infecção pelo HIV, os achados radiológicos se assemelham àqueles encontrados no paciente não infectado pelo HIV, com acometimento de ápices pulmonares, inclusive cavitação. Quando em uma fase mais avançada, porém, são comuns os infiltrados intersticiais (indistinguíveis dos observados na pneumonia por *P. jiroveci*), os infiltrados em localizações incomuns e as adenomegalias mediastinais.

Perfil imunológico

A anergia está presente em fases avançadas da Aids e pode se traduzir por resultado negativo do PPD, mesmo em pacientes previamente

infectados. Por outro lado, um alto percentual de indivíduos soropositivos e sem Aids podem ter PPD positivo, dependendo dos graus de incidência e prevalência de tuberculose nos locais em que vivem.

Diante da eficácia atual da terapêutica antirretroviral, a repetição da prova tuberculínica está indicada nos indivíduos HIV positivos e inicialmente PPD negativos, na medida em que apresentem melhora de suas condições gerais de saúde e melhora da contagem de linfócitos CD4.

Perfil laboratorial

A confirmação bacteriológica do diagnóstico de TB em HIV positivo é de grande importância, em função de todas as implicações decorrentes da interação de drogas antituberculose e antirretrovirais. Além disso, muitas vezes o diagnóstico diferencial entre a pneumonia por *P. jiroveci* e a tuberculose implica a adoção de terapêuticas imediatas, que poderão influenciar decisivamente no curso da doença. Por outro lado, a concomitância dessas duas doenças não é incomum, e a instituição de tratamento para uma delas, sem melhora evidente, pode ser indicativa da presença da outra.

Assim, para todo paciente com suspeita de tuberculose, deve ser pesquisada a presença do bacilo em espécimes biológicos relacionados aos sinais/sintomas apresentados. Muitas vezes, no entanto, a baciloscopia direta nesses pacientes pode ser negativa, seu diagnóstico sendo feito somente através da cultura. Além disso, a recuperação de bacilo da tuberculose em hemocultura é outra possibilidade, quando há forte suspeita de TB e somente sintomas gerais. A indicação rotineira de cultura em material biológico desses pacientes, portanto, já está estabelecida.

A identificação da micobactéria é de grande valia para diagnóstico de doença por micobactérias não tuberculosas, principalmente as do complexo *Mycobacterium avium intra-cellulare*, que são relativamente comuns em pacientes com CD4 abaixo de 50/mm³ e demandam tratamento específico. Já a importância do teste de sensibilidade torna-se evidente quando verificamos a taxa de resistência em infectados pelo HIV, para adoção de tratamentos compatíveis no menor tempo possível, haja vista a evolução frequente para óbito, em pacientes com cepa resistente.

A adoção de novos métodos laboratoriais que possibilitem um diagnóstico rápido torna-se, assim, um dos objetivos a serem alcançados e estendidos ao maior número possível de coinfectados. Os métodos automatizados de cultura, descritos anteriormente, já provaram sua eficácia e efetividade, o que torna altamente desejável seu emprego em

uma escala maior, na rede pública, principalmente para diagnóstico de TB na população HIV positiva, de maior vulnerabilidade a essa doença.

Aconselhamento

As ideias apresentadas neste item foram extraídas e adaptadas da publicação *Aconselhamento em DST/HIV/Aids para a Atenção Básica*, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003b).

Aconselhamento é um diálogo baseado em uma relação de confiança que visa proporcionar à pessoa condições para que avalie seus próprios riscos, tome decisões e encontre maneiras realistas de enfrentar seus problemas.

Atualmente a política adotada pelo Ministério da Saúde incorpora um forte componente TB/HIV, que especifica atividades de colaboração e reafirma o interesse do PNCT em repetir os esforços bem-sucedidos de mobilização social do PN-DST/Aids.

Abordaremos aqui a estratégia de **Aconselhamento**, inserida no cotidiano da equipe multiprofissional e não apenas para solicitar o exame anti-HIV, lembrando que nesta situação é vedada a realização compulsória de sorologia para HIV, conforme a **Resolução do Conselho Federal de Medicina n. 1665, de 07/05/2003, artigos Art. 4º, 5º e 6º** (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2003).

O aconselhamento visa promover apoio emocional ao cliente, ajudando-o a lidar com problemas de ordem afetiva (relacionados com a sua situação de saúde), reconhecendo e potencializando seus recursos internos para tal. Pretende desenvolver a capacidade pessoal do usuário para avaliação de riscos, ou seja, inclui, por parte dele, o reconhecimento de situações de risco e a capacidade de tomar decisões sobre as opções de prevenção mais convenientes para si. Busca, ainda, trocar informações sobre a doença, suas formas de transmissão, prevenção e tratamento, esclarecendo de forma mais personalizada as dúvidas e os receios do cliente.

