

Curso de tuberculose - aula 3

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.

The diagnosis of tuberculosis.

Hisbello S. Campos¹

Neste módulo, será abordado o diagnóstico da tuberculose sob diferentes perspectivas: como passo inicial importante para a redução do problema na comunidade e como uma das etapas para diminuir o sofrimento do doente. Serão apresentados os exames complementares habitualmente realizados e suas indicações, bem

como os novos métodos que vêm sendo avaliados e seus rendimentos. Será abordada também a importância do diagnóstico da resistência bacteriana, para a definição terapêutica com maior potencial de cura. O diagnóstico radiológico não será comentado já que ele será objeto de um módulo próprio.

— Qual a importância do diagnóstico na redução do problema da tuberculose na comunidade? —

Diagnosticar um doente tuberculoso, particularmente um *bacilífero* (doente que, ao tossir, elimina bacilos no ar ambiente), e tratá-lo corretamente, curando-o, é eliminar uma fonte de infecção. Reduzir as fontes de infecção quebra a cadeia de transmissão da doença e diminui o problema da tuberculose na comunidade. A efetividade das ações de controle da tuberculose é diretamente proporcional à participação de todos, profissionais de saúde, governos e comunidades. É fundamental que os profissionais de saúde tenham participação ativa, não apenas na busca ativa de doentes tuberculosos em suas Unidades de Saúde, como capacitando membros das comunidades de forma a torná-los capazes de identificar os suspeitos e encaminhá-los para exame. Deve-se lembrar que quanto mais precoce o diagnóstico menor a chance de disseminação da doença.

A maior parte dos doentes tuberculosos tem lesão no pulmão e tosse. Denomina-se *sintomático respiratório* (SR) aquele indivíduo que apresenta tosse produtiva por quatro semanas ou mais. Em regiões com alta prevalência da doença, o SR é o principal alvo do sistema de busca de casos, já que é grande a possibilidade de ele ser um *bacilífero*. Idealmente, todo SR identificado deve ser submetido ao exame direto do escarro, buscando identificar o bacilo álcool ácido resistente.

Pode-se aumentar o rendimento da busca de casos de tuberculose examinando, também, outros grupos nos quais a probabilidade de sucesso é maior: contatos de doentes tuberculosos, pessoas HIV+, trabalhadores de saúde, albergados e pessoas que vivem em instituições fechadas (presídios, por exemplo).

— Quais os métodos de diagnóstico da tuberculose? —

Assim como em qualquer outra doença infecto-contagiosa, a suspeita clínica da tuberculose começa na presença de um quadro clínico arrastado de febre baixa, geralmente vespertina, sudorese noturna, indisposição, adinamia e perda de peso. Dependendo da localização da doença, podem surgir outros sinais e sintomas. Quando a lesão é pulmonar, pode haver tosse produtiva e sangramento respiratório. Nas formas extrapulmonares, os sinais e os sintomas dependerão do órgão afetado.

Por ser uma doença infecciosa, a confirmação diagnóstica é dada pela identificação do BK em material da lesão. Até pouco tempo atrás, isso só era possível por meio de exames bacteriológicos, particularmente a cultura. Hoje, com o desenvolvimento de técnicas imunológicas e de métodos de imagem, outros recursos podem ser usados para legitimar o diagnóstico. Globalmente, os métodos diagnósticos dividem-se em bacteriológicos, histopatológicos, imunológicos

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.
Trabalho realizado no Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.
Não há conflito interesse.

e radiológicos. Os bacteriológicos compreendem, classicamente, exame direto e cultura. No primeiro, o material da lesão é corado com uma técnica específica (coloração de Ziehl-Neelsen), que permite identificar o BK como uma micobactéria. É um método simples, rápido e de baixo custo, que prescinde de laboratório sofisticado. No entanto, só é positivo quando há grande número de bactérias no material examinado; pelo menos 5.000 bacilos por mililitro. Assim, apenas cerca de 50 a 70% dos doentes com lesão pulmonar são positivos à baciloscopia. A cultura, por sua vez, permite identificar o bacilo como o *Mycobacterium tuberculosis* e requer menor número de bacilos no material examinado para ser positiva. Além de identificar a espécie da micobactéria, permite, também, testar sua sensibilidade aos quimioterápicos, mas requer maior sofisticação laboratorial que a baciloscopia e, pelo menos, 40 dias para o resultado.

