

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Marcus B. Conde 1

Artigo original *Original Article*

Epidemiologia da Tuberculose

Epidemiology of Tuberculosis

Raquel V. B. Piller 4

Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose

The Pathogenesis of Tuberculosis: Novel Aspects

José R. Lapa e Silva 10

Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar

Clinical Approach to Pulmonary Tuberculosis

Helio R. de Siqueira 15

Manifestações Clínicas da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Geniturinária e do Sistema Nervoso Central

Clinical Manifestations of Tuberculosis in the Pleura, Lymph Nodes, Urogenital System, and Central Nervous System

Eduardo P. Bethlem 19

Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Tuberculosis in Special Settings: HIV, Diabetes Mellitus, and Renal Failure

Marcia Seiscento 23

Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pulmonar

Diagnostic Approach to Pulmonary Tuberculosis

Fernanda C. de Q. Mello 27

Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Renal e de Sistema Nervoso Central

Diagnostic Approach to Tuberculosis in the Pleura, Lymph Nodes, Kidneys, and Central Nervous System

Cyro T. da Silva Junior 32

Diagnóstico por Imagem da Tuberculose

Diagnostic Imaging in Tuberculosis

Domenico Capone, Rafael B. Capone, Rodrigo L. P. de Souza 36

Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente

Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis

Michelle Cailleaux-Cezar 41

Tuberculose e Tabagismo

Tuberculosis and Smoking

Marcelo F. Rabahi 46

Estratégias de Busca de Casos de Tuberculose

Strategies in Tuberculosis Case Finding

Elizabeth C. C. Soares 50

Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente

Treatment of Drug-Sensitive and Drug-Resistant Forms of Tuberculosis

Margareth P. Dalcolmo 55**Diagnóstico da Tuberculose na Infância e na Adolescência**

Diagnosis of Tuberculosis among Children and Adolescents

Clemax C. Sant'Anna 60**Tuberculose e Biossegurança**

Tuberculosis and Biosafety

Jorge E. Pio 65**Tratamento da Tuberculose em Situações Especiais**

Treatment of Tuberculosis in Special Settings

Silvana S. de Miranda 68**Instrução para autores** *Instructions for the authors* 72

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Vice-presidente:

Dra. Simone Miranda

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Leandro Vianna

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Região Serrana:

Dr. Alexandre Bretas Simões

Região Norte:

Dra. Patrícia Andrade Meireles

Região Sul:

Dr. Rená Simões Clemente

Secretário Geral:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Secretário Adjunto:

Dr. Paulo Cesar de Oliveira

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Neio Boechat

Secretário de Divulgação:

Dr. Rafael Klas da Rocha Leal

Tesoureiro:

Dr. Luiz Roberto Fernandes Costa

Conselho Fiscal:

Dr. Arnaldo José Noronha Filho

Dr. Flávio José Magalhães da Silveira

Dr. Eucir Rabello

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Geovanni Antônio Marsico

Departamento de Broncoscopia:

Dr. Eucir Rabello

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dra. Ana Alice Ibiapina Parente

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Hisbello da Silva Campos

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Zukin

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Domenico Capone

Comissão de Doenças da Pleura:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante

Comissão Doenças Ocupacionais e Ambientais:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Comissão de DPOC:

Dr. Alexandre Pinto Cardoso

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Mauro Musa Zamboni

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dr. Roberto Bravo de Souza

Comissão de Defesa Profissional e Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado

Comissão de Imagem:

Dr. Bernardo Tessarollo

Comissão de Infecção:

Dr. Miguel Abidon Aidé

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dr. Ricardo Luiz Menezes Duarte

Comissão de Residência Médica:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues

Comissão de Tabagismo:

Dra. Alessandra Alves da Costa

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Renato Prado Abelha

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Luiz da Rocha

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dra. Silvana Elena Romano

SOP-TERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sop-terj@rjnet.com.br

Site: www.sop-terj.com.br

Comunicação científica:

Patrícia Rosas CRB/7 3978

e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias

mari.designer@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOP-TERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** figura relativa ao artigo Diagnóstico da Tuberculose na Infância e na Adolescência.

Órgão Financiador:  **FAPERJ**

EXPEDIENTE

Editora Chefe

Profa. Dra. Patrícia Rieken Macedo Rocco
MD, PhD – Professora Titular UFRJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD, Unirio
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc, Unirio
Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD, UFF
Jorge Luiz da Rocha - MD, HESM
Luis Paulo Loivos - MD, MS, UFRJ
Marcus Barreto Conde - MD, PhD, UFRJ
Pierre d'Almeida Telles Filho - MD, HERJ
Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPath
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Editorial

Tuberculose

Marcus B. Conde

Professor Associado da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Diretor Adjunto de Pesquisas do Instituto de Doenças de Tórax da UFRJ

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), houve queda ou estabilização no número de casos de TB “per capita” em várias regiões do mundo nos últimos anos. (1) No Brasil, esta queda também vem sendo notada. Em 1990 a OMS estimou 125.064 novos casos de TB (taxa de incidência de 84/100.000 habitantes) e para 2009 estimou entre 72 e 100 mil novos casos (taxa de incidência entre 36 e 51 casos para cada 100.000 habitantes). (1) No entanto, a despeito da significativa redução do número de casos entre 1990 e 2009, as variáveis de desfecho dos casos confirmados de TB pulmonar (forma mais importante da doença do ponto de vista de saúde coletiva) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net nos últimos anos se mantiveram semelhantes. (2) No quadro 1 estão apresentadas as taxas de cura, abandono, óbito e de TB multi resistente (TBMR) que, conforme pode ser visto, variaram de 70% para 65%, de 11% para 12%, de 6% para 7% e de 0,2% para 0,4% de 2003 para 2009, respectivamente.

