

Artigo original

Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pulmonar

Diagnostic Approach to Pulmonary Tuberculosis

Fernanda C. de Q. Mello^{1,2}

RESUMO

A presente revisão teve como objetivo apresentar abordagens atuais para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em adultos. Novos métodos de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* e novos testes de biologia molecular foram disponibilizados nos últimos anos.

Quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico da tuberculose pulmonar, menores serão a morbidade e a mortalidade associadas a ela, como também mais rápida será a interrupção da cadeia de transmissão da doença. Assim, testes rápidos e validados, ao serem incorporados ao diagnóstico da tuberculose pulmonar, poderão ser úteis para o seu controle.

Descritores: Tuberculose pulmonar/diagnóstico; Tuberculose pulmonar/transmissão; Diagnóstico por imagem.

ABSTRACT

This review aims to present current approaches to the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults.

In recent years, new methods of *Mycobacterium tuberculosis* culture have become available, as have new molecular biology methods of tuberculosis screening.

Earlier diagnosis of pulmonary tuberculosis results in lower associated morbidity and mortality, as well as earlier interruption of the chain of transmission. Therefore, the incorporation of rapid, validated tests into the diagnostic process could be useful for controlling the disease.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary/diagnosis; Tuberculosis, pulmonary/transmission; Diagnostic imaging.

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Ambulatório de Tisiologia Newton Bethlem, Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Fernanda Carvalho de Queiroz Mello. Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 6º andar, Cidade Universitária, Ilha do Fundão. CEP: 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2562-2432. Fax: 55 21 2562-2853. E-mail: fcqmello@hucff.ufrj.br.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada por micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, mas atualmente, em nosso meio, *M. tuberculosis hominis* é considerado o principal agente causador de doença pulmonar. Trata-se de um BAAR, passível de cultivo em meios específicos e com genoma conhecido (1).

TUBERCULOSE PRIMÁRIA

A tuberculose primária é mais comum em crianças e geralmente apresenta-se com sintomatologia geral, febre baixa e inapetência. O diagnóstico é geralmente de presunção, associando-se a história de contato com um caso de tuberculose aos achados radiológicos de comprometimento pulmonar e/ou ganglionar associado. A pesquisa de BAAR e a cultura para micobactérias é, na maioria das vezes, negativa (2).

TUBERCULOSE PÓS-PRIMÁRIA

Aspectos clínicos

A suspeição do diagnóstico deve ocorrer na presença de sintomas broncopulmonares, como tosse seca ou produtiva, dispneia e hemoptise. Sintomas e sinais constitucionais também podem sugerir o diagnóstico, como anorexia, febre, sudorese noturna, fadiga e perda de peso (3).

Métodos de imagem

A radiografia de tórax é um método útil na elucidação diagnóstica de um caso suspeito de tuberculose pulmonar e, portanto, é recomendada para todos os pacientes nessa situação. As alterações encontradas podem sugerir a presença da doença em atividade e permitem uma estimativa da sua extensão. Porém, as alterações encontradas no exame radiográfico não são patognômicas de tuberculose, pois outras doenças podem apresentar imagens semelhantes, como micoses, neoplasias e sarcoidose, e nem permitem a diferenciação entre lesões inativas e lesões ativas. Portanto, a confirmação do diagnóstico de tuberculose pulmonar em atividade requer a procura do bacilo através do exame direto do espécime respiratório e, se possível, da cultura com identificação de *M. tuberculosis* (4).

Imagens radiográficas convencionais

As imagens radiográficas dependem da situação anatomopatológica evolutiva da doença. Podem ser tênues opacidades nodulares agrupadas, de limites imprecisos, localizadas principalmente nos ápices pulmonares e nas regiões infraclaviculares e intercleido-hilares, correspondendo aos segmentos apical e posterior dos lobos superiores e ao segmento apical dos lobos inferiores. Com a progressão da doença, surgem lesões heterogêneas segmentares

ou lobares, bilaterais em até dois terços dos casos, com a presença de cavidades de 2 cm de diâmetro. As manifestações radiográficas nos pacientes imunossuprimidos, como aqueles com AIDS, dependem do grau de imunocomprometimento, sendo que em 10-20% dos casos de tuberculose pulmonar com essa síndrome podem apresentar radiografias de tórax normais (5-7).