No entanto, dispomos atualmente de alternativas que permitem reduzir o tempo para o resultado. Por exemplo, o *BACTEC® 460TB*, que detecta CO₂ radiomarcado liberado no meio pela replicação bacteriana (já utilizado de rotina em parte dos laboratórios), o *Tube indicador de crescimento bacteriano (MGIT)* e a *Reação em cadeia da polimerase (PCR)*. Considerando a complexidade e o custo, a PCR é, dentre os novos métodos diagnósticos, o mais promissor. Ele envolve a amplificação do DNA do BK e suas sensibilidade e especificidade superam os 90%.

Estudo realizado em doentes com tuberculose pulmonar negativa ao exame direto, com ou sem tosse produtiva, revelou que o uso combinado de lavado broncoalveolar e PCR aumenta a segurança diagnóstica. Para a pesquisa do BK em material não-pulmonar (líquido pleural, ascítico, pericárdico ou cérebro-espinhal; urina e exudato de linfonodo), a especificidade do PCR atinge 100% e a sensibilidade gira em torno de 93-94%, superiores a dos métodos convencionais (exame direto e cultura), além de ser mais rápido que a cultura e permitir a identificação da espécie.

Apesar de estudos sobre o emprego da PCR nas ações de controle da tuberculose demonstrarem que ela não é custo-efetiva em regiões de baixa prevalência da doença, sua aplicação em escarros positivos ao exame direto torna as decisões terapêuticas mais baratas e efetivas. Como inconvenientes para seu uso isolado, há a impossibilidade de fazer teste de sensibilidade

aos quimioterápicos e a alta taxa de falso-positivos. No entanto, está demonstrado que, se utilizado o BACTEC associado, é possível reduzir o tempo necessário para o resultado do teste de sensibilidade.

Indiscutivelmente, o desenvolvimento de técnicas de amplificação do ácido nucléico (NAA) representou melhora significativa no diagnóstico da tuberculose. Atualmente, há dois métodos comerciais disponíveis aprovados para a pesquisa direta do BK, que usam a técnica NAA: o teste amplificado direto (AMTD) e o Amplicor™. O primeiro utiliza uma sonda de DNA e o segundo é uma reação colorimétrica. Comparados com a cultura, ambos têm altas sensibilidade e especificidade em material positivo, mas baixos valores quando empregados em escarros negativos e em material extrapulmonar; justamente as situações nas quais eles seriam mais necessários. Outras tecnologias recentes incluem a PCR em tempo real, baseada na hibridização dos ácidos nucléicos amplificados com sondas fluorescentes, que têm como alvo regiões específicas de interesse do DNA, monitorada em cicladores térmicos. A fluorescência aumenta na razão direta da quantidade do produto amplificado. Sua sensibilidade e sua especificidade são próximas a 100% e os resultados são conhecidos em 1,5 a 2 horas após a extração do DNA. Uma outra tecnologia, o BDProbe Tec MTB™, é um sistema semi-automatizado para a detecção rápida do *M. tuberculosis* em material respiratório, baseado na replicação enzimática de seqüências alvo do DNA. O produto amplificado é detectado por um medidor de luminosidade. Embora sua sensibilidade e sua especificidade sejam próximas a 100%, e o tempo para o resultado gire em torno de 2 horas, as taxas de falso-positivos são significativas e dependentes da experiência do pessoal que faz o teste.

Um outro conjunto de técnicas moleculares que vem sendo empregado em alguns centros envolve a "impressão digital do DNA (*restriction fragment length polymorphism* - RFLP)". Ela é baseada na seqüência de inserção IS6110 presente no *M. tuberculosis* e é usada para diferenciar cepas da micobactéria, permitindo monitorar a transmissão, definir *clusters* de cepas em determinados grupamentos populacionais, diferenciar a reinfecção endógena da exógena, avaliar recidiva, identificar contaminação cruzada em laboratórios, estudar a evolução molecular das espécies e compreender melhor a patogênese da doença.

É possível fazer diagnóstico baseado na resposta do hospedeiro?

Uma outra perspectiva que vem sendo buscada é o diagnóstico sorológico da tuberculose. Inicialmente, tentou-se usar antígenos parcialmente purificados que permitissem a detecção de anticorpos anti-micobacteriano em suspeitos da doença. Entretanto, a especificidade era baixa. Quando se passou a usar antígenos

altamente purificados ou recombinantes, a especificidade aumentou, mas a sensibilidade diminuiu. Observou-se, também, que o grau da resposta humoral à tuberculose é heterogêneo, fazendo com que passasse a ser proposto o emprego de misturas de múltiplos antígenos do *M. tuberculosis*. De qualquer modo, até o

momento nenhum dos testes sorológicos mostrou-se preditivo o suficiente para ser usado rotineiramente.