Com esses propósitos, o acompanhamento permite uma relação educativa diferenciada, uma vez que o conteúdo informativo não se perde em discursos generalizantes e impessoais; ao contrário, é apreendido, na medida em que se traduz em reflexões voltadas para a tomada de decisões e atitudes situadas no contexto das vivências de seu interlocutor. Portanto, o aconselhamento contribui, potencialmente, para a quebra da cadeia de transmissão da Aids e de outras doenças, visto que promove uma reflexão do indivíduo, conscientizando-o, mas, sobretudo, tornando-o sujeito no processo de prevenção e cuidado de si.

Nessa perspectiva, o papel que cabe ao profissional no aconselhamento é: ouvir as preocupações do indivíduo; propor questões que facilitem a reflexão e a superação de dificuldades; prover informação, apoio emocional e auxiliar na tomada de decisão para adoção de medidas preventivas na busca de uma melhor qualidade de vida.

O aconselhamento poderá ser desenvolvido em vários momentos, não se reduzindo a um único encontro entre duas pessoas, podendo ser estendido aos grupos. Transcende o âmbito da testagem, contribui para a qualidade das ações educativas em saúde, fundamenta-se em prerrogativas éticas que reforçam e estimulam a adoção de medidas de prevenção das DST/Aids e que orientam os indivíduos no caminho da cidadania e na plena utilização dos seus direitos.

A recepção, as atividades de sala de espera, os grupos específicos, as consultas individuais, em que se estabelece a troca de informações, o vínculo com o serviço e o estímulo ao diagnóstico significam aproximações importantes para a avaliação de riscos, a etapa principal do aconselhamento. A prática do aconselhamento para os pacientes de TB ou TB/HIV na atenção básica favorece o diagnóstico precoce, visto que milhares de pessoas desconhecem sua sorologia, e uma atenção integral.

Para refletir

Você identifica alguma(s) das atividades inerentes ao acompanhamento em sua prática? Considerando os conceitos apresentados, reflita sobre a importância e o impacto do aconselhamento para o seu paciente.

Requisitos importantes do profissional da saúde para fazer o aconselhamento:

- Habilidades de comunicação
- Conhecimento técnico
- Livre de juízo de valor
- Postura ética
- Sensibilidade às questões socioculturais e emocionais
- Sensibilidade às demandas singulares de cada usuário
- Atitude empática

Se o usuário aceita realizar o teste, o que fazer?

O teste só deve ser solicitado a partir do consentimento da pessoa. Consentir não significa apenas concordar em realizar o teste, mas também compreender o significado dos resultados positivo e negativo. A decisão informada é aquela tomada livremente e sem pressão.

É **dever do médico** fazer constar no prontuário médico a informação de que o exame foi solicitado, bem como o consentimento ou a negativa em realizá-lo.

O **espaço para realizar o aconselhamento** pode ser qualquer lugar, desde que a privacidade, o sigilo e o caráter confidencial sejam preservados.

Componentes do processo de aconselhamento

Educativo

- Troca de informações sobre a doença, formas de transmissão, prevenção e tratamento
- Esclarecimento de dúvidas

Este momento do aconselhamento pode ser realizado nas atividades de sala de espera, com grupos de hipertensos, diabéticos, gestantes, planejamento familiar, terceira idade, adolescentes, consultas individuais e nas atividades extramuros, ou seja, quando o profissional se desloca para visitas domiciliares, empresas, escolas, zonas de prostituição, locais de uso de drogas, bares, boates, saunas, entre outras.

Apoio emocional

A busca de um serviço implica que o usuário se encontra em uma situação de fragilidade, mais ou menos explícita, exigindo de toda a equipe sensibilidade para acolhê-lo em suas necessidades.

Prestar apoio emocional implica estabelecer uma relação de confiança com o usuário. Sentindo-se acolhido e confiando no profissional, o usuário poderá ficar mais seguro para explicitar suas práticas de riscos e avaliar os possíveis resultados do teste anti-HIV. Isso pode ocorrer nas consultas individuais e no aconselhamento pré e pós-teste.

Avaliação de riscos

Este momento também deve incluir o planejamento cuidadoso de estratégias para redução de riscos, adoção de práticas mais seguras, promoção da saúde e qualidade de vida.

Conversar sobre estilo de vida, exposições a situações de risco para as infecções relacionadas às práticas sexuais e ao uso de drogas auxilia o usuário a perceber melhor seus comportamentos e as possibilidades de exposição ao HIV.

Esses conteúdos são abordados nas consultas individuais, no aconselhamento pré-teste, devendo ser novamente trabalhados no pós-teste, quando se acrescenta a avaliação dos recursos pessoais e sociais que

auxiliam na adesão ao tratamento e na definição de um plano factível de redução de riscos, sempre com base na realidade e nas possibilidades de cada usuário.

