

O Diagnóstico de Tuberculose

Hisbello da Silva Campos

Médico do Centro de Referência Prof Hélio Fraga, da Campanha Nacional Contra a Tuberculose, do MS.

Endereço para correspondência: R Joana Angélica, 47/102 — Ipanema — RJ, RJ.

Pulmão RJ — I; 128 — 132, 1991.

Resumo

Neste artigo, o autor aborda, de forma sucinta, os meios diagnósticos de tuberculose, comentando sobre o valor de cada um. Apresenta também, resumidamente, a situação atual do serodiagnóstico da doença, e aponta para o possível futuro do diagnóstico da tuberculose. É discutido também o diagnóstico da doença em condições de rotina nas unidades de saúde do país.

Summary

In this article, the author comments about the tuberculosis available diagnostic methods, discussing briefly the actual position of serodiagnosis of the disease and points out to the possible future of tuberculosis diagnosis. Also discussed is the disease's diagnosis in the routine of the health units.

Palavras-índice: Tuberculose. Diagnóstico de tuberculose.

Key Words: Tuberculosis. Diagnosis of tuberculosis

Introdução

A tuberculose é, provavelmente, a infecção bacteriana crônica mais comum no ser humano. Ela é um grave problema de Saúde Pública nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, e, mesmo nos desenvolvidos, ela vem aumentando, graças à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Até o momento, o diagnóstico da tuberculose é apoiado, principalmente, no isolamento e identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch (BK), em material da lesão. O exame direto, a bacilosco-

pia e a cultura são os exames bacteriológicos disponíveis para a investigação diagnóstica principalmente o primeiro que, por ser de fácil execução, rápido e de baixo custo, é empregado isoladamente na maioria dos casos.

A imunologia é uma das especialidades médicas que mais avançou nos últimos anos. Atulamente, muito vem sendo feito na tentativa de possibilitar o diagnóstico sorológico da tuberculose. Com toda a certeza, muito em breve, grande parte da assunto aqui discutido estará obsoleto; enquanto isso não acontece, o presente trabalho pretende apresentar uma revisão concisa dos meios diagnósticos disponíveis para a doença, comentando sobre seu valor, e apontar o possível futuro do diagnóstico da tuberculose.

Meios diagnósticos

A tuberculose pode ser diagnosticada através de métodos clínicos e laboratoriais. Serão apresentados, a seguir, os diversos métodos diagnósticos da doença, comentando-se o valor de cada um deles.

Métodos clínicos — O diagnóstico de tuberculose pode ser suspeitado pelos sinais e sintomas que o paciente apresenta. Como mais de 80% das formas clínicas da doença são pulmonares, a presença de sintomas respiratórios — principalmente tosse e expectoração — associada a quadro infeccioso de evolução lenta, em regiões de alta prevalência da tuberculose, devem sempre fazer pensar nessa possibilidade diagnóstica.

Já nas formas extrapulmonares, pelo grande pleomorfismo da doença, é muito difícil apoiar o diagnóstico apenas com base na clínica. Talvez uma exceção a isso sejam algumas formas cutâneas da doença.

De qualquer forma, apenas em situações excepcionais, o médico está autorizado a fazer o diagnóstico de tuberculose apenas com base na história clínica e no exame físico. Nestas situações, por vezes, o dado diagnóstico mais forte é a história de contágio.

Métodos radiológicos — A radiografia do tórax já foi considerada um exame ex-

traordinariamente útil no diagnóstico das formas pulmonares da tuberculose. Quando Manoel de Abreu introduziu a abreugrafia no arsenal diagnóstico da doença, a primeira reação, por parte dos tisiologistas, foi de euforia.

Entretanto, a experiência adquirida com milhões de abreugrafias, feitas por décadas, em vários países, demonstrou que o real valor da radiologia era inferior ao suposto.

As principais razões do baixo rendimento da radiologia como método diagnóstico compreendem desde a ampla gama de apresentações radiográficas da doença, até o componente pessoal do método, ou seja, a subjetividade e falibilidade do técnico que interpreta a radiografia. A radiografia do tórax, na tuberculose pulmonar, pode apresentar desde nenhuma anormalidade até qualquer imagem. Não existe imagem patognomônica da doença, e sim, imagens sugestivas, tais como infiltrados infraclaviculares e lesões cavitárias. Entretanto, estas imagens também podem espelhar outras doenças, como neoplasias, micoses e pneumonias, por exemplo. A recomendação atual do Ministério da Saúde é que, em presença de suspeita clínica de tuberculose pulmonar, a radiografia seja reservada para os casos repetidamente negativos ao exame bacteriológico do escarro, ou para os casos nos quais é difícil coletar escarro para exame.