O exame histopatológico permite identificar a lesão granulomatosa, a necrose de caseificação e outras apresentações da lesão tecidual causada pelo BK. No entanto, nenhuma das apresentações histopatológicas é patognomônica da tuberculose, já que podem ser observadas em outras etiologias, como, por exemplo, outras granulomatoses, sarcoidose e micose. Para assegurar que determinada lesão granulomatosa é tuberculosa, é necessário identificar o BK em seu interior. Em algumas formas paucibalares (como a pleura) tem sido aceito como critério definidor da doença.

O método radiológico passou a ter ainda mais valor com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Determinadas apresentações radiográficas na TCAR podem ser consideradas diagnósticas de tuberculose.

Finalmente, a dosagem da adenosina deaminase (ADA) é uma técnica diagnóstica não-microbiológica, que auxilia no diagnóstico da tuberculose. É um método barato, simples e rápido, que tem particular importância na investigação do derrame pleural. No entanto, não parece ser adequado para o diagnóstico da meningoencefalite tuberculosa ou em teste sorológico.

Qual o valor diagnóstico da prova tuberculínica?

A prova tuberculínica (PPD) indica se o organismo foi infectado pelo BK. Embora não permita distinguir entre infecção e doença tuberculosa, em algumas situações, como na criança, ajuda na definição diagnóstica. Em áreas onde a vacinação BCG é feita rotineiramente, sua interpretação pode ser prejudicada. Seu valor diagnóstico é maior em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há longa data, já que a memória linfocitária diminui com o tempo.

A tuberculina utilizada no Brasil (PPD-Rt23) é aplicada segundo técnica e material preconizados pela Organização Mundial de Saúde, por via intradérmica, na parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml equivalente a 2UT (unidade tuberculínica). A leitura da prova tuberculínica é realizada de 72 a 96 horas após a aplicação, devendo-se medir o diâmetro transverso da área endurecida no local da aplicação em milímetros, desprezando-se o eritema circundante. Com base nessa medida, o indivíduo é classificado como "não-reator", se o tamanho da área endurecida estiver entre 0 e 4mm; reator fraco, se estiver entre 5 e 9mm e em reator forte se o diâmetro for igual ou superior a 10mm. Ser "não-reator" pode ser interpretado como não infectado pelo BK, anérgico ou infectado há longo

período de tempo, quando já teria sido perdida a "memória imunológica". A reação fraca pode representar infecção pelo BK ou por micobactérias não tuberculosas, ou vacinação com BCG. A reação forte tanto pode espelhar infecção tuberculosa ou vacinação com BCG recentes, como doença em atividade. Nos infectados pelo HIV, uma medida ≥ 5 mm é considerado reator. Diversos fatores, como neoplasias (principalmente linfoma de Hodgkin), tuberculose disseminada, derrame pleural tuberculoso, meningoencefalite tuberculosa, sarcoidose, viroses (sarampo, febre amarela), amiloidose, hipotireoidismo, lepra lepromatosa, aids, desnutrição, uso de corticosteróides, citostáticos e vacinas virais (sarampo, pólio, febre amarela), uso de contraceptivos orais, entre outros, podem ser causa de diminuição da reação ao PPD.

Como a vacinação BCG, realizada em massa no Brasil há muitas décadas, interfere na resposta ao PPD, outros métodos imunes vêm sendo refinados e seu rendimento vem sendo aprimorado; porém a complexidade e o custo elevado são os maiores obstáculos para sua implementação, na investigação rotineira, na maior parte do mundo. Ainda há muito que desenvolver nessa área, certamente, com papel de destaque no futuro próximo.

O diagnóstico da infecção latente é importante?

Em determinadas situações, identificar o indivíduo infectado pelo BK é importante. Para isso, usa-se o teste tuberculínico (PPD) rotineiramente. No entanto, devido à vacinação em massa com BCG, o PPD tem sensibilidade e especificidade limitadas. Por isso, há investigações buscando identificar um novo método que possa substituir a prova tuberculínica. O conhecimento sobre o papel do linfócito T e do interferon-gama (IFN- γ) na patogenia da tuberculose levou ao desenvolvimento de um teste *in vitro* para detectar a infecção tuberculosa, o ELISPOT. Como ele se baseia no uso de antígenos do BK não pre-

sentes 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 produzem IFN- γ , quando forem novamente expostas aos antígenos. Os kits de IFN- γ usados atualmente usam antígenos específicos do BK, tais como o ESAT6 e o CFP10, mais específicos que o PPD, já que esses antígenos não existem no BCG e na maior parte das demais micobactérias.