Observamos que a avaliação do próprio risco, em que são explorados aspectos íntimos da sexualidade e/ou do uso de drogas, é mais bem trabalhada em um atendimento individual. Para realizar essa avaliação, o profissional da saúde necessita estar atento aos seus preconceitos e possibilitar que o usuário se expresse abertamente sem o profissional fazer juízos de valor.

Conteúdos do processo de aconselhamento

No contexto da epidemia, a prática do aconselhamento tem sido uma estratégia de prevenção muito importante e é parte essencial no momento de diagnóstico do HIV. Foram sistematizados procedimentos que chamamos de pré e pós-teste, com conteúdos bem definidos e que auxiliam o profissional/serviço a incorporar uma concepção de trabalho e a lógica da promoção e prevenção.

É importante lembrar que os procedimentos sistematizados para o desenvolvimento do aconselhamento não devem ser utilizados como uma prescrição ou mero instrumento de coleta de dados e repasse de informações, substituindo a relação/vínculo com o usuário e muito menos inibindo a expressão de sentimentos e dúvidas.

No momento da ação educativa

- Reafirmar o caráter confidencial e o sigilo das informações.
- Trocar informações sobre DST/HIV e Aids, diferença entre HIV e Aids, suas formas de transmissão, prevenção e tratamento, com ênfase para as situações de risco sexual e de uso de drogas.
- Identificar barreiras (por exemplo: não conhecer ou não saber usar preservativo, dificuldade de negociação sobre o uso com o parceiro, compartilhamento de seringas e outros) para a adoção de práticas mais seguras, segundo o perfil dos usuários que frequentam o serviço.
- Explicar como usar corretamente o preservativo e demonstrá-lo.
- Questionar sobre hábitos como uso de drogas, lembrando que o consumo de álcool e outras drogas lícitas ou ilícitas pode alterar a percepção de risco e resultar no esquecimento do uso do preservativo.

- Explicar os benefícios do uso exclusivo de equipamentos para o consumo de drogas injetáveis.
- Informar sobre a disponibilização dos insumos de prevenção no serviço (preservativos masculino, feminino, gel lubrificante e kit de redução de danos para usuários de drogas).
- Estimular a realização do teste e do aconselhamento pré-teste e pós-teste para os usuários que se perceberem em situação de risco.
- Trocar informações sobre o teste e orientar sobre a necessidade de repeti-lo, no caso de o usuário estar no período de janela imunológica.

No momento do pré-teste

- Reafirmar o caráter confidencial e o sigilo das informações.
- Trocar informações sobre o significado dos possíveis resultados do teste e o impacto na vida de cada usuário.
- Considerar as possíveis reações emocionais que venham a ocorrer durante o período de espera do resultado do teste e reforçar medidas de prevenção nesse período.
- Reforçar a necessidade de tratamento do(s) parceiro(s) sexual(is).
- Enfatizar a relação entre DST e HIV/Aids.
- Explorar qual o apoio emocional e social disponível (família, parceiros, amigos, trabalho e outros).
- Avaliação de riscos: explorar as situações de risco de cada usuário e medidas de prevenção específicas.

No momento do pós-teste

- Reafirmar o caráter confidencial e o sigilo das informações.

Diante de resultado negativo

- Lembrar que um resultado negativo não significa imunidade.
- Lembrar que um resultado negativo significa que a pessoa (1) não está infectada, ou (2) está infectada tão recentemente que não produziu anticorpos para a detecção pelo teste.
- Avaliar a possibilidade de o usuário estar em janela imunológica e a necessidade de retestagem.

- Rever a adesão ao preservativo e não compartilhamento de agulhas e seringas, no caso de usuários de drogas injetáveis.
- Definir um plano viável de redução de riscos que leve em consideração as questões de gênero, vulnerabilidades para o HIV, diversidade sexual, uso de drogas e planejamento familiar.

Diante de resultado positivo

- Permitir ao usuário o tempo necessário para assimilar o impacto do diagnóstico e expressar seus sentimentos, prestando o apoio emocional necessário.
- Lembrar que um resultado positivo não significa morte, ressaltando que a infecção é tratável.
- Reforçar a necessidade do uso do preservativo e não compartilhamento de agulhas e seringas, no caso de usuários de drogas injetáveis, lembrando a necessidade de redução de riscos de reinfecção e transmissão para outras pessoas.
- Enfatizar a necessidade de o resultado ser comunicado ao(s) parceiro(s) sexual(is).
- Orientar quanto à necessidade de o(s) parceiro(s) sexual(is) realizarem teste anti-HIV.
- Contribuir para um plano viável de redução de riscos que leve em conta as questões de gênero, vulnerabilidade, planejamento familiar, diversidade sexual e uso de drogas.
- Referenciar o usuário para os serviços de assistência necessários, incluindo grupos comunitários de apoio, enfatizando a importância de acompanhamento médico e psicossocial periódico, para a qualidade de vida.
- Agendar retorno.