TCAR de tórax

A TCAR pode ser indicada para a investigação de pacientes sintomáticos respiratórios com resultados negativos para BAAR no escarro, aqueles incapazes de fornecer material para exames bacteriológicos ou quando a radiografia é insuficiente para o diagnóstico. As principais alterações tomográficas são a presença de nódulos do espaço aéreo ou nódulos acinares, associados a ramificações lineares, configurando o padrão de árvore em brotamento. Essas alterações podem ser observadas na radiografia do tórax em metade dos casos de tuberculose ativa; porém, a TCAR é capaz de demonstrá-las em 98% dos casos. Em relação à tuberculose miliar, a TCAR é mais sensível do que a radiografia do tórax na definição e na distribuição dos micronódulos, assim como na avaliação mediastinal; porém, tem especificidade limitada (8).

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DA TUBERCULOSE

O diagnóstico definitivo de tuberculose pulmonar é feito pela identificação de *M. tuberculosis* na cultura (Quadro 1). Contudo, como o resultado da cultura é demorado e o acesso a ela é restrito a laboratórios de referência da rede pública, considera-se como diagnóstico de presunção de tuberculose a presença de duas amostras de escarro espontâneo com BAAR positivo, através da baciloscopia direta, ou uma amostra de escarro com BAAR positivo associado à radiografia de tórax sugestiva de tuberculose para a decisão de início de terapêutica específica (3,9). De fato, a identificação de BAAR no espécime respiratório tem elevado valor preditivo positivo em nosso meio, acima de 95% (10), e trata-se de um método rápido e de fácil acesso. Porém, apesar de a sensibilidade da baciloscopia direta em escarro espontâneo chegar a 80% na presença de lesões cavitadas e extensas, em média, ela apresenta uma sensibilidade de 40-60% e é positiva em apenas 20% dos pacientes com lesão mínima (11). No Brasil, está padronizada a coloração por Ziehl-Neelsen, conforme descrito no manual do Ministério da Saúde (12). Existe também a técnica de coloração por auramina, utilizando-se um microscópio de imunofluorescência, que é indicada para a triagem em laboratórios que processam de 30-50 amostras/dia, reduzindo o tempo de leitura dos testes com resultados negativos (13).

Quadro 1 - Recomendações finais com base nas III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos.

1. Na suspeita de tuberculose pulmonar, coletar pelo menos duas amostras de escarro para exame micobacteriológico, sendo pelo menos uma das amostras pela manhã.
2. O paciente sintomático respiratório com radiografia de tórax sugestiva de tuberculose deve ter realizada cultura para micobactérias com teste de sensibilidade em pelo menos uma amostra de escarro (além da pesquisa de BAAR) sempre que possível.
3. Pacientes com suspeita de tuberculose na radiografia de tórax e sem expectoração espontânea devem ser submetidos à indução de escarro com salina hipertônica.
4. O teste anti-HIV deve ser oferecido a todos os pacientes com tuberculose.
5. Em pacientes com imunossupressão grave e suspeita de tuberculose, o tratamento pode ser instituído enquanto se aguarda o resultado dos exames laboratoriais.
6. Para todo paciente com coinfeção tuberculose/HIV, deve ser realizada cultura com teste de sensibilidade em amostra de escarro.

Na suspeita clínica e radiológica de tuberculose pulmonar, o espécime respiratório deve ser submetido à cultura de micobactérias, cuja sensibilidade é de 70% para pacientes sem doença cavitária, chegando a até 96% em pacientes com lesão cavitária (14). Em pacientes com baciloscopia negativa, a sensibilidade da cultura varia de 80-85% (15,16). A cultura pode ser realizada em meio sólido ou em meios líquidos. A cultura em meio sólido tem como limitação o tempo do resultado (20-25 dias em média). Para o resultado ser considerado negativo, são necessários 60 dias. Por isso, se for acessível, apesar dos elevados custos, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos, como o BACTEC MGIT 960 System (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), para uma maior rapidez na obtenção de resultados positivos (10-14 dias). Com esse sistema, a liberação de resultados negativos demanda 42 dias. Recentemente, um método convencional, denominado de Ogawa-Kudoh, em razão de sua simplicidade operacional, baixo custo e capacidade de aumentar a sensibilidade do diagnóstico da tuberculose paucibacilar em mais de 25%, tem sido incorporado gradativamente à rotina diagnóstica dos laboratórios de saúde pública do país (9).