Quais as indicações e rendimento dos novos métodos diagnósticos de tuberculose?

Os avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos na biologia molecular e nas bases da resistência bacteriana têm contribuído para o desenvolvimento de técnicas diagnósticas que permitam a detecção e/ou a identificação do *M. tuberculosis* de modo mais rápido. Entretanto, o custo elevado dessas técnicas, aliado à necessidade de equipamentos sofisticados e de pessoal capacitado, vem representando obstáculo significativo à sua aplicação na rotina, especialmente em países menos desenvolvidos.

Para a detecção de bacilo no escarro, uma alternativa que vem sendo avaliada para a baciloscopia é o tratamento do material com auramina, que torna a micobactéria fluorescente, facilitando a sua visualização. Segundo a maior parte dos autores, o exame direto do escarro precisa de 5 a 10 mil bacilos por mililitro de amostra, para ser positivo ao exame direto. O método fluorescente para detectar bacilos no escarro permite maior grau de detecção, ou seja, necessita de menor quantidade de bacilos para ser positivo, mas exige um microscópio fluorescente, que é mais caro que o óptico convencional. A cultura permite o diagnóstico em material com menor quantidade de bacilos (100/ml), mas leva de 3 a 8 semanas para dar o resultado. O BACTEC®, método radiométrico, permite a detecção do BK em poucos dias. Entretanto, o custo do equipamento e o uso de radioisótopos praticamente proíbem seu uso rotineiro, a não ser em laboratórios de referência, de regiões desenvolvidas. O MGIT®, outra alternativa para a cultura tradicional, é um sistema baseado na fluorescência e na medida do consumo de oxigênio pelo BK durante sua replicação, cujo resultado pode ser conhecido em 20 dias. Recentemente, foi lançado um sistema totalmente automatizado, que conjuga o BACTEC ao MGIT - BACTEC MGIT 960, que permite a identificação do BK em 12,7 dias, em média. Um outro método, o MB/BacT®, é baseado na detecção colorimétrica do CO₂ produzido pelo crescimento da micobactéria. O sistema de cultura ESP II® é baseado na detecção de mudanças de pressão que ocorre num meio de cultura selado durante o crescimento bacteriano. Ambos (MB/BacT e ESP II) não fizeram muito sucesso e são usados, apenas, em alguns laboratórios especializados. Aparentemente, um outro kit (FASTPlaque TB®) tem sensibilidade e especificidade superiores às do método da auramina e da cultura tradicional. No entanto, os resultados dos estudos que procuraram definir seu valor são contraditórios. Em alguns, o FASTPlaque TB teve positividade superior a 65% em material negativo ao exame direto; em outros, não superou o exame direto e tinha taxas mais elevadas de contaminação. O tempo mostrará seu real valor.

Testes que permitam detectar e identificar o *M. tuberculosis* também vêm sendo desenvolvidos. Tra-

dicionalmente, os métodos de identificação da micobactéria baseiam-se em diversos testes bioquímicos e em características fenotípicas, tais como velocidade de crescimento e pigmentação. Embora sejam simples de fazer e possam prescindir de equipamento sofisticado, dão trabalho e demoram a fornecer o resultado. A definição do perfil do ácido micólico da micobactéria é uma boa alternativa de identificação rápida. Consiste num método de cromatografia barato, que pode ser feito em poucas horas e permite a identificação de ampla faixa de espécies de micobactérias. Tem como principal inconveniente o investimento inicial para a compra do equipamento.

Métodos moleculares vêm sendo desenvolvidos para a identificação da micobactéria. O primeiro deles foi o AccuProbe®, baseado em sondas de DNA que hibridizam com o RNA e identificam tanto o complexo *M. tuberculosis*, como o *M. avium*, o *M. intracellulare*, o complexo *M. avium*, o *M. kansasii* e o *M. gordonae*. Sua sensibilidade e sua especificidade são altas e possibilita resultados em cerca de 2 horas, a partir de culturas positivas. O INNO-Lipa Mycobacteria® e o GenoType Mycobacterium® são métodos baseados na amplificação de uma determinada região do DNA do BK, que permitem a detecção e a identificação simultâneas da micobactéria. Diversas técnicas de PCR, baseadas na amplificação e na seqüência e comparação com padrões de partes do DNA, vêm sendo testadas.