Quadro 1 - Desfecho do tratamento dos casos de tuberculose pulmonar confirmados notificados no Brasil entre 2003 e 2009

Desfecho	Ano						
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
N total*	78.565	76.978	76.090	73.574	71.601	70.785	73.815
Cura	53.696	52.786	53.736	51.547	47.490	39.750	48.010
Abandono	8.937	8.578	8.148	8.064	7.795	6.457	8.629
Óbitos	4.746	4.519	4.726	4.964	4.940	4.151	4.933
TBMR**	125	160	177	195	213	149	307
Transferidos	6.444	6.041	6.040	5.257	5.041	4.054	5.852
Ignorados	4.617	4.894	3.263	3.547	6.122	15.424	6.084

*N total: número total de casos de tuberculose pulmonar notificados; ** TBMR: tuberculose multirresistente

A redução do número total de casos em um cenário em que as variáveis de desfecho de tratamento pouco se alteram pode ser explicado pela estabilidade econômica alcançada pelo país nas duas últimas décadas. De fato, um estudo utilizando estimativas da OMS e do Banco Mundial avaliou a relação entre a incidência de TB e o produto interno bruto “per capita” em diferentes países e demonstrou que a duplicação deste indicador se associou a uma redução de 38,5% na incidência de TB. (3). Interessantemente, embora a taxa de incidência média no país tenha se reduzido para cerca de 37 novos casos para cada 100.000 habitantes em 2009,

esta taxa varia muito nas diferentes regiões do país ou mesmo nas cidades. O Rio de Janeiro, uma cidade com grandes bolsões de pobreza e aglomerados humanos, tem uma incidência de 95/100.000 habitantes e o bairro onde se localiza a comunidade da Maré, por exemplo, tem uma taxa de incidência de 150/100.000 habitantes.(4)

Outro dado que chama atenção é o fato de que em 2009 apenas 63% (46.628/73.815) dos casos de TB pulmonar notificados tinham pesquisa direta de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) positiva no escarro, porcentagem inferior a meta da OMS de 70% de casos com BAAR positivo no escarro. (2) Isto significa que 37%, ou seja, 27.187 pacientes notificados como caso de TB pulmonar tiveram pesquisa de BAAR no escarro negativa (16.810) ou não realizada (10.377) e foram diagnosticados a partir de critérios clínicos e/ou radiológicos. (2) Adicionalmente, no mesmo ano foram realizadas 17.928 culturas de escarro para TB, das quais apenas 8.807 foram positivas. Ou seja, apenas 12% (8.807/73.815) dos novos casos de TB pulmonar notificados realizaram cultura e teste de sensibilidade aos fármacos, apesar do crescente número de casos com resistência primária à rifampicina (prevalência aumentou de 1,3% para 6,6%) e à isoniazida (de 4,4% para 11,3%) no Brasil na última década. (5) Estes números refletem a limitada rede laboratorial existente para o diagnóstico de TB no sistema público de saúde. Não tem sentido que um país com os recursos do Brasil ainda baseie seu Programa de TB em um exame (baciloscopia direta) cuja sensibilidade para diagnosticar TB varia de 50 a 60% e não universalize a cultura com teste de sensibilidade aos antibióticos.

Investimentos e pesquisas em novas tecnologias como, por exemplo, o Xpert MTB/Rif, são bem vindos no sentido de agilizar o diagnóstico da TB. (6) No entanto, em um sistema de saúde que apresenta ainda grandes limitações de infra estrutura e uma rede laboratorial precária isto pode não ter o impacto esperado em termos de saúde pública. Um estudo recente realizado em Nova Iguaçu (RJ) avaliou o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento em 200 pacientes com TB pulmonar. (7) Nestes pacientes, todos com doença radiologicamente avançada e pesquisa direta de BAAR no escarro positiva (exame que leva poucas horas para ser realizado e tem baixo custo), a principal causa para a demora no diagnóstico da TB foi apresentação tardia do paciente à unidade básica de saúde. Os motivos alegados pelos pacientes para apresentação tardia foram a falta de percepção de estar doente por parte do paciente e a dificuldade de acesso à unidades básicas de saúde, motivo que levou 70% deles a terem o primeiro atendimento em serviços de emergência da região. O estudo constatou ainda que o tempo médio entre o resultado do exame de escarro positivo (baciloscopia direta) e o início do tratamento anti-TB foi de uma semana. (7) Estes dados sugerem a necessidade urgente da implementação de estratégias de busca ativa de casos de TB em adição a atual estratégia de busca passiva de casos, bem como de investimentos em infra estrutura, em informatização (visando o acesso rápido aos resultados dos exames laboratoriais) e em recursos humanos. (8)

O presente número da Pulmão RJ é uma contribuição da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTE RJ) ao estudo desta doença tão prevalente no nosso meio. Ao longo dos quatorze artigos que compõe este número da Pulmão RJ, colegas com grande expertise em TB nos apresentam textos objetivos com o que existe de novo e de prático sobre a TB no momento. Certamente os artigos servirão como referência e motivo de reflexão para todos.

