

**Curso de temas avançados de tuberculose - aula 9**

## **Diagnóstico da tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa.**

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative acid-fast staining in sputum.

*Renata Leborato Guerra<sup>1</sup>, Luciana Rego<sup>2</sup>, Marcus Barreto Conde<sup>1</sup>.*

### **Introdução**

A identificação do *Mycobacterium tuberculosis* na amostra respiratória através da cultura em meio específico é o método diagnóstico da tuberculose (TB) pulmonar. Apesar de ter boa sensibilidade, seus resultados são obtidos apenas em 6 a 8 semanas e a grande maioria das unidades de saúde onde os pacientes com suspeita de TB pulmonar são atendidos não tem acesso a este método. Em função da praticidade, da rapidez e do elevado valor preditivo positivo no nosso meio (97%), a identificação de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) na amostra respiratória através da baciloscopia direta é considerada evidência suficiente para que se inicie o tratamento anti-TB. No entanto, a baciloscopia direta é capaz de detectar apenas de 50 a 60% dos casos de TB pulmonar.

Na ausência de cultura positiva ou de baciloscopia direta positiva, a TB pulmonar é diagnosticada por presunção, com base na história epidemiológica, na apresentação clínica, em achados da telerradiografia de

tórax e em outros exames, como a prova tuberculínica. Entretanto, já foi demonstrado que 35% a 52% dos pacientes tratados empiricamente para TB a partir do diagnóstico de presunção não tem efetivamente TB.

Embora possuam menor potencial de transmissibilidade (22% em relação ao grupo BAAR positivo), este grupo de pacientes também é capaz de transmitir a TB e propagar a infecção, o que torna de suma importância seu diagnóstico e tratamento.

Estudos têm sido realizados, com o objetivo de auxiliar na investigação de crianças e de adultos com suspeita de TB pulmonar e baciloscopia direta de escarro negativa através da identificação de preditores da TB e da elaboração de algoritmos baseados em tais preditores. Embora um sistema de pontuação para o diagnóstico de TB em crianças já tenha sido testado, validado e seja recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, o mesmo não se aplica aos adultos.

### **Qual a definição de TB pulmonar BAAR negativa?**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), TB pulmonar com baciloscopia de escarro negativa corresponde aos pacientes com suspeita clínico-radiológica da doença que apresentem, pelo menos, duas amostras de escarro com pesquisa direta de BAAR ne-

gativa e posterior confirmação da TB por cultura, biópsia ou outro método de diagnóstico etiológico. Assim, paciente com baciloscopia de escarro não realizada não deve ser considerado como TB pulmonar BAAR negativo.

### **Quais os dados epidemiológicos da TB pulmonar com baciloscopia direta de escarro negativa?**

No Brasil, os casos novos de TB pulmonar com cultura positiva e baciloscopia de escarro negativa, notificados em 2006, representam cerca de 25% do total de casos submetidos ao exame de baciloscopia. Ainda no mesmo ano, dentre todos os casos novos de TB pulmonar notificados, cerca de 14% não realizaram nenhum

exame bacteriológico. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, cerca de 30% dos casos novos confirmados de TB pulmonar com sorologia positiva para HIV e 24% daqueles com sorologia negativa para HIV apresentaram exame de baciloscopia de escarro negativa.

1. Instituto de Doenças de Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose do IDT/HUCFF/UFRJ. Não há conflito de interesse

**Endereço para correspondência:** Marcus Barreto Conde. Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose do IDT/HUCFF/UFRJ. Rua Prof. Rodolpho Rocco, 255, 6º andar, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: marcusconde@hucff.ufrj.br.

Recebido em 22/03/2008 e aceito em 20/06/2008, após revisão.