De modo geral, os métodos moleculares oferecem diversas vantagens, quando comparados aos convencionais: maior velocidade de resultados, confiabilidade, reprodutibilidade e possibilidade de melhorar o manejo do doente. Entretanto, eles tornam obrigatórios 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.

Como vimos, diversos testes diagnósticos vêm sendo pesquisados, desenvolvidos e testados. Certamente, outros surgirão em breve. Para que possam ser integrados à rotina, especialmente onde eles são mais necessários, ou seja, nas regiões onde o problema da tuberculose é maior, esses exames têm que ser iguais ou melhores que os atualmente utilizados e adequados aos recursos e estruturas existentes. 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.

Como fazer o diagnóstico das formas pulmonares da tuberculose?

Considerando os recursos rotineiros da maior parte das Unidades de Saúde do país, o exame direto e a cultura para BK no escarro são os métodos de escolha. Todo sintomático respiratório (indivíduo com tosse produtiva há 4 semanas ou mais) identificado deve fazer baciloscopia do escarro. Na maior parte 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 uma outra micobactéria. Se o doente não evolui favoravelmente com o uso correto da quimioterapia, essa é uma possibilidade a ser considerada. Outra, 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 e exame radiológico do tórax.

O que fazer quando há suspeita clínica e radiológica de tuberculose pulmonar e o indivíduo não consegue fornecer escarro para exame bacteriológico?

Essa é uma situação freqüente, na qual 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, particular-

mente nessa situação, é a tomografia computadorizada do tórax. Determinadas características das imagens são muito sugestivas de tuberculose. Em outro capítulo desse curso será apresentado o emprego da radiologia no diagnóstico da tuberculose.

Como fazer o diagnóstico das formas extrapulmonares da tuberculose?

Habitualmente, as formas extrapulmonares da tuberculose costumam ser paucibacilares e a coleta de material das lesões extrapulmonares pode exigir recursos cirúrgicos, o que cria obstáculos para o diagnóstico. Assim, é freqüente que o exame direto do material da lesão não possibilite 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 imune.

Na investigação etiológica do derrame pleural, após o estudo radiológico do tórax, deve-se fazer, sempre que possível, a toracocentese com biópsia pleural. Na tuberculose pleuropulmonar, geralmente o derrame é unilateral e seu volume vai de pequeno a grande. O estudo do fragmento pleural revela a presença de granuloma na maior parte (>80%) dos casos. Caracteristicamente, o líquido pleural é um exsudato amarelo citrino, mas pode ter aspecto sero-hemorrágico. No exame citológico observa-se pleocitose, com predomínio de mononucleares e raras células mesoteliais histiocitárias. A não ser que haja lesão avançada pulmonar justa pleural, e na ausência de empiema tuberculoso, a baciloscopia do líquido pleural é, geralmente, negativa e a cultura para BK no líquido pleural costuma ser positiva em apenas cerca de 15% dos casos. A determinação da atividade da ADA é um excelente método auxiliar do diagnóstico; valores acima de 30U/l têm sensibilidade e especificidade em torno de 90%. Se associada à idade do doente (menos que 45 anos), à concentração de proteínas (maior que 4mg/ml) e ao

predomínio de linfócitos no líquido pleural, aumenta significativamente a probabilidade diagnóstica da etiologia tuberculosa.

A tuberculose ganglionar é a segunda forma mais comum de tuberculose extrapulmonar e compromete, principalmente, a cadeia cervical. Deve-se obter material do gânglio afetado para o exame bacteriológico e histopatológico, seja por biópsia ou por punção aspirativa. Este último método, que tem rendimento semelhante ao da biópsia, é menos invasivo e pode ser realizado em ambulatório. O achado do granuloma específico ou do BK sela o diagnóstico.

Disúria e polaciúria são os achados clínicos mais freqüentes na tuberculose do aparelho urinário. Nas formas mais avançadas, pode haver dor lombar. O exame da urina pode mostrar desde poucos leucócitos até piúria maciça em urina ácida, com cultura negativa para germes inespecíficos, e hematúria. A baciloscopia da urina raramente é positiva, exceto quando há lesões extensas com grandes populações bacilares, e pode ocorrer resultado falso positivo. A cultura de urina no meio de Lowenstein Jensen é o exame mais importante para o diagnóstico. Sua positividade depende do tamanho da população de germes. A tomografia computadorizada e a citoscopia podem ser úteis no diagnóstico.