REFERÊNCIAS

1. [WHO]. World Health Organization Global Tuberculosis Control 2010. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf, consultado em 21 de novembro de 2011.
2. Portal da Saúde. SUS. TUBERCULOSE. Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net, disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>, consultado em 21 de novembro de 2011.
3. Janssens JP, Rieder HL. An ecological analysis of incidence of tuberculosis and per capita gross domestic product. *Eur Respir J* 2008; 32: 1415–1416.
4. Piller R. Epidemiologia da tuberculose. Pulmão RJ 2011.
5. PNCT: Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2010, disponível no endereço: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf, consultado em 21 de novembro de 2011.
6. Mello FCQ. Abordagem diagnóstica da tuberculose pulmonar. Pulmão RJ 2011.
7. Maior ML, Guerra RL, Golub JE, Conde MB. Tempo entre o início dos sintomas e do tratamento da tuberculose pulmonar em um município com elevada incidência da doença. 2011. Artigo submetido.
8. Soares ECC. Estratégias de Busca de Casos de Tuberculose Pulmão RJ 2011.

Artigo original

Epidemiologia da Tuberculose

Epidemiology of Tuberculosis

Raquel V. B. Piller¹

RESUMO

A tuberculose ainda é um grande problema de saúde pública e vem preocupando autoridades da área de saúde. Embora a taxa de incidência venha diminuindo, a mortalidade ainda é muito alta, principalmente nos casos de coinfeção tuberculose/HIV. A tuberculose está diretamente relacionada a determinantes sociais, fato que vem envolvendo os governos com ações intersectoriais para a redução da vulnerabilidade em saúde da população.

No Brasil, 57 milhões de pessoas estão infectadas pelo bacilo, com 71 mil casos novos em 2010 e uma incidência de 37,2/100.000 habitantes. O número de casos em homens é o dobro daquele em mulheres. Populações vulneráveis e vivendo em grandes cidades apresentam taxas de incidência maiores do que a média da população geral. Chama a atenção a população carcerária, com taxas 25 vezes maiores que a população geral, os portadores de HIV/AIDS, com taxas 30 vezes maiores, e indivíduos vivendo em ruas, com taxas 67 vezes maiores.

Com o aumento da cobertura da estratégia Saúde de Família, desenvolvendo ações de busca ativa, controle e tratamento da tuberculose, aliada a melhorias na rede laboratorial e a implantação de métodos diagnósticos rápidos, é possível visualizar um cenário favorável para a melhoria da atual situação epidemiológica da tuberculose.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Tuberculose/prevenção & controle; Atenção primária à saúde.

ABSTRACT

Tuberculosis is a public health problem that has become a major concern for international health organizations. Although the incidence has been decreasing, mortality remains quite high, especially among cases of tuberculosis/HIV coinfection. In addition, tuberculosis is directly related to social determinants, which has prompted governments to take intersectoral action in order to reduce the vulnerability of the population.

In Brazil, 57 million people are infected with the tuberculosis bacillus. In 2010, there were 71,000 new cases, the incidence rate being 37.2/100,000 population. The number of cases is twice as high in males as in females, and incidence rates are higher among vulnerable populations living in large cities than in the general population. In addition, compared with the mean incidence reported for the general population, tuberculosis incidence rates are 25 times higher among prison inmates, 30 times higher among individuals with HIV/AIDS, and 67 times higher among homeless individuals.

The increased coverage of the Family Health Program strategy, which engages in the active surveillance, control, and treatment of tuberculosis, together with improvements in the laboratory network and the deployment of rapid diagnostic methods, make it possible to envision a scenario in which the epidemiological control of tuberculosis will improve in Brazil.

Keywords: Tuberculosis/epidemiology; Tuberculosis/prevention & control; Primary health care.

1. Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Raquel Vilela Blake Piller. Avenida Afonso Cavalcanti, 455, sala 803. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 3971-1639.
E-mail: raquel.piller@smsdc.rio.rj.gov.br.

INTRODUÇÃO

Tuberculose?! Sim. Essa doença, tão antiga como a humanidade e que dispõe de tratamento disponível e altamente eficaz desde a década de 60, continua a ser um grande problema de saúde pública. Um terço da população mundial está infectado por *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença (1).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a taxa de incidência da tuberculose vem diminuindo desde 2002 em 1,3% ao ano. A estimativa de novos casos de tuberculose no mundo é de 8,8 milhões em 2010, equivalente a 128/100.000 habitantes. Desse total, 59%, 26%, 7%, 5% e 3%, respectivamente, estão na Ásia, África, região do Mediterrâneo, Europa e Américas (Figura 1). Entre 1 e 1,2 milhões de casos são de pessoas vivendo com HIV/AIDS. A África é responsável por 82% dos casos de coinfeção tuberculose/HIV no mundo (2).

São responsáveis por 81% de todos os casos de tuberculose no mundo 22 países, sendo os cinco primeiros a Índia (um quarto dos casos), China, África do Sul, Indonésia e Paquistão. O Brasil está em 17º lugar nesse ranking (2).