Após a detecção do crescimento bacteriano, deve-se identificar a micobactéria isolada, diferenciando-a entre o complexo *M. tuberculosis* e micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT). A identificação das espécies de micobactérias pode ser feita por métodos fenotípicos, métodos moleculares ou pela combinação de ambos. Testes imunocromatográficos, tais com a detecção do antígeno MPB64

em fita, também podem ser utilizados com grande eficiência e rapidez para a identificação do complexo *M. tuberculosis* a partir de culturas (17).

O isolamento em meios de cultura permite também que sejam realizados os testes de sensibilidade aos fármacos antituberculose. No momento, indica-se prioritariamente a realização de testes de sensibilidade aos medicamentos antituberculose na rotina dos casos suspeitos de tuberculose resistente: exposição a pacientes com tuberculose multirresistente (TBMR); exposição institucional à TBMR; presença de comorbidades que afetam a absorção dos medicamentos antituberculose; diagnóstico de coinfeção pelo HIV; e retorno após abandono de tratamento antituberculose ou recidiva de tuberculose; além disso, com a introdução do esquema de dose fixa combinada com quatro medicamentos, os testes de sensibilidade devem ser realizados se há a persistência de baciloscopia positiva no segundo mês de tratamento ou a positividade da baciloscopia por dois meses consecutivos após a negatificação, a partir do quarto mês (18,19). No momento, no Brasil, está disponível na rede pública o teste de sensibilidade em meio sólido, por ser de menor custo, mas com resultados em seis semanas. Já registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o sistema BACTEC MGIT 960 para o teste de sensibilidade para estreptomicina, isoniazida, rifampicina e etambutol, além do kit para pirazinamida, apresenta resultados em apenas duas semanas (20).

BACILOSCOPIA NEGATIVA NA TUBERCULOSE

Quando a pesquisa de BAAR no escarro espontâneo for negativa e não houver acesso ao resultado de cultura (ou enquanto aguarda-se esse resultado), pode ser estabelecido um tratamento de prova ou prova terapêutica com fármacos antituberculose. A confirmação do caso poderá ser realizada pela positividade da cultura para micobactérias e/ou pela resposta clínica satisfatória. Contudo, existem evidências de que até 30% dos pacientes submetidos a tratamentos de prova podem ter outras doenças (21,22).

OTIMIZAÇÃO DA COLETA DE ESCARRO ESPONTÂNEO

O paciente deve ser orientado a colher o escarro pela manhã, preferencialmente antes das refeições, e após a realização de higiene oral para minimizar os riscos de contaminação bacteriana ou fúngica da cultura. O frasco plástico para coleta da amostra deve ser estéril, e volumes superiores a 5 ml aumentam a sensibilidade da detecção. Após a coleta, o escarro deve ser mantido sob refrigeração (4-10°C) até ser encaminhado ao laboratório (23).

ESCARRO INDUZIDO E BRONCOSCOPIA

Na ausência de expectoração espontânea, uma amostra respiratória pode ser obtida por indução de escarro com salina hipertônica a 3% ou por broncos-

copia com coleta de lavado por LBA. Contudo, já foi demonstrado que a indução do escarro tem rendimento semelhante ao lavado tanto na pesquisa direta de BAAR quanto no isolamento em cultura em pacientes HIV positivos e negativos (24). Assim, a broncoscopia é indicada nas situações citadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Indicações de broncoscopia na suspeita de tuberculose pulmonar.^a

Doença pulmonar difusa
Presença de imunossupressão
BAAR negativo na indução de escarro
Suspeita clínica de outra doença que não tuberculose

Obs. 1: Considerar a realização de coleta de lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica para um maior rendimento diagnóstico.