Dor e aumento do volume articular são os achados mais freqüentes na tuberculose óssea. A dor progride lentamente e o derrame articular não apresenta características de processo agudo, podendo evoluir para impotência funcional. O exame radiológico fornece informações úteis para o diagnóstico. Nas formas iniciais, podem ser vistos sinais de osteoporose, distensão capsular e aumento de partes moles. Quando

o comprometimento é articular, pode-se notar perda da sombra da cortical na superfície de sustentação de peso e posterior diminuição dos espaços articulares. Com a progressão da doença, surgem imagens líticas nas superfícies articulares, destruição óssea subcondral e da articulação, sobrevivendo a fusão óssea. Deve-se sempre buscar examinar o líquido sinovial, para auxiliar o diagnóstico das formas articulares. Habitualmente, a concentração de proteínas é alta e a de glicose é baixa (em média 40mg abaixo da concentração sérica). A baciloscopia costuma ser positiva em 20% das vezes e a cultura, em 90%. Quando a coluna vertebral é acometida, as vértebras dorsais baixas e lombares altas são as mais freqüentemente lesadas. Caracteristicamente, a vérte-

bra tende a forma de uma cunha, sendo acompanhada pelo restante da coluna, com formação da cifose, característica do mal de Pott. A dor é um sintoma importante, aparecendo sobretudo nos momentos de relaxamento da musculatura paravertebral. Assim, é característico, na espondilite tuberculosa, o "grito noturno", que acontece durante o sono. Para o diagnóstico, a lesão deve ser biopsiada e o material colhido levado para exames bacteriológico e histopatológico.

Na tuberculose oftálmica, o diagnóstico é presuntivo e leva em consideração o aspecto granulomatoso, observado ao fundo de olho, e o PPD, que é reator forte. O diagnóstico diferencial deve ser feito com toxoplasmose, lues, sarcoidose, brucelose e toxocaríase.

Como fazer o diagnóstico da forma meningoencefálica da tuberculose?

Esta é a forma mais grave de TB extrapulmonar. Os sinais e sintomas da meningoencefalite são resultado do processo inflamatório que se desenvolve na córtex ou nas meninges. O início dos sintomas é insidioso, exceto em crianças pequenas, quando a doença parece assumir característica aguda. Em geral, incluem febre, anorexia, adinamia, cefaléia, alterações de comportamento, diminuição do nível de consciência e confusão mental. Nas formas mais graves, podem surgir convulsões, vômitos, alterações visuais e da fala. O exame físico depende do estágio da doença e da região mais comprometida. Sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos, principalmente 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 tratar-se de sinal sugestivo da doença e presente em até 80% dos casos de meningoencefalite tuberculose.

O comprometimento progressivo e difuso do SNC pode levar à hipertensão intracraniana, à decorticação e à descerebração. O exame do líquido cefaloraquidia-

no (LCR) é fundamental. Na meningoencefalite tuberculosa é comum observar-se 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, não costuma ser positiva em mais do que 15% dos casos. Além disso, o longo tempo necessário para saber seu resultado faz com que ela não seja usada para o início do esquema terapêutico. Técnicas de lise centrifugação do material, realizadas previamente à cultura, permitem rendimento maior do método. A determinação da atividade da ADA, embora tenha acurácia menor do que na tuberculose pleural, é um exame importante no diagnóstico diferencial com as outras etiologias da meningoencefalite linfomonocitária. Outras testes, como a pesquisa de antígenos do bacilo e de anticorpos, mostram resultados ainda pouco promissores. A tomografia computadorizada pode mostrar sinais de pequenos infartos, devidos a trombozes vasculares pelo processo inflamatório.

Quais as particularidades do diagnóstico de tuberculose na criança?

A suspeita diagnóstica na criança passa pela história de contágio (que é tão mais presente quanto mais jovem é a criança, já que o círculo de contatos cresce junto com a idade) e pela sintomatologia. Quando a doença acomete o pulmão, as manifestações clínicas podem ser variadas, mas o sinal que mais chama a atenção é a febre, habitualmente moderada, persistente por mais de 15 dias e, freqüentemente, vespertina. Pode haver, também, irritabilidade, tosse, perda de peso e sudorese noturna.