Autoridades em saúde por todo o mundo têm se preocupado com a tuberculose. A Organização Mundial de Saúde declarou a tuberculose como emergência

sanitária mundial em 1993. A iniciativa chamada *Stop TB* veio a seguir, estabelecendo metas para 2005 (detecção de 70% e cura de 85% dos casos), para 2015 e para 2050 (Quadro 1). Em 2000, a Organização das Nações Unidas estabeleceu as "Metas do Milênio", que incluíram o controle da tuberculose até 2015 (2,3).

Quadro 1 - Metas, alvos e indicadores para o controle de tuberculose.

Metas do Milênio estipuladas para 2015

Meta 6: Combater HIV/AIDS, malária e outras doenças.

Meta 6c: Parar e reverter a incidência de malária e de outras doenças importantes.

Indicador 6.9: Incidência, prevalência e taxas de mortalidade associados à tuberculose.

Indicador 6.10: Proporção de casos de tuberculose detectados e curados dentro do tratamento diretamente supervisionado.

Parceria *Stop TB* estipula metas para 2015 e 2050

Até 2015: Reduzir a prevalência e a taxa de mortalidade em 50%, comparada com seus níveis em 1990.

Até 2050: Reduzir a incidência global de casos ativos de tuberculose para menos de 1 caso por 1 milhão de habitantes por ano.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (2).

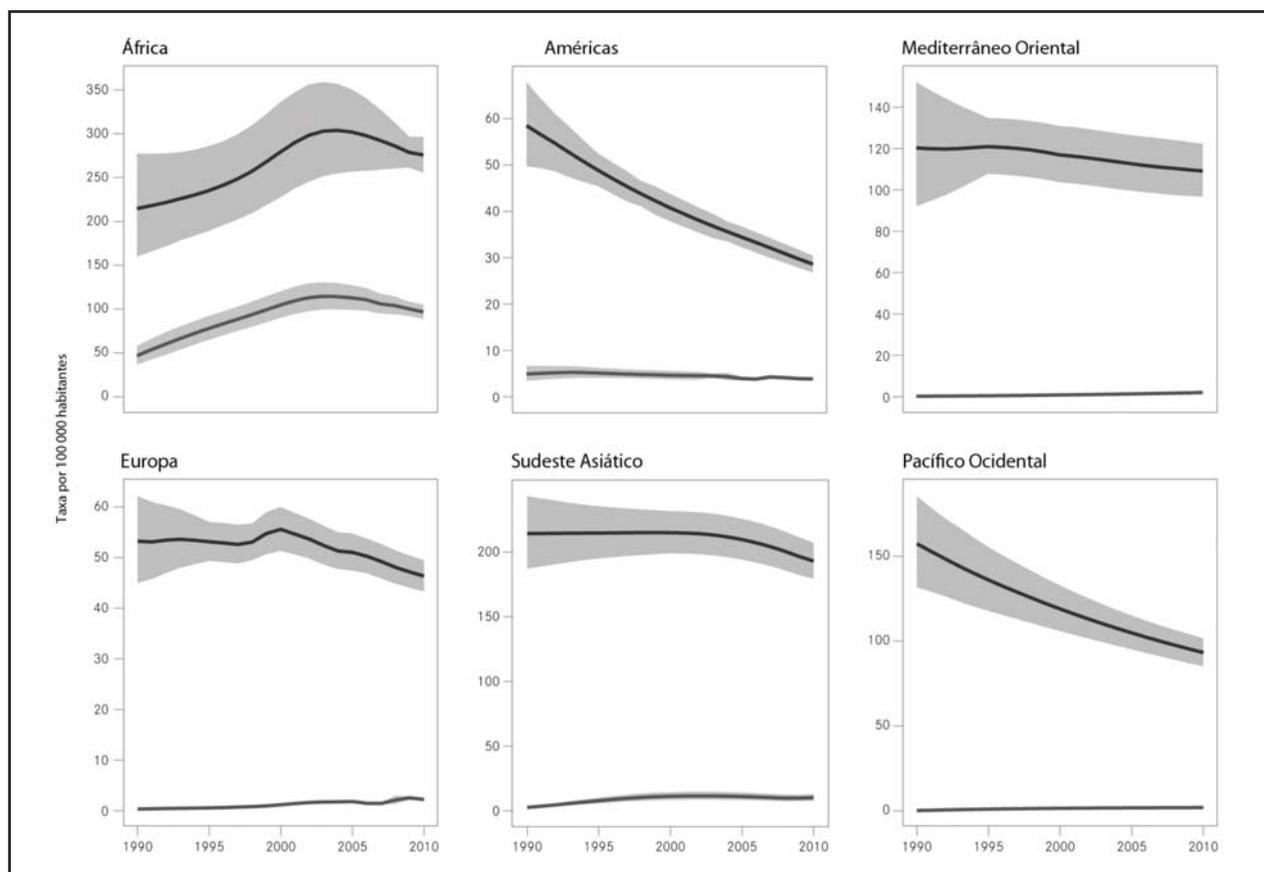


Figura 1 - Estimativa de taxa de incidência de tuberculose por região (1990-2010). A linha superior indica a tendência estimada da taxa de incidência de tuberculose, a linha inferior indica a taxa estimada de incidência de coinfeção tuberculose/HIV. As áreas sombreadas representam margens de incerteza. Fonte: Organização Mundial de Saúde (2).