Já nas formas extrapulmonares, a radiologia tem um papel mais importante. Isso se deve, principalmente, ao fato de, nesta formas, ser mais difícil coletar material de lesão para exame bacteriológico.

Métodos anátomo-patológicos — O exame histopatológico do material da lesão também pode auxiliar o diagnóstico de tuberculose, principalmente nas formas extrapulmonares. As apresentações histopatológicas da tuberculose dependem da fase do processo evolutivo na qual o material examinado foi obtido. A resposta inicial do hospedeiro ao BK é totalmente inespecífica, daí resultando um exudato inespecífico. Com a evolução do processo infeccioso, ocorre a necrose do exudato e do tecido no qual ele está incluso. Exceto pela presença BK,

esta necrose não difere, oticamente, de nenhum outro tipo de necrose. Neste ponto, tanto a lesão pode liquefazer-se e ser drenada, como caseificar-se. A lesão caseosa, por sua vez, pode evoluir "favoravelmente", calcificando, se a população bacilar for reduzida ou a reação de hiper-sensibilidade for fraca, ou "desfavoravelmente", caso as condições sejam opostas: grande população bacteriana e alto grau de hiper-sensibilidade. No primeiro caso, o foco de lesão, com o tempo, será calcificado. No segundo, o aspecto microscópico é o comum às granulomatoses, ou seja, são visualizadas células gigantes, cercadas por macrófagos, linfócitos e outras células mononucleadas, além de áreas de necrose de caseificação.

Por vezes, a apresentação histopatológica da tuberculose é indistinguível daquelas de outras doenças granulomatosas, de algumas formas de colagenoses ou de micoses, por exemplo. Nestas situações, apenas o achado do BK na lesão e os dados clínicos, possibilitarão a confirmação do diagnóstico.

Entretanto, os recursos necessários para a realização do exame anátomo-patológico exigem determinado grau de complexidade tecnológica, o que restringe sua aplicação a unidades de saúde melhor aparelhadas.

Métodos bacteriológicos — Até o momento, a identificação do BK em material da lesão é o único meio de certeza do diagnóstico. Os exames bacteriológicos não são suficientemente sensíveis para diagnosticar a totalidade dos casos de tuberculose e, em parte significativa dos casos, o diagnóstico é feito sem bases bacteriológicas.

A cultura é o método que permite identificar o *Mycobacterium tuberculosis*, diferenciando-o das outras micobactérias através de testes específicos. Entretanto, como ela demanda maior complexidade na estrutura do laboratório, pessoal qualificado, meios de cultivo especiais e de 4 a 8 semanas para seu resultado ser conhecido, nos meios tradicionais, deve ser reservada para situações particulares.

A baciloscopia, por sua vez, é um método simples, rápido e barato, que requer pouco equipamento e material na sua execução, e a capacitação técnica necessária para realizá-la é de fácil aprendizado. Sua sensibilidade e especificidade são altas. Estudos prospectivos, com doentes tuberculosos pulmonares, demonstraram sensibilidade em torno de 80%, quando comparada à cultura (100%). Em doentes com formas extrapulmonares, sua sensibilidade é menor (50%). Pode haver resultados falso-positivos

ou falso-negativos no exame direto. Os primeiros podem ser devidos a partículas ácido-resistentes, como pedaços de alimentos (gorduras e azeites), outros microrganismos, substâncias inorgânicas e artefatos. Os resultados falso-negativos, em geral, devem-se a técnicas inapropriadas de obtenção do material, de preparação da lâmina, na sua coloração ou na sua leitura.

É importante ter em mente dois fatos, quando a baciloscopia é o método diagnóstico empregado:

1) ela só permite concluir que foi identificado um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). De forma alguma, é possível afirmar que se trata de um BK. Ao exame direto, todas as micobactérias são iguais.

2) em função do preparo da lâmina para exame microscópico, a riqueza bacilar do material examinado deve ser grande, para que o exame seja positivo. Segundo alguns autores, deve haver, pelo menos, 5.000 bacilos por ml de amostras examinada.