---

## O que influencia o rendimento da baciloscopia direta de escarro?

---

É estimado que sejam necessários de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de amostra para que a baciloscopia direta forneça resultado positivo pelo método de Ziehl-Neelsen (ZN), rotineiramente utilizado em nosso meio. Nas regiões com alta prevalência de infecção pelo HIV, o rendimento pode ser ainda menor, uma vez que as amostras de escarro desses pacientes

costumam ser paucibacilares. Por outro lado, quando executada corretamente, a sensibilidade da baciloscopia direta pode chegar até 80%. Nos pacientes com cavitação pulmonar, com diâmetro de pelo menos 2,0 cm, é estimada a presença de 1.000.000.000 de bacilos/mL, o que acarreta em uma sensibilidade de cerca de 90%.

---

## O que fazer para melhorar o rendimento da baciloscopia direta de escarro no diagnóstico da TB pulmonar ?

---

### **Cuidados com a coleta de amostras de escarro espontâneo**

A detecção de BAAR pela baciloscopia direta requer que a amostra respiratória seja coletada de forma satisfatória, transportada para o laboratório imediatamente após a coleta e processada adequadamente. A amostra ideal corresponde a um volume de 3 a 5 mL de material mucóide ou mucopurulento, sendo inadequada a coleta de saliva. Já foi demonstrado que um aumento na sensibilidade ocorre quando os pacientes recebem instruções de um profissional sobre o método correto de coleta da amostra de escarro. A supervisão da coleta de escarro por um profissional treinado também parece favorecer a sensibilidade do exame. A coleta de múltiplas amostras de escarro em tempos diferentes também é recomendada como forma de aumentar o rendimento da baciloscopia. Apesar do número de amostras necessário para excluir o diagnóstico de TB ser controverso, vários estudos sugerem que apenas duas amostras são suficientes para a detecção de aproximadamente 95% dos casos de TB pulmonar. Entretanto, assim como outros testes diagnósticos, a probabilidade pré-teste do paciente apresentar TB pulmonar também influencia no rendimento da baciloscopia e, portanto, a decisão de coletar duas ou três amostras de escarro deve ser baseada tanto na prevalência da doença na região quanto na probabilidade pré-teste de TB pulmonar.

### **Aspectos laboratoriais**

Treinamento adequado dos profissionais e qualidade de equipamentos, materiais e procedimentos técnicos do laboratório onde o exame é realizado são essenciais para aumentar o rendimento da baciloscopia direta. Uma qualidade insatisfatória do exame pode estar presente particularmente em laboratórios com alto fluxo de amostras, como nos países em desenvolvimento. Resultados falso-negativos podem ocorrer devido à coloração inadequada da amostra ou inspeção da amostra em poucos campos microscópicos, entre outros. Um estudo epidemiológico realizado na Tanzânia, comparando os resultados da baciloscopia direta de escarro entre laboratórios local e de referência, demonstrou que 29% das amostras com resultado de BAAR negativo pelo laboratório lo-

cal apresentaram resultado positivo pelo laboratório de referência. Métodos laboratoriais de concentração da amostra respiratória têm sido recomendados por alguns autores, com o objetivo de detectar BAAR em amostras previamente negativas na baciloscopia direta. Nestes métodos, a amostra é submetida a um procedimento de liquefação, seguido da concentração da amostra através de centrifugação ou sedimentação, sendo realizado, então, o exame bacterioscópico com o sedimento adquirido. Os métodos de concentração, por centrifugação ou sedimentação, foram avaliados em uma revisão sistemática, comparando-os com os métodos tradicionais de baciloscopia direta, demonstrando maior sensibilidade para os métodos de concentração. Entretanto, fatores como maior necessidade de tempo disponível para a realização do exame, além de conhecimento em técnicas de liquefação e centrifugação, devem ser considerados antes da recomendação destes métodos em países com poucos recursos.