A partir de 1981, o surgimento e a disseminação da AIDS mudaram o perfil epidemiológico da tuberculose, resultando no aumento da morbidade e da mortalidade em todo o mundo. A tuberculose e o HIV têm uma interação sinérgica, na qual cada um acentua a progressão do outro. A infecção por HIV é o maior fator de risco conhecido para o desenvolvimento de tuberculose ativa. Pessoas infectadas por HIV têm alto risco de progredir para tuberculose ativa a partir de um foco de infecção primária, assim como a partir da reativação da tuberculose latente. A infecção por HIV também aumenta o risco de subsequentes episódios de tuberculose por reinfecção exógena. O risco anual estimado de reativação entre aqueles com coinfeção tuberculose/HIV é de 5-8%, com um risco acumulado ao longo da vida de 30%, quando comparados com adultos HIV negativos, cujo risco é de 5-10% (4,5).

Nos países desenvolvidos, as pessoas idosas, as minorias étnicas e a população de imigrantes são os mais atingidos. Nos países em desenvolvimento, determinantes sociais de grandes centros urbanos, como pobreza, baixa escolaridade, situações de confinamento, pessoas vivendo em situação de rua, abuso de drogas e indivíduos marginalizados, com difícil acesso aos serviços de saúde, formam um grande grupo de indivíduos vulneráveis entre os quais a tuberculose circula, contribuindo para perpetuar a doença e a miséria (6,7).

Em outubro de 2011, a Conferência Mundial sobre os Determinantes Sociais da Saúde, realizada no Rio de Janeiro, resultou na "Declaração do Rio", que propõe a redução das iniquidades em saúde, pactuando ações globais sobre os determinantes sociais da saúde. Para tanto, o desenvolvimento global deve ser norteado por estratégias que contribuam para a redução da vulnerabilidade de grupos sociais e de países, adotando-se soluções e sinergias intersectoriais.

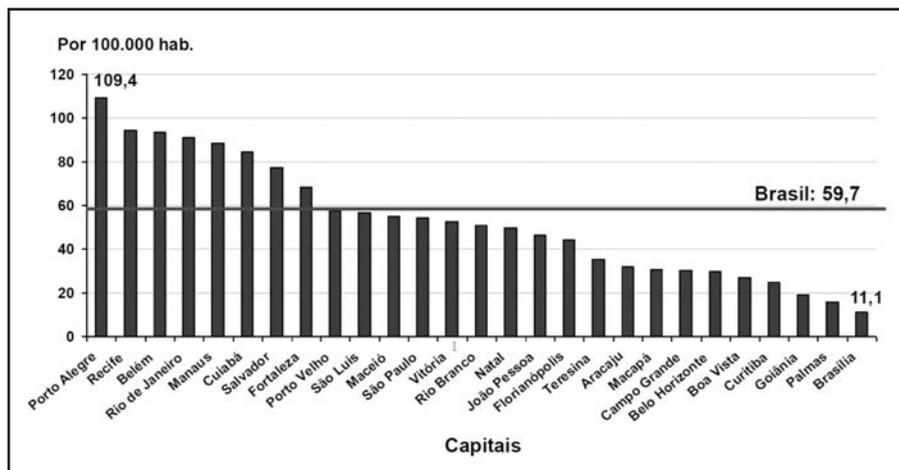
Presente à conferência, o Ministro da Saúde do Brasil, Alexandre Padilha, citou a melhoria dos indicadores de saúde e a redução dos índices de tuberculose no país por conta dos investimentos do governo brasileiro na área social — saneamento, habitação e combate à fome.

A estratégia denominada Saúde da Família vem cumprir um importante papel nessa missão, na medida em que se fundamenta nos eixos transversais da universalidade, integralidade e equidade em um contexto de descentralização e controle social. Dispõe-se hoje de 30.328 equipes em 5.251 municípios, com uma cobertura de 53,1% da população brasileira (8).

A TUBERCULOSE NO BRASIL

A tuberculose é considerada uma prioridade do Ministério da Saúde do Brasil desde 2003 e é uma das cinco doenças mais em foco atualmente. Está presente no programa Mais Saúde, na Programação das Ações de Vigilância em Saúde, no Pacto pela Vida, entre outros. Está sendo discutida a inclusão da incidência de tuberculose como um indicador para o programa Brasil sem Miséria. O orçamento para o enfrentamento da tuberculose é 14 vezes maior daquele em 2002.

Estima-se que 57 milhões de pessoas estejam infectadas por *M. tuberculosis* no Brasil (Figura 2). Anualmente, são notificados 85 mil casos, sendo 71 mil casos novos, com uma incidência de 37,2/100.000 habitantes. A tuberculose tem o dobro da incidência nos homens (49,6/100.000 habitantes) em relação às mulheres (24,6/100.000 habitantes). No Brasil, o grupo na faixa etária que vai dos 20 aos 49 anos é o mais atingido pela tuberculose, abrangendo em torno de 63% dos casos novos da doença registrados em 2009 (4,9).



Taxa de incidência de tuberculose nas capitais, Brasil, 2010 (dados preliminares, sujeitos a revisão).

Fontes: Ministério da Saúde, SINAN e IBGE

Nas populações mais vulneráveis, as taxas de incidência são maiores do que a média nacional da população geral. É duas vezes maior na população negra e quatro vezes maior na indígena. Na população carcerária, a taxa é 25 vezes maior e, entre os portadores de HIV, é 30 vezes maior. Na população vivendo em situação de rua, a taxa chega a ser 67 vezes maior (4,10-12).