A implicação prática do primeiro ponto é que um diagnóstico firmado com base apenas na baciloscopia não oferece certeza quanto ao agente etiológico ser realmente o BK. Entretanto, considerando que, segundo os poucos estudos sobre a prevalência de outras micobactérias em nosso país, ela não é significativa, o diagnóstico assim fundamentado tem grande probabilidade de ser correto. Mas, quando um paciente diagnosticado pela baciloscopia não evolui bem com a quimioterapia, uma das possibilidades a ser considerada é que não se trata de infecção pelo BK.

Quanto ao segundo ponto, sua repercussão prática reside no fato de que apenas lesões extensas, ricamente povoadas, possibilitam o exame direto positivo. Desta forma, lesões iniciais, paucibacilares, não podem ser diagnosticadas pelo exame direto. Nas formas extrapulmonares que, em geral, têm pequena população bacteriana (com exceção da ganglionar periférica), seu rendimento é baixo.

Teste tuberculínico — A prova tuberculínica (PPD) foi introduzida por Robert Koch como um auxiliar diagnóstico. A partir de 1952, a Organização Mundial da Saúde (OMS) padronizou a técnica de aplicação, leitura e interpretação do seu resultado. No Brasil, ela foi padronizada a partir de 1961, empregando-se o PPD Rt23. Baseado no tamanho da endureção observada, os indivíduos testados são classificados como não-reatores (0-4 mm), reatores fracos (5-9 mm) ou reatores fortes (10 ou mais).

A prova tem uma sensibilidade de 80%, e diversas razões podem justificar a sua ne-

gatividade em vigência de doença tuberculosa. Desnutrição avançada, anergia cutânea, uso de imunossuppressores, neoplasias, formas avançadas de tuberculose e algumas viroses são alguns exemplos de condições capazes de deprimir a resposta ao PPD. No Brasil, onde a vacina BCGid é feita de rotina, e o risco de infecção ainda é alto, o PPD tem pouco valor no diagnóstico. Seu valor é maior quando negativo, sugerindo que a doença em questão pode não ser tuberculose. É importante lembrar que um teste positivo informa apenas infecção pelo BK e não necessariamente doença.

Métodos sorológicos — Atualmente, muitos estudos vêm sendo realizados à procura de um método sorológico de diagnóstico da tuberculose. Embora desde o final do século passado já se procurasse fazer algo neste sentido, foi a partir da década de 70 que os principais avanços se fizeram notar. No diagnóstico da doença, a sorologia se fundamenta na resposta imune do hospedeiro, cujos linfócitos B, ao se transformarem em plasmócitos, passariam a produzir anticorpos contra o BK.

Diferentes métodos podem ser empregados na detecção destes anticorpos: imunoenaios e radioimunoenaios. O primeiro, utiliza uma fase sólida, na qual o antígeno se fixa, seguida por um período de incubação do soro, durante o qual pretende-se identificar anticorpos contra o antígeno em questão e, posteriormente, agrega-se à solução um segundo anticorpo anti-imunoglobulina marcado com enzimas (ELISA). A principal diferença do segundo método está no segundo anticorpo empregado que, neste caso, é marcado com material radioativo. Ambos têm sensibilidade e especificidade equivalentes, mas, em função de seu menor custo e complexidade, o método ELISA tem sido preferido.

Um dos principais fatores para o sucesso do diagnóstico sorológico da tuberculose é a qualidade do antígeno utilizado. Até o momento, empregaram-se 3 tipos de antígenos: antígenos crus, provenientes do BK; PPD e antígenos puros. A partir dos diversos estudos realizados, utilizando as três classes de antígenos, pôde-se observar que, quando empregados antígenos crus, a sensibilidade do método variou entre 31 e 100%, e a especificidade entre 83 e 100%. Nos estudos com antígenos de PPD, a sensibilidade e a especificidade variam entre 30 e 80%, e de 83 a 96%, respectivamente.

Como o uso de antígenos puros é mais recente, o número de trabalhos que o estudaram é ainda reduzido. Um deles, que utilizou o antígeno 5, demonstrou sensibilidade

entre 48 e 84%, e especificidade entre 91 e 100%.

As principais conclusões dos estudos até agora realizados sobre sorologia em tuberculose são:

1) A sensibilidade do método é maior nos casos de tuberculose pulmonar avançada.

2) Quando a população bacilar é pequena, a sensibilidade é menor.

3) A vacina BCG não modifica o título de anticorpos.

4) A sensibilidade do teste é proporcional à prevalência da doença.

5) Os títulos de anticorpos aumentam paralelamente ao tempo de evolução da doença.