Diante de resultado indeterminado

- Lembrar que um resultado indeterminado significa que uma nova amostra deve ser coletada, após 30 dias da emissão do resultado da primeira amostra.
- Reforçar a adoção de práticas seguras para a redução de riscos de infecção pelo HIV e por outras DSTs.
- Considerar com o usuário possíveis reações emocionais que venham a ocorrer durante este período de espera do resultado de teste.

Para refletir

No contexto da tuberculose, quais são os pontos importantes para abordarmos no aconselhamento?

Testes sorológicos ou imunoensaios (IE)

Foram desenvolvidos para o diagnóstico da infecção logo após a descoberta do HIV e baseiam-se na detecção de anticorpos contra o HIV presentes ou não na amostra do paciente, que em adultos podem ser detectados no sangue dos indivíduos infectados em média de quatro a 12 semanas após a infecção. Nas últimas décadas, quatro gerações de IE foram desenvolvidas com ganhos na sensibilidade dos testes. Os ensaios de terceira geração permitiram a detecção de IgM e IgG e representaram um avanço no diagnóstico da infecção recente pelo HIV; porém, novas tecnologias foram desenvolvidas, como por exemplo os testes de quarta geração que possibilitam a detecção combinada de antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV, permitindo diminuir ainda mais o período de janela diagnóstica do HIV.

Porém, devido a outros desafios, como variações de carga viral, tempo de infecção e da idade do paciente não é possível a utilização de apenas um fluxograma para cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV sendo necessário o emprego de outros recursos. Por exemplo, casos de infecção recente são melhor identificados com a utilização de um teste de 4ª geração como teste de triagem e um teste molecular como teste confirmatório, e em crianças com até 18 meses, o resultado dos testes sorológicos é de difícil interpretação. Um resultado positivo em amostras de crianças com idade inferior a 18 meses pode ou não significar infecção. Nesse caso, os anticorpos detectados nos testes sorológicos podem ser da mãe e não do bebê.

Os testes sorológicos utilizados no diagnóstico da infecção pelo HIV são o Elisa, a imunofluorescência indireta, o imunoblot e o western blot. Resultados indeterminados ou inconclusivos, falso-positivos ou falso-negativos, podem ser obtidos com a utilização de qualquer teste ou metodologia.

Testes rápidos

Atualmente, existem diversos testes rápidos para a detecção de anticorpos anti-HIV de metodologia simples, utilizando antígenos virais fixados em um suporte sólido e acondicionados em embalagens indivi-

dualizadas, permitindo a testagem individual das amostras. São testes recomendados pelo Ministério da Saúde, usados, principalmente, para a triagem ou etapa complementar do diagnóstico da infecção pelo HIV em indivíduos acima de 18 meses de idade e que produzem resultados em, no máximo, 30 minutos.

Os testes rápidos deverão ser realizados por profissionais da saúde devidamente capacitados, e o sistema deve ser submetido a controle de qualidade, como é feito para os laboratórios que realizam a sorologia convencional. Testes rápidos são primariamente recomendados para testagens presenciais. Podem ser realizados com fluido oral, soro, plasma ou sangue total (o que permite o uso de amostras obtidas por punção digital).

Os resultados não reagentes nos testes rápidos devem ser comunicados por profissionais devidamente treinados, que informem o indivíduo sobre as limitações do teste. Resultados reagentes nesses testes devem ser obrigatoriamente submetidos a testes confirmatórios antes de serem entregues aos pacientes. Como consequência do desenvolvimento e da disponibilidade de testes rápidos, o diagnóstico do HIV atualmente pode ser realizado em ambientes laboratoriais e não laboratoriais, permitindo ampliar o acesso ao diagnóstico.

Fluxogramas de testagem para HIV

O diagnóstico sorológico da infecção é realizado com pelo menos dois testes, um para triagem e um segundo, mais específico, para confirmar o resultado da triagem. A combinação mais utilizada, habitualmente denominada de padrão-ouro era realizada por meio de um IE de triagem seguido pelo Western blot (WB), como teste confirmatório. Dois ou mais testes combinados, formando um fluxograma, têm o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. Na maioria das situações, o fluxograma utilizado inclui o emprego de testes em série ou sequenciais (fluxograma em série).

O resultado não reagente é liberado com base em um único teste – entretanto, caso persista a suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra. O resultado reagente sempre é confirmado com um segundo teste diferente. Com base na especificidade dos testes de triagem, dois resultados reagentes são utilizados para o diagnóstico da infecção.