Quanto ao risco anual de desenvolvimento de tuberculose ativa, a desnutrição e o diabetes elevam o risco em 2-4 vezes, o uso de imunossupressores eleva o risco em 2-12 vezes, a silicose o aumenta em 8-34 vezes, e a infecção por HIV o aumenta em 50-100 vezes (4).

A população carcerária no Brasil conta com 470 mil presos, segundo dados de 2009. É composta, em sua grande maioria, de uma população jovem, negra ou parda, pobre e de baixa escolaridade. Considerando que esse número aumentou 103% em relação a

2001 e que o número de estabelecimentos prisionais cresceu 27%, pode-se deduzir daí a superlotação e as precárias condições de ventilação e iluminação dessas instituições, explicando a taxa de incidência da tuberculose no sistema penitenciário de 2.560/100.000 (3.532/100.000 em prisões do Rio de Janeiro). É interessante o fato de que apenas um terço dos doentes referia tosse por mais de três semanas e de que mais de 60% dos casos confirmados bacteriologicamente não apresentavam esse sintoma. A detecção precoce e ativa, baseada em exame radiológico, o tratamento e a melhoria das condições de encarceramento, aliados às estratégias de informação e sensibilização, são peças fundamentais para a diminuição da incidência da doença nos presídios (11,12).

A solicitação de exames anti-HIV, conforme recomendado, alcançou a taxa de 70% em 2010, mas com apenas 45% efetivamente realizados. A taxa de coinfeção vem se mostrando estável ao longo dos anos, alcançando 11,8% em 2010. A cura dos casos de coinfeção tuberculose/HIV é praticamente a metade dos casos de tuberculose em pacientes HIV negativos, assim como o abandono é quase o dobro nos coinfectados. A mortalidade assusta: 20% dos coinfectados morrem, sendo a mortalidade alta o fato que mais repercute na baixa taxa de cura (9).

A tuberculose vem impondo grandes desafios de controle para uma doença tão antiga e conhecida. Ainda estamos distantes dos objetivos em relação à implantação do tratamento diretamente observado nos casos novos bacilíferos (42% em 2009), da avaliação dos contatos e da obrigatória solicitação de culturas nos casos de retratamento (apenas 24% em 2009). Pelas metas internacionais estabelecidas e pactuadas pelo governo brasileiro, deveriam ser diagnosticados 70% dos casos de tuberculose estimados e, desses, 85% deveriam ser curados. Em 2009, a média brasileira de cura foi de 71%, variando entre 59,7% e 85,5%. A média da taxa de cura das capitais brasileiras de casos novos em 2009 foi de 66,4%, com variações entre 53,8% e 92,7% (9).

O número de óbitos em 2010 foi de 4.800, sendo a terceira causa de morte por doenças infecciosas e a primeira causa de morte entre os pacientes HIV positivos. A taxa de mortalidade é 3 vezes maior nos homens (3,8/100.000) que nas mulheres (1,3/100.000) atualmente (4,9).

A TUBERCULOSE NO RIO DE JANEIRO

O município do Rio de Janeiro apresenta uma população de 6.320.446 habitantes, segundo dados de 2010. É uma cidade de muitos contrastes, com grandes bolsões de pobreza e aglomerados humanos. Tem uma incidência de tuberculose de 95,2/100.000 habitantes, em queda de 13% nos últimos 9 anos, ocupando o 4º lugar em incidência entre as capitais.

Foram notificados 7.741 casos de tuberculose em 2010, sendo que 6.083 foram casos novos. Aproximadamente 8% dos pacientes moram fora do município do Rio de Janeiro (9,13,14).

A tuberculose ativa predomina no sexo masculino (67%) e atinge prioritariamente a faixa etária de 20 a 49 anos de idade. Cerca de 80% dos casos são pulmonares, e 20% são extrapulmonares. O indicador de cura de caso novo pulmonar positivo na atenção básica foi de 74% em 2009, e a proporção de baciloscopias realizadas no momento do diagnóstico em indivíduos maiores de 15 anos foi de 78,2% naquele ano. A taxa de mortalidade muito alta (6,2%) reflete o diagnóstico tardio. Avaliando-se as fontes notificadoras, verifica-se que 26% dos casos ainda são notificados em hospitais, quando esses casos deveriam ter sido detectados e tratados precocemente pela atenção básica (13,14).

Como exemplo bem sucedido de ação governamental e que implicou na redução dos índices de tuberculose, a comunidade da Rocinha (localizada no bairro de São Conrado), cuja taxa de incidência era de 621/100.000 habitantes em 2002, obteve uma redução para 380/100.000 habitantes em 2009 como consequência das intervenções locais, como a implantação da estratégia de tratamento diretamente observado num modelo baseado no programa Agentes Comunitários de Saúde, com a busca ativa de casos.