Embora todos os estudos sobre serodiagnóstico até agora realizados tenham sido feitos em casos com confirmação bacteriológica, é justamente nos doentes com formas paucibacilares, de difícil comprovação pela bacteriologia, e nas crianças, que a sorologia será uma importante arma diagnóstica. Atualmente, todos os esforços se dirigem para a obtenção de melhores reativos, com ênfase nos que utilizam anticorpos monoclonais; para a definição de frações antigênicas única do BK, e para a determinação do título sérico distintivo de infecção e doença.

Outros métodos — Um outro método diagnóstico é obtido através de testes que detectem produtos do bacilo em amostras clínicas de doentes. Para isso, as técnicas mais utilizadas são as de contraímunoelctroforese, coaglutinação, látex, ELISA e radioimunoensaio. O valor da técnica de ELISA no diagnóstico da tuberculose meningoencefálica já está comprovado. O método tem sensibilidade de 81% e especificidade de 95%. Da mesma forma, as técnicas do látex e de radioimunoensaio também têm altas sensibilidade e especificidade, sendo que a do látex, por sua maior simplicidade de execução, talvez seja a técnica ideal para o diagnóstico desta forma clínica.

Alguns estudos vêm sendo desenvolvidos para a detecção de antígenos em outros materiais, além do líquido céfalo-raquidiano. Um deles, utilizando a técnica de ELISA, demonstrou sensibilidade de 57% (inferior, portanto, à da baciloscopia), na detecção de produtos do bacilo no escarro de pacientes com tuberculose pulmonar. Quando pesquisados no soro, já foram detectados em até 75% dos pacientes estudados.

Outros meios de detecção de produtos das micobactérias, não imunológicos, estão sendo pesquisados. A pesquisa do ácido tuberculoestérico é um deles. Em um estudo,

apresentou sensibilidade de 83% no escarro de doentes com formas pulmonares. Em outros, avaliando formas meníngeas, também apresentou bons resultados. O principal obstáculo a este método é a sua complexidade, o que o inviabiliza na maior parte das regiões.

Finalmente, um outro método diagnóstico que vem sendo estudado mais recentemente, é o que utiliza sondas de DNA, que são capazes de identificar o RNA ribossômial da micobactéria, acelerando os resultados da cultura. Em menos de 2 horas, é possível verificar se há bacilos na amostra estudada. O método tem alta sensibilidade (95%) e especificidade (99,7%). Os resultados até agora disponíveis parecem indicar que a hibridização com DNA será, no futuro, o procedimento de eleição para o diagnóstico de tuberculose. Novamente, contra este método, colocam-se seu alto custo e complexidade, o que, de certa forma, o inviabiliza em regiões pouco desenvolvidas: coincidentemente, onde a tuberculose assume maior importância e o tornaria mais necessário.

O diagnóstico de tuberculose no Brasil — No Brasil, as atividades de controle da tuberculose são padronizadas e hierarquizadas em todo o território nacional. A coordenação destas ações é responsabilidade do Ministério da Saúde, através da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT) e execução fica a cargo das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Em função da facilidade de execução, alto rendimento e baixo custo, a baciloscopia é o exame bacteriológico preconizado para a investigação diagnóstica, principalmente das formas pulmonares — principais propagadoras da doença. A cultura e a radiologia devem ser reservadas para casos especiais. Entretanto, em condições de rotina, ainda se observa baixo índice de utilização da baciloscopia e alto emprego do Rx, principalmente no diagnóstico das formas pulmonares. O quadro 1 apresenta os casos

notificados nos anos de 1985 a 1988, segundo a faixa etária e a forma clínica.

A partir dos dados apresentados no quadro 1, pode-se concluir que 15% (42.729/286.285) das formas pulmonares notificadas sequer realizaram exame bacteriológico, sugerindo que a radiologia foi o meio diagnóstico utilizado. Se observarmos apenas os casos notificados no grupo etário de maiores que 14 anos, entre os quais a chance da impossibilidade de coletar escarro para exame é reduzida, veremos que em 10,6% (27.123/256.211) não foi feito exame do escarro.

Pelas já comentadas restrições à radiologia na confirmação diagnóstica, é possível que parte deste 27.123 casos não sejam realmente doentes tuberculosos. Admitida esta hipótese, pode-se estimar o prejuízo humano e financeiro dela decorrente. Como a medicação utilizada é efetiva apenas sobre o BK, qualquer outro agente etiológico responsável pela doença equivocadamente rotulada como tuberculose não será combatido. Acresce-se a isso o uso desnecessário de medicamentos com potencial, ainda que baixo, de toxicidade hepática e de reações de hipersensibilidade. Finalmente, pode haver um gasto maior que o necessário com medicamentos caros e a falta de remédios para os que deles realmente dependem para curar-se.