Procedimentos sequenciados para a realização do diagnóstico da infecção pelo HIV com a utilização de testes rápidos em indivíduos com idade acima de 18 (dezoito) meses

Com o objetivo de realizar o diagnóstico da infecção pelo HIV, com a utilização de testes rápidos, é exigido o cumprimento rigoroso dos procedimentos sequenciados de acordo com o algoritmo mostrado no Gráfico 4.

Todos os conjuntos de diagnóstico utilizados deverão estar obrigatoriamente registrados no Ministério da Saúde e deverão ter sido submetidos a uma análise de controle.

Os serviços de saúde que realizam testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo HIV deverão adotar, obrigatoriamente, a realização de dois testes diferentes – T1 e T2 – em paralelo nesta primeira etapa de testes de qualquer amostra de sangue total, soro ou plasma. Os dois primeiros imunoenaios deverão apresentar valores de sensibilidade de 100% na análise de controle a ser realizada no INCQS/Fiocruz:

- as amostras negativas nos dois testes rápidos terão seu resultado definido como “Amostra negativa para HIV”;
- as amostras que apresentarem resultados positivos nos dois testes rápidos terão seu resultado definido como “Amostra positiva para HIV”.

É importante observar:

- A detecção de anticorpos anti-HIV em crianças com idade inferior a 18 meses não caracteriza infecção, em razão da transferência dos anticorpos maternos anti-HIV através da placenta, sendo necessária a realização de outros testes complementares para a confirmação do diagnóstico.
- Deverão constar dos laudos do diagnóstico da infecção pelo HIV o nome do ensaio e as metodologias de cada conjunto de diagnóstico.
- Todos os conjuntos de diagnóstico deverão ser capazes de detectar anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2.

Gráfico 4 – Algoritmo de testes rápidos (TR1 + TR2: sequencial. TR-1 e TR-2 de fabricantes diferentes) para detecção de anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de 18 meses

Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV (BRASIL, 2011).

O resultado não reagente no teste rápido 1 (TR1) será definido como: “Amostra Não Reagente para HIV”. Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta dessa amostra.

A amostra com resultado reagente no TR1 deverá ser submetida ao teste rápido 2 (TR2). A amostra com resultados reagentes no TR1 e no TR2 terá seu resultado definido como: “Amostra Reagente para HIV”.

A amostra com resultados discordantes entre TR1 e TR2 não terá seu resultado definido. Nesse caso, devem-se repetir os dois testes; persistindo a discordância dos resultados, uma amostra deverá ser coletada por punção venosa e encaminhada para ser testada com um dos fluxogramas definidos para laboratório.

Só pode ter seu resultado interpretado se for considerado um teste válido. Para o teste ser considerado válido, é necessária a presença visual de uma linha ou ponto na região controle (C) do teste. Caso o resultado do TR1 ou do TR2 seja inválido deve-se repetir o teste com o mesmo conjunto diagnóstico, se possível com um lote distinto do que foi utilizado inicialmente. Persistindo o resultado inválido, uma amostra deverá ser coletada por punção venosa e encaminhada para ser testada com um dos fluxogramas definidos para laboratório.

Referências

AGRAWAL, P. K.; NATH, J.; JAIN, B. S. Orbital involvement in tuberculosis. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 25, p. 12-16, 1977.

ARCHIVOS DE HYGIENE, Rio de Janeiro, ano 4, n. 2, 1930.

ASSMAN, H. Über eine typische Form isolierter tuberkulöser Lungenherde im klinischen Beginn der Erkrankung. *Beitrage zur klinik der tuberkulose*, Berlin, v. 60, n. 6, p. 527-539, Mar. 1925.

BARRETO, A. M. et al. Evaluation of indirect susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis to the first- and second-line, and alternative drugs by the newer MB/BacT system. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 98, p. 827-830, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ações de prevenção ao HIV e outras DST na atenção básica à saúde. In: BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa de Saúde da Família: caderno da atenção básica às DST e infecção pelo HIV/Aids*. Brasília, DF, 2003a. (Cadernos de atenção básica).

BRASIL. Ministério da Saúde. *Aconselhamento em DST/HIV/Aids para a atenção básica*. Brasília, DF, [2003b]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_simplificado.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV 2007/2008: documento preliminar*. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B5A64A4C2-3D59-4D9D-B743-8872546F5A50%7D/Consenso%202008%20vers%E3o%206.pdf>>. Acesso em: 6 fev. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV*. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Situação da tuberculose no Brasil e no mundo*. Brasília, DF, 2007. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>. Acesso em: 13 set. 2013.

BROXMEYER, L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: two millennia of enigma. *Medical Hypotheses*, Edinburgh, v. 65, n. 3, p. 433-439, 2005.

CALVERT, G. M. et al. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 60, n. 2, p. 122-129, Feb. 2003.