Outro exemplo diz respeito à coinfeção tuberculose/HIV. O estudo denominado "Tuberculose e HIV no Rio" (THRio), a partir de 2005, fez incrementar ações para reduzir a tuberculose nessa população através da realização de testes tuberculínicos, do tratamento da infecção latente com isoniazida, da triagem para tuberculose ativa em casos recém-diagnosticados de HIV e do aumento da realização de cultura de escarro, inclusive utilizando métodos automatizados, como o BACTEC MGIT 960 System (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA). Tanto a parte retrospectiva do estudo como a prospectiva mostraram a capacidade da terapia antirretroviral e da isoniazida em reduzir a tuberculose entre os pacientes HIV positivos (15). O Quadro 2 mostra os riscos relativos ajustados para a tuberculose em pacientes HIV positivos.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose está propondo medidas urgentes para reduzir a morbidade e a mortalidade da coinfeção tuberculose/HIV: agilidade no diagnóstico com a implantação de testes rápidos anti-HIV tão logo se faça o diagnóstico de tuberculose, o início da terapia antirretroviral em até 8 semanas do diagnóstico (independente do valor de CD4), o reforço da recomendação de tratamento da tuberculose latente nas pessoas vivendo com HIV/AIDS e a implementação de indicadores para a avaliação e o monitoramento da coinfeção (4,15-19).

Quadro 2 - Risco relativo (ajustado) de tuberculose em portadores de HIV no município do Rio de Janeiro.

	RR ajustado (IC95%)	p
Redução de 59% no risco de TB	1	
Só IPT	0,41 (0,31-0,54)	< 0,001
HAART e IPT	0,57 (0,18-1,82)	0,34
TB prévia	0,24 (0,11-0,53)	< 0,001
Redução de 76% no risco de TB	1,19 (0,88-1,60)	0,25
CD4, células/mm³		
< 200	1	
200-349	0,34 (0,25-0,45)	< 0,001
350-499	0,19 (0,13-0,27)	< 0,001
≥ 500	0,10 (0,07-0,15)	< 0,001
Idade, anos		
< 30	1	
30-39	0,98 (0,73-1,31)	0,88
40-49	0,69 (0,49-0,97)	0,03
≥ 50	0,53 (0,33-0,83)	< 0,01

HAART: *highly active antiretroviral therapy* (terapia antirretroviral de alta potência); IPT: isoniazid preventive therapy (tratamento preventivo com isoniazida); TB: tuberculose.

Fonte: Golub et al. (15).

Atualmente, a implantação da estratégia Saúde da Família vem sendo feita de forma maciça na cidade do Rio de Janeiro. A cobertura, que em 2009 era em torno de 3%, passou a ser de 25% em 2011, com todas as equipes desenvolvendo as ações do programa de tuberculose e o tratamento supervisionado. Existem duas equipes diferenciadas, com profissionais de

saúde mental, exclusivas para atender a população vivendo em situação de rua no centro da cidade. Essas equipes, em apenas um ano de atividade, diagnosticaram 50 pacientes, com boa adesão ao tratamento. Aprovado esse modelo, novas equipes estão sendo formadas para áreas onde há alta vulnerabilidade, como naquelas com usuários de crack e indivíduos vivendo em situação de rua.

Investimentos estão sendo feitos na rede laboratorial, com o aumento da capacidade de realização de culturas, descentralização dos polos e a implantação do programa Gerenciador de Ambiente Laboratorial, que permite o acesso rápido e on-line aos resultados de baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade aos antibióticos. Está previsto para o início de 2012, para toda a cidade do Rio, assim como em Manaus, a implantação do uso de um método de diagnóstico molecular rápido, automatizado, para a detecção de *M. tuberculosis* (Xpert® MTB/RIF; Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Esse método permite, além da detecção do microrganismo, a identificação de mutação para resistência a rifampicina em apenas duas horas.

Por fim, profissionais de Unidades de Atenção Básica estão sendo capacitados para o aconselhamento e a execução de testes rápidos anti-HIV e de testes tuberculínicos, seguindo a orientação de descentralizar e agilizar o diagnóstico de coinfeção tuberculose/HIV e, da mesma forma, o tratamento da tuberculose latente.

Diante desse quadro, o controle da tuberculose permanece um desafio. Todavia, acreditamos que temos um cenário mais favorável para mudanças no perfil epidemiológico dessa doença.

REFERÊNCIAS

- Hijjar, Miguel Aiub; Procópio, Maria José; de Freitas, Lísia Maria Raymundo et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2005; 14(4):310-314.
- World Health Organization – Global Tuberculosis Control – 2011.
- Keshavjee, Salmaan; Harrington, Mark; Gonsalves, Gregg et al. Time for zero deaths from tuberculosis.
- Manual de Recomendações para o Controle da TB – PNCT/MS – 2010.
- Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull World Health Organ.* 1992 70(4):515-26.
- Pellegrini, Alberto Filho. Determinantes Sociais da Saúde: o que há de novo? [artigo na internet]. Disponível em: <http://cmds2011.org/site/opinioes/dss-o-que-ha-de-novo/>.
- Buss, Marchiori Paulo; Pellegrini, Alberto Filho. A saúde e seus determinantes sociais. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(3):545-552, mar, 2007.
- Portal Saúde da Família – Atenção Básica <http://dab.saude.gov.br/atencaobasica.php>.
- Portal Programa Nacional de Controle da Tuberculose – PNCT – Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527.
- Regina Zuim, Tuberculose e Pessoas Vivendo em Situação de Rua no Rio de Janeiro. Estudo de Prevalência e Proposta de Adesão ao Diagnóstico e ao Tratamento, 2011.
- Sánchez, Alexandra Roma; Massari, Véronique; Gerhardt, Germano et al. A tuberculose nas prisões do Rio de Janeiro, Brasil: uma urgência de saúde pública. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(3):545-552, mar, 2007.
- Sánchez, Alexandra Roma; Diuna, Vilma; Camacho, Luiz Antônio Bastos; Larouze, Bernard. A tuberculose nas prisões: uma fatalidade? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 22:1547-1555, 2006.
- Linhas de unidade de tuberculose www.saude.rio.rj.gov.br/educacaoadistancia.
- SINAN.
- Golub, Saraceni, Cavalcante et al., *AIDS* 2007.
- Blanc, François-Xavier; Sok, Thim; Laureillard, Didier et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, 365; 16, p. 1471 – 1481; 2011.
- Havliv, Diane V; Kendall, Michelle A.; Ive, Prudence et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and