### **Escarro induzido e lavado broncoalveolar**

A indução do escarro através da nebulização com solução salina hipertônica tem sido demonstrada como uma importante alternativa ao lavado broncoalveolar (LBA) para a investigação diagnóstica de TB pulmonar, especialmente em locais sem acesso à broncofibroscopia. A indução do escarro está indicada em pacientes com suspeita radiológica de TB pulmonar incapazes de produzir escarro espontâneo ou cujas amostras de escarro espontâneo sejam BAAR negativo. Diferentemente da coleta de LBA através da broncofibroscopia, a coleta de escarro induzido (EI) é um método simples, não-invasivo e com poucas complicações, sendo contra-indicado em pacientes com hemoptise. Um estudo conduzido no nosso meio, em pacientes com tosse seca ou com uma amostra de escarro espontâneo com BAAR negativo, demonstrou uma concordância de 97% nos resultados de baciloscopia e de 90% nos resultados de cultura, entre amostras de EI e LBA, em pacientes com sorologia negativa para HIV. Resultados semelhantes foram obtidos para pacientes com infecção por HIV, isto é, concordância de 98% nos resultados de baciloscopia e de 86% nos resultados de cultura, entre amostras de EI

e LBA. Neste estudo, a sensibilidade da baciloscopia foi de 33,8% no EI, comparada com 38,1% no LBA em pacientes com sorologia negativa para HIV, enquanto que 36% no EI e 40% no LBA, em pacientes com so-

rologia positiva para HIV. Outro estudo demonstrou a coleta de 3 amostras de EI como a estratégia mais custo-efetiva, quando comparada à coleta de LBA, para o diagnóstico da TB pulmonar nestes pacientes.

---

### Quais exames podem auxiliar no diagnóstico da TB pulmonar com baciloscopia direta de escarro negativa?

---

A prova tuberculínica (PT) tem uma série de limitações diagnósticas no caso de populações de alta prevalência de TB ou em populações onde há campanhas de vacinação em massa com a BCG, como é o caso do Brasil. A PT pode ser mais útil em populações de baixa prevalência de TB e HIV, em que um resultado positivo está mais associado à TB pulmonar com baciloscopia positiva do que a outras doenças pulmonares.

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (AAN) promovem, em poucas horas, a amplificação de seqüências de ácidos nucleicos específicas do complexo *M. tuberculosis* as quais, posteriormente, são detectadas e identificadas, sendo progressivamente utilizadas para o diagnóstico da TB pulmonar, como uma ferramenta adicional aos testes convencionais.

Entretanto, o uso destes testes tem sido restrito a países mais industrializados, devido ao seu alto custo, necessidade de treinamento profissional e equipamento especializado. De uma forma geral, a especificidade destes testes têm sido elevada (97,8%-100%), porém os valores de sensibilidade têm sido melhores em amostras com baciloscopia positiva (88%-100%) do que em amostras com baciloscopia negativa (63%-85,3%), ainda que sejam capazes de detectar, rapidamente, mais da metade de pacientes com TB pulmonar e baciloscopia de escarro negativa. Assim, especialmente devido ao seu elevado custo, estes testes são particularmente úteis na prática para diferenciar TB de infecção por micobactéria não-tuberculosa, em pacientes com baciloscopia de escarro positiva.

---

### Quais as recomendações atuais para o diagnóstico da TB pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa?

---

O principal diagnóstico diferencial da TB com BAAR negativo entre indivíduos HIV negativo é a pneumonia bacteriana comunitária, embora algumas micoses (histoplasmose e paracoccidiodiomiose), micobacterias não TB (MNTB) e mesmo lesões tumorais cavitadas possam ser confundidas com a TB. Entre os pacientes HIV soropositivos, os mais importantes são o *R. equi*, o *Aspergillus*, as MNTB, a pneumonia por *P. aeruginosa* e, mais incomumente, a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), a criptococose e a nocardiose.

Em pacientes que apresentam, pelo menos, duas amostras de escarro espontâneo com baciloscopia negativa, além de imagem radiológica sugestiva de TB, a recomendação do MS do Brasil para quadros clínicos agudos na presença de febre é curso de antibioticoterapia de largo espectro, ou até mesmo tratamento apenas com medicamentos sintomáticos, e posterior reavaliação do paciente, em 7

a 15 dias, através de consulta e imagem radiológica comparativa.

Muitos países utilizam as recomendações da OMS para o diagnóstico dos pacientes com TB pulmonar e baciloscopia de escarro negativa. Os critérios são 3 amostras de escarro com baciloscopia negativa, alterações radiológicas consistentes com TB pulmonar ativa, a ausência de resposta ao curso de antibioticoterapia de amplo espectro e a decisão do médico de realizar tratamento para TB.