CAMINERO LUNA, J. A. *Guia de la tuberculosis para médicos especialistas*. Paris: Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2003.

CAMINERO LUNA, J. A. Tuberculin test repetition: tuberculin conversion: "booster effect". In: CAMINERO LUNA, J. A. *Tuberculosis guide for specialist physicians*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003. p. 64-65.

CAMPBELL, P. J. et al. Molecular detection of mutations associated with first- and second-line drug resistance compared with conventional drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, DC, v. 55, n. 5, p. 2032-2041, 2011.

CAMPOS, C. A.; MARCHIORI, E.; RODRIGUES, R. J. Tuberculose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente. *Pneumologia*, São Paulo, v. 28, n. 1, jan./fev. 2002.

CANETTI, G. W. et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 41, p. 21-43, 1969.

CAPONE, D. et al. Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 166-174, 2006.

CAPONE, D. et al. Diagnóstico radiográfico e tomográfico da tuberculose pulmonar. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, n. 2, p. 46-53, 2006.

CAPONE, D.; MOGAMI, R.; MIYAGUI, T. *Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares: correlação anatomopatológica*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Manual de bacteriologia da tuberculose*. 3. ed. Rio de Janeiro, 2005.

CHEDORE, P.; JAMIESON, F. B. Rapid molecular diagnosis of tuberculous meningitis using the Gen-probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis direct test in a large Canadian public health laboratory. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 6, p. 913-919, 2002.

CHIBANTE, A. M. S.; HUAR, M. A. (Org.). *[Atlas] A imagem na tuberculose pulmonar*. Rio de Janeiro: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/>>. Acesso em: 5 mar. 2014.

CHIEN, H. P. et al. Comparison of the Bactec MGIT 960 with Lowenstein-Jensen medium for recovery of mycobacteria from clinical specimen. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 4, p. 866-870, 2000.

CHOWDHURY, N. N. R. Overview of tuberculosis of the female genital tract. *Journal of the Indian Medical Association*, Calcutta, v. 94, p. 345-361, 1996.

CHRETIEN, J. et al. Diagnostic aspects. In CHRETIEN, J.; BIGNON, J.; HIRSCH, A. *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985. p. 154-164.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). *Resolução CFM n. 1.665/2003*. Dispõe sobre a responsabilidade ética das instituições e profissionais médicos na prevenção, controle e tratamento dos pacientes portadores do vírus da SIDA (AIDS) e soropositivos. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2003/1665_2003.htm>. Acesso em: 10 abr. 2008.

CORRIGAN, D. L.; PATON, J. Y. Tuberculosis in children. *Breathe*, Lausanne, v. 3, n. 4, p. 351-363, 2007.

CRESWELL, J. et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *European Respiratory Journal*, Copenhagen, v. 37, 1269-1282, 2011.

CROFTON, J.; HORNER, N.; MILLER, F. Tuberculosis in children. In: DAVIES, P. D. (Ed.). *Clinical tuberculosis*. Londres: Macmillan, 1992. p. 29-82.

DALCOLMO, M. M. P. *Regime de curta duração, intermitente e parcialmente supervisionado, como estratégia de redução do abandono no tratamento da tuberculose no Brasil*. Tese (Doutorado em Medicina) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

DERIEMER, K. et al. Survey of mycobacteriology laboratory practices in an urban area with hyperendemic pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 4, p. 776-783, 2000.

DIAZ-INFANTES, M. S. et al. Evaluation of the MB/BacT Mycobacterium detection system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 35, p. 1988-1989, 2000.

DOLFUS, M. A.; ALBAUGH, C. H. Fundus lesions in tuberculosis meningitis and military tuberculosis treated with streptomycin. *American Journal of Ophthalmology*, v. 32, p. 821-824, 1949.

DOOLEY, K. E.; CHAISSON, R. E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 9, p. 737-746, 2009.

DOOLEY, K. E. et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 80, p. 634-639, 2009.

ESPINOSA DE LOS MONTEROS, L. E. et al. Allele-specific PCR method based on pncA and oxyR sequences for distinguishing Mycobacterium bovis from Mycobacterium tuberculosis: intraspecific M. bovis pncA sequence polymorphism. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 36, n. 1, p. 239-42, 1998. Errata no n. 8, p. 2398, Aug. 1998.

FELSENFELD, A. J.; DREZNER, M. K.; LLACH, F. Hypercalcemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 146, p. 1941-1945, 1986.

FOURIE, P. B. et al. Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 2, p. 116-123, 1998.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*. 5. ed. Rio de Janeiro, 2002. 1 CD-ROM.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Guia brasileiro de vigilância epidemiológica*. Brasília, 1998.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica*. Brasília, 2002.