Com o objetivo de investigar esta hipótese, em 1987, a Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT) realizou um estudo numa amostra composta por doentes de uma Unidade de Saúde (US) da Cidade do Rio de Janeiro, notificados como portadores de tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. Dos 117 doentes inscritos, 94 tinham baciloscopia negativa e 23 não haviam feito exame de escarro. Após minuciosa investigação diagnóstica, constatou-se que o diagnóstico estava correto em 48,7% (57/117) dos casos. Em 18% (21/117), o diagnóstico final foi de tuberculose residual

Quadro 1 — Casos de tuberculose notificados nos anos de 1985 a 1988, segundo a faixa etária e a forma clínica

BRASIL, 1985								
FAIXA ETÁRIA	PULMONAR				Total	EXTRAPULMONAR		
	POS	N. C+	NEG	N. R		MEN	OUTRAS	Total
0 — 4	144	1	244	2820	3209	239	778	1017
5 — 14	979	5	595	1369	2948	80	640	1020
15 e +	46028	53	15010	4946	60037	262	9380	9642
Igonorado	205	-	91	90	386	5	46	51
Total	47356	59	15940	9225	72580	586	11144	11730

BRASIL, 1986

FAIXA ETÁRIA	PULMONAR					EXTRAPULMONAR		
	POS	N. C+	NEG	N. R	Total	MEN	OUTRAS	Total
0 — 4	120	2	203	2766	3091	220	739	959
5 — 14	933	4	649	1490	3076	92	947	1039
15 e +	44040	65	15388	6353	65846	261	9292	9553
Ignorado	164	—	—	3	167	—	—	—
Total	42257	71	16240	10612	72180	573	10978	11551

BRASIL, 1987

FAIXA ETÁRIA	PULMONAR					EXTRAPULMONAR		
	POS	N. C+	NEG	N. R	Total	MEN	OUTRAS	Total
0 — 4	123	4	153	2485	2765	270	643	913
5 — 14	925	2	542	1474	2943	84	965	1049
15 e +	42548	51	14564	7696	64459	265	9201	9466
Ignorado	128	—	31	37	196	6	29	35
Total	43724	57	15290	11292	70363	625	10838	11463

BRASIL, 1988*

FAIXA ETÁRIA	PULMONAR					EXTRAPULMONAR		
	POS	N. C+	NEG	N. R	Total	MEN	OUTRAS	Total
0 — 4	73	—	162	2083	2318	251	633	884
5 — 14	807	1	579	1343	2730	99	913	1012
15 e +	42878	51	14812	8128	65869	350	8945	9295
Ignorado	149	—	50	46	345	5	37	42
Total	43907	52	15603	11600	71162	705	10528	11233

Fonte: CNCT, MS. * Exceto RJ.

POS = baciloscopia positiva; N.C+ = baciloscopia negativa e cultura positiva;

NEG = baciloscopia negativa; N.R. = baciloscopia não realizada; MEN = meningite.

inativa; em 14% (16/117), infecção respiratória bacteriana inespecífica; em 7,7% (9/117), virose respiratória; em 3,4% (4/117), micose; em 1,7% (2/117), câncer de pulmão; em 6,8% (8/117), outros diagnósticos. Em síntese, em cerca da metade dos casos, o diagnóstico não estava correto.

Ressalvadas as possíveis diferenças entre o funcionamento daquela US e das outras do resto do país, é provável que estas proporções de diagnósticos errados sejam semelhantes nas demais US. Este fato torna importante que durante as supervisões periodicamente realizadas pelos técnicos da CNCT às Coordenações Estaduais do Programa de Controle da Tuberculose, seja enfatizado o valor da pesquisa bacteriológica

na investigação diagnóstica.

Um outro grupo que merece atenção é o de crianças com 0 a 4 anos, notificadas como portadoras de tuberculose pulmonar bacilífera. Anualmente, pouco mais de uma centena de casos são notificados neste grupo. Se recordarmos que o exame direto positivo significa lesão extensa, com grande população bacteriana, e que as formas pulmonares decorrente da primo-infecção tuberculosa são, geralmente, paucibacilares, podemos concluir que este número significativo deriva de proporção elevada de formas de reinfecção ainda nos primeiros anos de vida, refletindo um grave quadro da tuberculose em nosso país. Outro fator intrigante neste grupo é que, segundo as notifi-

cações, vem sendo possível coletar escarro para exame de crianças de tão baixa idade, quando é notória a dificuldade em conseguir que crianças de até 3 ou 4 anos consigam escarrar.