Obs. 2: Casos graves (insuficiência respiratória aguda, *performance status* pelo índice de Karnofsky < 60% e imunossupressão severa) poderão ter indicação mais precoce de broncoscopia.

^aAdaptado de Conde et al. (25).

HIV/AIDS

Na tuberculose pulmonar associada a HIV/AIDS, alguns aspectos devem ser ressaltados: há menor rendimento da pesquisa de BAAR no escarro, maior prevalência de infecção por MNT e maior incidência de TBMR. Assim, além da pesquisa de BAAR, devem ser solicitados sempre testes de cultura, de identificação e de sensibilidade (19,25).

TESTES MOLECULARES PARA A DETECÇÃO E SENSIBILIDADE AOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE

Os testes moleculares para o diagnóstico da tuberculose baseiam-se na amplificação e na detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis* em espécimes clínicos, fornecendo resultados em 24-48 h. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (AAN) foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* apenas para uso em amostras respiratórias, ou seja, para a investigação de tuberculose pulmonar. Na prática clínica, os testes de AAN permitem a confirmação mais rápida da tuberculose em 50-60% dos casos com baciloscopia negativa mas com cultura positiva e permitem a diferenciação precoce entre tuberculose e infecção por MNT em pacientes com baciloscopia positiva, especialmente em locais

com alta prevalência de doença pulmonar por MNT, devido a sua elevada especificidade. Os testes de AAN não devem ser utilizados para o monitoramento do tratamento e não substituem o exame de cultura para micobactérias (20,26,27).

Um novo teste de biologia molecular foi descrito recentemente, com promissores resultados: GeneXpert™ MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Esse teste permite a purificação, a concentração, a AAN e a identificação de sequências do gene *rpoB*, local onde são descritas mutações associadas à resistência à rifampicina. Os resultados da detecção do bacilo e do teste de sensibilidade à rifampicina são fornecidos em 2 h pela técnica PCR em tempo real. Um estudo utilizando amostras de escarro demonstrou sensibilidades para essa detecção, em espécimes com BAAR positivo, de 98,2%, 99,4% e 99,5% (com uma, duas e três amostras testadas, respectivamente); e de 72,5%, 85,0% e 90,0% (com uma, duas ou três amostras testadas, respectivamente) em espécimes com BAAR negativo, com uma especificidade de 98%. Para a detecção de resistência à rifampicina, a sensibilidade descrita é de 100%, e a especificidade é de 98,2% (28). A Organização Mundial da Saúde já recomenda o uso desse teste na investigação de tuberculose pulmonar em pacientes HIV soropositivos e/ou com suspeita de TBMR e sugere seu uso em amostras com BAAR negativo, na dependência dos recursos locais (29). Estudos para a validação desse novo teste molecular estão sendo conduzidos no Brasil.

MÉTODOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Caso os exames micobacteriológicos sejam negativos e haja a suspeita clínica de outras doenças, como neoplasia pulmonar, pode ser indicada a realização de biópsia para a obtenção de material para a análise histopatológica. O achado de granuloma, com necrose de caseificação ou não, pode orientar a conduta terapêutica. Porém, convém ressaltar que um fragmento de biópsia deve ser sempre enviado para cultura, porque a presença de granuloma não é específica para a tuberculose (25).

TESTES SOROLÓGICOS

Testes sorológicos ainda não estão padronizados ou validados para o uso na rotina diagnóstica de tuberculose (30).

REFERÊNCIAS

1. Cole ST, Brosch R, Parkml J. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-544.
2. Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, Jordahl CW. The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults: confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 731-745.
3. WHO. World Health Organization. Implementing the Stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, 2008.WHO/HTM/TB/2008.401
4. Mello FCQ, Muzy de Sousa GR, Marinho JM. Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar em Adultos. In: Conde MB, Fiterman J, Lima MA. Tuberculose da SBPT. Ed. Guanabara Koogan. 2011. 310 pp.
5. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ, Sant'Anna CC, Soares MO, Pinto RS, Siqueira HR, Marchiori E, Capone RB. Curso de Tuberculose. Aula 4 – Diagnóstico por Imagem da