GERHARDT, G. et al. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 14, p. 137, 1998. Suplemento 1.

GONÇALVES, A. J. R. et al. Revisão de 45 casos de tuberculose miliar em adultos, estudo clínico-patológico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 4, n. 1, p. 55-68, 1972.

GROSSKOPF, I. et al. Bone and joint tuberculosis: a ten-year review. *Israel Journal of Medical Sciences*, Jerusalem, v. 30, p. 278-283, 1994.

GULER, M. et al. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *International Journal of Clinical Practice*, Oxford, v. 61, p. 231-235, 2007.

HELB, D. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 48, n. 1, p. 229-237, 2010.

HILLEMANN, D.; RÜSCH-GERDES, S.; RICHTER, E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 45, n. 8, p. 2635-2640, 2007.

HILLEMANN, D.; RÜSCH-GERDES, S.; RICHTER, E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 47, n. 6, p. 1767-1772, 2009.

HOPEWELL, P. C. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology: clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, Philadelphia, v. 15, p. 540-547, 1992.

HOPEWELL, P. C.; BLOOM, B. R. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: MURRAY, J. F.; NADEL, J. A. (Ed.). *Textbook of respiratory medicine*. 2nd. ed. Philadelphia: Saunders, 1988. p. 1094-1160.

HUSSEIN, M. N.; BAKIR, N.; ROUJOLEH, H. Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford, v. 5, p. 584-587, 1990.

JONES, B. E. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Review of Respiratory Disease*, New York, v. 148, p. 1292-1297, 1993.

KALANTRI, S. et al. Bacteriophage based tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens: a systematic review and meta- analysis. *BMC Infectious Diseases*, London, v. 5, p. 59, 2005.

KENT, J. S. et al. Tuberculous Meningitis: A 30: year review. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 17, p. 987-994, 1993.

KNAPP, R. G.; MILLER, M. C. Describing the performance of a diagnostic test. In: KNAPP, R. G.; MILLER, M. C. (Ed.). *Clinical epidemiology and biostatistics*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. p. 31-52.

KOPPERT, H.; VAN RIJ, G. The phlycten, come back? *Documenta Ophthalmologica*, Hague, v. 52, p. 339-345, 1982.

KRAUT, A. et al. Predictors of positive Tuberculin Skin Test (TST): results after 2-Step TST among health care workers in Manitoba, Canadá. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 39, p. 113-118, 2004.

LARSEN, N. M. et al. Risk of tuberculin skin test conversion among health care workers: occupational versus community exposure and infection. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 35, p. 796-801, 2002.

LEE, E.; HOLZMAN, R. S. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 34, n. 3, p. 365-370, 2002.

LEE, K. S. et al. Utility of Ct in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without Aids. *Chest*, Park Ridge, v. 110, p. 977-984, 1996.

LIN, H. H.; EZZATI, M.; MURRAY, M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, San Francisco, v. 4, p. e142, 2007.

LINDOSO, A. A. et al. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 42, p. 805-812, 2008.

LONNROTH, K. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 8, p. 289, 2008.

LONNROTH, K. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*, New York, v. 375, p. 1814-1829, 2010.

MBOUSSA, J. et al. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics. *Revue Pneumologie Clinique*, Paris, v. 59, p. 39-44, 2003.

MCADAMS, H. P.; ERASMUS, J.; WINTER, J. Á. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *The Radiologic Clinics of North America*, Philadelphia, v. 33, n. 4, p. 655-678, July 1995.

MCCONKEY, S. J. et al. Prospective use of molecular typing of Mycobacterium tuberculosis by use of restriction fragment-length polymorphism in a public tuberculosis-control program. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 34, p. 612-619, 2002.

MCGUINNESS, G. et al. High resolution CT findings in miliary lung disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*, New York, v. 16, p. 384-390, 1992.

MEIER, T. et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Berlin, v. 24, p. 529-536, 2005.

MENZIES, D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 159, p. 15-21, 1999.

MENZIES, D.; TANNENBAUM, T. N.; FITZGERALD, J. M. Tuberculosis: 10: prevention. *Canadian Medical Association Journal*, Ottawa, v. 161, n. 6, p. 717-724, 1999.

MUKHOPADHYAY, A. et al. Prospective study of a new serological test (ASSURE TB Rapid Test) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 10, p. 620-624, June 2006.

MUSSER, J. M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, DC, v. 8, n. 4, p. 496-514, 1995.

NELSON, L. J.; WELLS, C. D. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 8, n. 5, p. 636-647, 2004.

NUNES, C. et al. Clinical and laboratory characteristics of 62 tuberculous meningoencephalitis cases. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 54, p. 222-226, 1996.

OH, Y. H. et al. High-resolution CT appearance of miliary tuberculosis. *Journal of Computer Assisted Tomography*, New York, v. 18, p. 862-866, 1994.