Ainda hoje, os métodos bacteriológicos e radiológicos são os habitualmente empregados na rotina das Unidades de Saúde. No entanto, é mais difícil obter material da lesão para estudo bacteriológico entre as crianças menores. O exame de escarro para realização de baciloscopia e cultura, em geral, só é possível a par-

tir dos 5 ou 6 anos. Dependendo da situação, podem ser tentados outros métodos de coleta de material para diagnóstico, tais como lavado gástrico, broncoscopia e biópsia pulmonar por toracotomia. Por isso, quando o exame bacteriológico não é possível ou é negativo, um sistema de *score* é habitualmente usado para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças (quadro 1).

A radiografia do tórax deve ser feita sempre que houver suspeita clínica de tuberculose. Os achados radiográficos mais sugestivos da tuberculose pulmonar são: adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (gânglios mediastínicos aumentados de volume); pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas, ou que cavitam durante a evolução; infiltrado micro nodu-

lar difuso (padrão miliar). Sempre deve ser feito o diagnóstico diferencial com tuberculose, em crianças com pneumonia de evolução lenta, isto é, quando o paciente vem sendo tratado com antibióticos para germes co-

muns, sem apresentar melhora após duas semanas. Em adolescentes, na maioria das vezes, os achados são semelhantes aos dos adultos: infiltrados pulmonares nos terços superiores, cavidades e disseminação brônquica.

Quadro1 - Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia

Quadro clínico	Aspecto radiológico	Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico*	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas	Adenomegalia hilar ou padrão miliar 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	Próximo, nos últimos 2 anos	>10 mm em não vacinados com BCG ou vacinados > 2 anos ou >15 mm em vacinados < 2anos	Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 SISVAN**
15 pontos	15 pontos	10 pontos	15 pontos	05 pontos
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas		5 a 9 mm	
0 pontos	05 pontos		05 pontos	
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal	Ocasional ou negativo	< 5 mm	Peso igual ou acima do percentil 10
-10 pontos	- 5 pontos	0 pontos	0 pontos	0 pontos

*Esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG; ** SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (MS/1997)

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
-----------------------	--	--	---

Fontes: Stegen G., Jones K., Kaplan P. (1969) *Pediatr* 42:260-3; Tijidani O et al (1986) *Tubercle* 67:269-81; Crofton J et al (1992), Londres. Macmillan p; 29., adaptado por Sant'Anna C. C.

O valor do teste tuberculínico ainda é motivo de debate na literatura especializada, mas na criança seu valor é, certamente, maior que no adulto. Quando superior a 10 mm, em crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de 2 anos, ou se for superior a 15 mm, em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos, pode ser interpretado como sugestivo de infecção pelo *M. tuberculosis* ou até mesmo de doença.

As localizações extrapulmonares da tuberculose mais freqüentes na infância são a ganglionar, pleural, óssea e meningoencefálica. A tuberculose ganglionar periférica acomete, com maior freqüência, as cadeias cervicais e é geralmente unilateral, com adenomegalias de evolução lenta, superior a três semanas. Os gânglios têm consistência endurecida e podem fistular

(escrófula ou escrofuloderma). Quando a tuberculose compromete a pleura, surge a dor pleurítica e, dependendo do volume do derrame, dispnéia. A meningoencefalite tuberculosa costuma cursar com fase prodromica de uma a oito semanas, quase sempre com febre, irritabilidade, paralisia de pares cranianos, podendo evoluir com sinais clínicos de hipertensão intracraniana, como vômitos, letargia e rigidez de nuca. O líquido claro, com glicose baixa e predomínio de mononucleares. O teste tuberculínico pode ser não reator. A forma osteoarticular mais encontrada compromete a coluna vertebral (mal de Pott). Em geral, há dor no segmento atingido e posição antálgica nas lesões cervicais e torácicas, paraplegias e gibosidade. Outras localizações ósseas podem ocorrer, em menor freqüência.

Como fazer o diagnóstico da resistência bacteriana?

Estamos presenciando o aumento das taxas de resistência do BK aos quimioterápicos, em diversas regiões. No Brasil, um inquérito nacional, realizado no período 1995-1997 nas Unidades de Saúde ambulatoriais das capitais, avaliando a resistência à rifampicina

(RMP), à isoniazida (INH) e à estreptomocina (SM), revelou que a resistência primária a todas as drogas era de 8,5%. A resistência foi maior à INH (4,5%) do que à RMP (1,3%) ou à SM (0,2). A resistência primária associada de INH com RMP (multidroga-resistência - MDR) foi

de 1,1%. A resistência adquirida foi de 21% para todas as drogas e de 7,9% para a MDR. Possivelmente, esses percentuais baixos refletem uma seleção de doentes, uma vez que a maior parte dos doentes resistentes podem estar sendo tratada em hospitais ou em serviços que não entraram na amostra estudada.