6. Tuberculose Pulmonar. *Pulmão RJ* 2006; 15(3):166-174
6. Burrell J, Williams CJ, Baln G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis. A radiologic review. *Radiographics* 2007;27:1255-1273.
7. Mc Adams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *RadiolClin North Am* 1995; 33(4):655-78.
8. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia Computadorizada de Alta Resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2003.
9. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Comissão de Tuberculose da SBPT. *Jornal BrasPneumol* 2009; 35(10):1018-1048.
10. Conde, M.B., Figueira CM, Moraes R, Fonseca LS, DeRiemer K, 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. *MemInstOswaldo Cruz*, 1999; 94(6):787-90.
11. Aber VR, Allen BW, Mitchison DA, Ayuma P, Edwards EA; Keyes AB. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle* 1980; 61:123 – 133.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias. Brasília, 2008
13. NaganathanN, Ganapathy KT, Rajalakshmi R. Evaluation of sputum smears prepared by different methods. *Indian J Med Res*1979; 69: 893–900.
14. Greenbaum M, Beyt BE Jr, Murray PR. The accuracy of diagnosing pulmonary tuberculosis at a teaching hospital. *AmRevRespirDis* 1980;121(3):477-81.
15. Stager CE, Libonati JP, Siddiqi SH, Davis JR, Hooper NM, Baker JF, Carter ME. Role of solid media when used in conjunction with the BACTEC system for mycobacterial isolation and identification. *J ClinMicrobiol* 1991; 29(1):154-7.
16. Palacios JJ, Ferro J, Ruiz Palma N, García JM, Villar H, Rodríguez J, Macías MD & Prendes P. Fully Automated Liquid Culture System Compared with Löwenstein-Jensen Solid Medium for Rapid Recovery of Mycobacteria from Clinical Samples. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1999;18(4):265-273.
17. New laboratory diagnostic tools for tuberculosis control. II Stop TB Partnership. WHO, 2008. ISBN 978 92 4 159748 7.
18. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402.
19. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2010. Acessado em 10 de julho de 2010. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf
20. Palacis M, Mello FCQ. Métodos Laboratoriais em Tuberculose. In: Conde MB, Fiterman J, Lima MA. Tuberculose da SBPT. Ed. Guanabara Koogan. 2011. 310 pp.
21. Fiuza de Mello FA, Granito MPF, Salles VB, Cotarelli MFO, Gonçalves MJOR, Afune JB. Tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em serviço de referência. *J Pneumol*. 1990; 16 (supl.).
22. Mello FCQ, Soares SLM, Rezende VM, Conde MB. Brasil empirically treated tuberculosis: clinical profile and results of treatment in AIDS reference center. Preliminary results. Thematic Poster [Session Conferece on Global Lung Health/1996 Annual Meeting of the IUATLD, Paris.
23. Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, Trakas K, Peterson LR. A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for Mycobacterium tuberculosis. *Am J RespirCritCareMed* 2000; 161(5):1559-62.
24. Conde MB, Soares SLM, Mello FCQ, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, Daley CL, Kritski AL. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Experience at an AIDS reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J RespCrit Care Med* 2000; 162 (6):2238-2240.
25. Conde MB, Pinheiro VGF, Marques, AMC. Tuberculose. IN: Sérgio Saldanha Menna Barreto Prática Pneumológica. Ed Guanabara Koogan. 2010. 668pp.
26. Mello FCQ, Fonseca-Costa J. A utilidade da biologia molecular no diagnóstico da tuberculose. *J BrasPneumol*. 2005; 31: 187-189.
27. Center for Diseases Control. CDC/MMWR. Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. Weekly, January 16, 2009; 58(01):7-10
28. Boehme CC, NabetaP, HillemannD, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rumstomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD. Rapid Molecular Detection of tuberculosis and rifampin resistance. 2010, *N Engl J Med*. 363(11):1005-15.
29. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. WHO/HTM/TB/2011.4
30. Pai M, Ramsay A, O'Brian R. Evidence-based Tuberculosis Diagnosis *PLoS Medicine* 2009; 5 (7):e156.