OPTICAN, R. J.; OST, A.; RAVAIN, C. E. High-resolution computed tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest*, Park Ridge, v. 102, p. 941-943, 1992.

PALACI, M. et al. Evaluation of mycobacteria growth indicator tube for recovery and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis isolates from respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 34, p. 762-764, 1996.

PALOMINO, J. C. Newer diagnostics for tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Philadelphia, v. 12, n. 3, p. 172-178, May 2006.

PERKINS, M. D.; ROSCIGNO, G.; ZUMLA, A. Progress towards improved tuberculosis diagnostics for developing countries. *The Lancet*, New York, v. 367, n. 9514, p. 942-943, 18 Mar. 2006.

QUEZEL-GUERRAZ, N. M. et al. Evaluation of the Speed-oligo® Mycobacteria assay for identification of Mycobacterium spp. from fresh liquid and solid cultures of human clinical samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, New York, v. 68, n. 2, p. 123-131, 2010.

ROSE, D. N. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 160, p. 1513-1521, 2000.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. *Doenças pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.

RÜSCH-GERDES, S. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 44, n. 3, p. 688-692, 2006.

SACCHETTINI, J. C.; RUBIN, E. J.; FREUNDLICH, J. S. Drugs versus bugs: in pursuit of the persistent predator *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews of Microbiology*, v. 6, n. 1, p. 41-52, 2008.

SACKETT, D. L. et al. *Evidence-based medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.

SANGER, F.; NICKLEN, S.; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States Of America*, Washington, DC, v. 74, n. 12, p. 5463-5467, Dec. 1977.

SANT'ANNA, C. C. Formas clínico-radiológicas. In SANT'ANNA, C. C.; BETHLEM, N. *Tuberculose na infância*. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1988. p. 36-52.

SANT'ANNA, C. C. *Tuberculose na infância e na adolescência*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002.

SANT'ANNA, C. C.; HIJJAR, M. A. Recente contribuição da Organização Mundial de Saúde para o controle da tuberculose na infância. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, p. 117-120, 2007. Suplemento 1.

SANT'ANNA, C. C.; ORFALIAIS, C. T. S.; MARCH, M. F. B. P. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil, in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 103-105, 2003.

SARMIENTO, O. L. et al. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 41, p. 3233-3240, 2003.

SCHAAF, H. S.; DONALD, P. R.; SCOTT, F. Maternal chest radiography as supporting evidence for the diagnosis of tuberculosis in childhood. *Journal of Tropical Pediatrics*, London, v. 37, p. 223-225, 1991.

SHAFER, R. W. et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*, Baltimore, v. 70, p. 384-397, 1991.

SHERIDAN, P. H.; EDMAN, J. B.; STARR, S. E. Tuberculosis presenting as an orbital mass. *Pediatrics*, Evanston, v. 67, p. 874-875, 1981.

SIMON, H. B. et al. Genito-urinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *American Journal of Medicine*, New York, v. 63, p. 410-420, 1977.

SLAMA, K. et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 11, p. 1049-1106, 2007.

SOMOSKOVI, A. et al. Comparison of recoveries of *Mycobacterium tuberculosis* using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Lowenstein-Jensen medium. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 38, p. 395-397, 2000.

STEGEN, G.; JONES, K.; KAPLAN, P. Criteria for guidance in the diagnosis. *Pediatrics*, v. 43, n. 2, p. 260-263, 1969.

STEVENSON, C. R. et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*, London, v. 7, p. 234, 2007.

TEIXEIRA, E.G. et al. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 12, n. 12, p. 1407-1413, 2008.

TEWATERNAUDE, J. M. et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 63, p. 187-192, 2006.

TORTOLI, E. Standard operating procedure for optimal identification of mycobacteria using 16S rRNA gene sequences. *Standards in Genomic Sciences*, v. 3, p. 145-152, 2010.

TORTOLI, E. et al. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 40, n. 2, p. 607-610, 2002.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV/Aids, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention. Division of Tuberculosis Elimination. Atlanta, 2010.

WANG, Y. H. et al. The high value of high-resolution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 7, p. 563-568, 2003.

WATTERSON, S. A.; DROBNIOWSKI, F. A. Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. *Journal of Clinical Pathology*, London, v. 53, n. 10, p. 727-732, Oct. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*: WHO report 2007. Geneva, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.376).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2013*. Geneva, 2013. (WHO/HTM/TB/2013.11). Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 25 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Implementing the WHO stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes*. Geneva, 2008.

ZHANG, H. Q. et al. Association between Fok1 polymorphism in vitamin D receptor gene and susceptibility to spinal tuberculosis in Chinese Han population. *Archives of Medical Research*, México, v. 4, n. 1, p. 46-49, 2010.