O diagnóstico da resistência é fundamental para a definição e o sucesso do esquema medicamentoso. Os exames para testar a susceptibilidade incluem o método das proporções, o da concentração absoluta e o da taxa de resistência. Esse conjunto constitui o padrão ouro, na maior parte das regiões. Recentemente, o BACTEC foi adaptado para testar a sensibilidade. No entanto, todos são trabalhosos e demorados, o que vem incentivando a busca por outras técnicas. Dessa forma, surgiram os métodos genotípicos, que buscam os determinantes genéticos da resistência, em vez do fenótipo resistente. Eles têm duas etapas básicas: a amplificação do ácido nucléico, para aumentar seções do genoma do BK conhecidas por estarem alteradas em cepas resistentes, e a busca, no material amplificado, das mutações específicas correlacionadas com resistência conhecidas. Dentre as vantagens desse método, pode-se citar a velocidade para saber o resultado (dias em vez de semanas), o fato de não precisar do crescimento do bacilo, a possibilidade de aplicação direta no material clínico, a maior biossegurança e a possibilidade de automação. Como desvantagem, há problemas com os inibidores usados no material examinado. Atu-

almente, diversas técnicas que vêm sendo desenvolvidas, seja tomando por base o DNA amplificado pela PCR ou sistemas como o MGIT®, o E-test®, o MB/BacT® e o ESP II®, vêm mostrando bons resultados na pesquisa da resistência do BK e estão se tornando o padrão-ouro, nas regiões mais desenvolvidas.

Há três outros grupos de métodos de pesquisa de resistência sendo avaliados: 1) kits baseados em fagos; 2) métodos colorimétricos e 3) kit de redução do nitrato. O primeiro, usado para detectar a resistência do BK à rifampicina, tanto diretamente do escarro como da cultura, permite o resultado em dois dias, em média. Os métodos colorimétricos são baseados na redução de um indicador colorido, adicionado ao meio de cultura após a exposição do BK a diferentes antibióticos. A resistência é detectada pela mudança na cor do indicador, a qual é diretamente proporcional ao número de micobactérias viáveis no meio. O kit de redução do nitrato é uma técnica simples, baseada na capacidade do BK de reduzir o nitrato a nitrito, o qual é detectado pela adição de um reagente químico ao meio de cultura. Nesse método, o BK é cultivado na presença do quimioterápico e sua capacidade de reduzir o nitrato é medida, após 10 dias de incubação. As cepas resistentes reduzirão o nitrato, o que é revelado pela cor rosa avermelhado no meio de cultura, enquanto as sensíveis perderão essa capacidade, por serem inibidas pelo antibiótico, deixando o meio incolor. Como vantagem agregada, pode-se citar o fato de usar o mesmo meio de cultura convencional.

LEITURA RECOMENDADA

1. Van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, Pollock J, Andersen P. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:155-60.
2. Diraa O, Fdany K, Boudouma M, Elmdaghri N, Benbachir M. Assessment of the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the bacteriological diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1010-2.
3. Garg SK, Tiwari RP, Tiwari D, Singh R, Malhotra D, Ramnani VK, et al. Diagnosis of tuberculosis: available technologies, limitations, and possibilities. *J Clin Lab Anal* 2003;17:155-63.
4. Huggett JF, McHugh TD, Zumla A. Tuberculosis: amplification-based clinical diagnostic techniques. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1407-12.
5. Kivihya-Ndugga L, van Cleeff M, Juma E, Kimwomi J, Githui W, Oskam L, et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 2004;42:1012-5.
6. Noordhoek G, Mulder S, Wallace P, van Loon A. Multicenter quality control study for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples by nucleic amplification methods. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:295-301.
7. Walsh A, McNerney R. Guidelines for establishing trials of new tests to diagnose tuberculosis in endemic countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:609-13.
8. Rajalahti I, Ruokonen E-L, Kotomäki T, Sintonen H, Nieminen MM. Economic evaluation of the use of PCR assay in diagnosing pulmonary TB in a low-incidence area. *Eur Respir J* 2004;23:446-51.
9. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and Efficient Detection of Extra-pulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR Analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4: 361-70
10. Ginesu F, Pirina P, Sechi LA, et al. Microbiological Diagnosis of Tuberculosis: A Comparison of Old and New Methods. *J Chemother*. 1998;10:295-300
11. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005;26:339-50.