Em 1990, realizou-se um estudo para analisar este grupo. Foram estudados os casos notificados nos anos de 1986, 87 e 88, com exceção dos notificados pelos estados do Rio de Janeiro e de Minas Gerais. Constatou-se que o número real é menor que o notificado (apenas 19% eram realmente crianças de 0-4 anos com baciloscopia de escarro positiva) e que 2 fatores eram os principais responsáveis pelo superdimensionamento: material examinado e erro no registro da idade.

Finalmente, os dois estudos citados indicam que ainda há correções a serem feitas nas ações diagnósticas desenvolvidas no Brasil. Erros nos critérios diagnósticos, na subutilização da bacteriologia, na qualidade dos exames e no registro dos casos devem ser corrigidos, e a melhor forma de fazê-lo é através do treinamento e da reciclagem dos recursos humanos.

Os recursos financeiros e materiais disponíveis não permitem que a cultura para BK seja realizada na maior parte das unidades de saúde do país. Além disso, nossa situação epidemiológica, no que se refere à tuberculose, ainda é favorável à procura de casos pela baciloscopia. Se o objetivo é controlar a tuberculose em nosso país, deve-se intensificar a busca ativa de casos, priorizando o sintomático respiratório, paralelamente ao desenvolvimento sócio-econômico. Só assim poderemos atingir o mesmo estágio que diversas outras nações.

Referências Bibliográficas

- 1 – Benjamin R. G., Debane S. M., Ma Y., Daniel T. M. Evaluation of mycobacterial in a ELISA for serodiagnosis of tuberculosis. *J Med Microbiol* 1984;18:309.
- 2 – Campos H. S. Tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva em crianças de 0-4 anos. Ainda não publicado.
- 3 – Centers for Disease Control. Revision of the case definitions of AIDS for national reporting. *MMWR* 1985;34:373.
- 4 – Chaparas S. D. Immunity in tuberculosis. *Bull WHO* 1982;4:447.
- 5 – Daniel T. M., Debane S. M. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunoabsorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1137.
- 6 – Daniel T. M., Debane S. M. ELISA using antigen 5 and PPD for the serodiagnosis of tuberculosis. *Chest* 1985;88:388.
- 7 – Edwards D., Kirpatrick C. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir*

- Dis 1987;134:1062.
- 8 – Ivanyi J., Kramvovitis E., Keen M. Evaluation of monoclonal antibody (TB 72) based serological test for tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1983;54:337.
- 9 – Kadival G. V., Mazarello T. V., Chaparas S. D. Sensitivity and specificity of ELISA in the detection of antigen in tuberculous meningitis cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1986;23:901.
- 10–Kiran U., Shrinawas K. R. Efficacy of three mycobacterial antigens in the serodiagnosis of tuberculosis. *Eur J Resp Dis* 1985;66:187.
- 11–Kramvovitis E., McIlmurray M. N., Lock PE et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by latex particle agglutination. *Lancet* 1984;2:1229.
- 12–Mardh R. D., Larson L. H. et al. Tuberculos-tearic acid as diagnostic marker in tuberculous meningitis. *Lancet* 1983;1:367.
- 13–Natal S., Teixeira G. M., Penna M. L. F., Wanke B., Begjel I., Diniz S. L., Gerhardt F^o G. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. Dados ainda não publicados.
- 14–Nassau E., Parson E. R., Johnson G. D. The detection to antibodies to Mycobacterium tuberculosis by microplate enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). *Tubercle* 1976;57:67.
- 15–Odham G., Larson L., Mardh R. D. Demonstration of tuberculos-tearic acid in sputum from patients with pulmonary tuberculosis by selected ion monitoring. *J Clin Invest* 1979;63:813.
- 16–Peterson U., Hyypia T. Nucleic acid hybridization _ An alternative tool in diagnostic microbiology. *Immunol Today* 1985;6:208.
- 17–Sada E., Ruiz-Palacios G., López-Vida Y. Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Lancet* 1983;2:651.
- 18–Winters D. W., Cox R. Serodiagnosis of tuberculosis by radioimmunoassay. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:582.
- 19–Yanes M. A., Coppola M. P., Russo D. A. et al. Determination of mycobacterial antigens in sputum by enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1986;2:822.