Um ponto a ser destacado é que o curso de antibiótico inespecífico NÃO deve incluir as fluoroquinolonas, como uma opção terapêutica. Como é sabido que estes medicamentos possuem atividade *in vitro* e *in vivo* contra o *M. tuberculosis*, o seu emprego, nos casos de suspeita de TB pulmonar, pode levar a um atraso no diagnóstico e no início da terapia apropriada, resultando em maior morbi-mortalidade e desenvolvimento de resistência medicamentosa.

---

### Existe algum sistema de escore para o diagnóstico de TB pulmonar BAAR negativo em adultos já validado e recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil?

---

Não existe. No entanto, uma revisão sistemática sobre o tema sugere que, em regiões com alta prevalência de TB e HIV, o risco de TB pulmonar é maior do que de pneumonia bacteriana, na presença de tosse por mais de 3 semanas, dor torácica por mais de 2 semanas, linfadenopatia cervical, ausência de expectoração e dispnéia. Na telerradiografia de tórax, os sinais atípicos para TB são mais frequentes, isto é, infiltrados sem cavitações, envolvimento de lobos inferiores e linfadenopatia intratorácica ou, até mesmo, normal. Além disso, um curso

de antibioticoterapia para pneumonia comunitária sem melhora aumenta a suspeita de TB nestes pacientes. Em regiões com baixa prevalência de TB e HIV, a ausência de expectoração e a presença de PT positiva e telerradiografia de tórax com alterações sugestivas de TB aumenta a chance de TB nestes pacientes.

Um estudo realizado em nosso meio demonstrou que idade menor ou igual a 60 anos, perda de mais de 10% do peso e presença de telerradiografia de tórax com alterações típicas de TB estavam positivamente as-

sociados, enquanto que a presença de tosse produtiva estava negativamente associada à TB pulmonar com baciloscopia negativa. Os autores propuseram um sistema de pontuação em que (2) pontos são atribuídos para idade menor ou igual a 60 anos e para a presença de alteração típica na telerradiografia de tórax, (1) ponto para perda de peso e (-1) ponto para a presença de

expectoração. Desta forma, pontuações  $\leq 0$ , de 1 a 4 e  $\geq 5$  estão relacionadas a baixa, intermediária e alta probabilidade de TB pulmonar com baciloscopia negativa, respectivamente. Vale lembrar que nenhum algoritmo ou recomendações para o diagnóstico da TB pulmonar com baciloscopia negativa em adultos foram ainda validados, nacional ou internacionalmente.

#### LEITURA RECOMENDADA

1. American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the MMWR Recomm Rep 2005; 54(RR-12):1.
2. Conde MB, Figueira CM, Moraes R, et al. Predictive value of the acid fast smear for detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens in a reference center of HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94(6):787-90.
3. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6):2238-40.
4. Daley CL, Gotway MB, Jasmer RM. Radiographic manifestations of tuberculosis: a primer for clinicians. San Francisco, CA: Francis J. Curry National Tuberculosis Center; 2003: 1-30.
5. Guerra RL, Hooper NM, Baker JF, Alborz R, Armstrong DT, Maltas G, Kiehlbauch JA, Dorman SE. Use of the Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test (MTD) in a public health laboratory: test performance and impact on clinical care. Chest 2007; 132: 946-51.
6. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying Patients With Negative Sputum Smear Results. Chest 2001; 120:349-55.
7. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57:1010-4.
8. Mello FCQ, Bastos LGV, Soares SLM, Rezende V, Conde MB e cols. Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study. BMC Public Health 2006, 6:43.
9. Ministério da Saúde do Brasil. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. 6ª edição. Ministério da Saúde, 2002.
10. Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(4):463-5.
11. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6:664-74.
12. Sterling, TR. The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(12):1396-400.
13. Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. Lancet Infect Dis 2003; 3:288-96.
14. WHO. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5(3):213-5