- tuberculosis; The New England Journal of Medicine, Massachusetts, 365; 16, p. 1482 – 1491; 2011.
18. Karim, Salim S. Abdool; Naidoo, Kogieleum; Grobler, Anneke et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. The New England Journal of Medicine, Massachusetts, 365; 16, p. 1492 – 1501; 2011.
 19. Torok, Estée; Farrar, Jeremy J. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. The New England Journal of Medicine, Massachusetts, 365; 16, p. 1538 – 1540; 2011.

Artigo original

Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose

The Pathogenesis of Tuberculosis: Novel Aspects

José R. Lapa e Silva¹

RESUMO

A tuberculose continua a assombrar a humanidade como uma das doenças infecciosas que mais incapacita e mata. Nosso objetivo foi rever a patogenia da tuberculose, um processo complexo, que envolve tanto o agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* como os mecanismos de defesa do hospedeiro. Os novos instrumentos de biologia molecular permitiram grandes avanços na compreensão da epidemiologia da doença, assim como na identificação de possíveis alvos farmacológicos e de moléculas que podem ser usadas no diagnóstico das diversas fases da infecção.

Estudos da patogenia da tuberculose nos sítios ativos dos pulmões mostraram níveis significativamente mais elevados de mediadores que prejudicam a imunidade do tipo Th1 e inata, incluindo mediadores intracelulares e extracelulares. Esses e outros achados têm permitido aplicações no manejo da tuberculose. A proteína *early secretory antigenic target-6*, presente em micobactérias patogênicas e ausente no BCG, permitiu o desenvolvimento de testes diagnósticos úteis na identificação de infecção tuberculosa latente mesmo em vacinados com BCG.

Há uma correlação entre altos níveis de IL-10 ao final de tratamento antituberculose e recidiva da doença ao longo de avaliação, apontando um possível nexos entre essa citocina anti-inflamatória e o risco de recaída por tuberculose.

Descritores: Tuberculose/genética; Tuberculosis/etiologia; Imunidade; Imunossupressão; Citocinas.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) still looms as one of the most incapacitating and lethal infectious diseases worldwide. The objective of this article was to review the pathogenesis of tuberculosis, a complex process that involves the interaction between the etiologic agent *Mycobacterium tuberculosis* and host defense mechanisms. New molecular biology methods have allowed great advances in the understanding of tuberculosis epidemiology, as well as in the identification of possible pharmacologic targets and molecules that can be used in the diagnosis during the various stages of the infection.

Studies of the pathogenesis of tuberculosis at active disease sites in the lungs have demonstrated increased levels of mediators that impair Th1-mediated and innate immunity, including intracellular and extracellular mediators. Such findings have facilitated the application of new techniques in tuberculosis management. The discovery of early secretory antigenic target-6, which is present in pathogenic mycobacteria and absent from BCG, allowed the development of useful diagnostic tests for the identification of latent tuberculosis infection even in BCG-vaccinated individuals. There is a correlation between high IL-10 levels at the end of anti-tuberculosis treatment and tuberculosis recurrence, showing a possible link between this anti-inflammatory cytokine and the risk of tuberculosis recurrence.

Keywords: Tuberculosis/genetics; Tuberculosis/etiology; Immunity; Immunosuppression; Cytokines.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: José R. Lapa e Silva. Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ. Avenida Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, subsolo, Ilha do Fundão. CEP: 20541-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2562-2669. E-mail: jrlapa.ntg@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

O bacilo *Mycobacterium tuberculosis* acompanha a humanidade há milhares de anos, tendo evoluído ao longo desse tempo e sofrido mutações devido às pressões de adaptação ao hospedeiro preferencial, o homem. Apresenta uma patogenia complexa, dependente da virulência da cepa responsável pela infecção e das respostas defensivas estabelecidas contra essa infecção, conforme proposto por Rich em 1943 (1):

$$P = NVH/(Rn + Ra)$$

onde P é a patogenicidade, N é o número de bacilos na carga infectante, V é a sua virulência, H é a hipersensibilidade do hospedeiro, Rn é sua resistência natural e Ra é sua resistência adquirida.

O balanço, portanto, entre as características do bacilo e a resposta protetora do organismo indicará o desfecho da infecção. Na realidade, nesses quase 70 anos desde a proposição dessa fórmula, o conhecimento científico avançou de forma significativa tanto no conhecimento das propriedades do *M. tuberculosis* como no entendimento dos mecanismos de defesa do organismo. É certo também que esse balanço delicado descrito na fórmula impede a erradicação completa do *M. tuberculosis* em um grande número de infectados, levando à tuberculose latente, que atinge cerca de um terço da humanidade. Desse enorme conjunto sairão os casos novos, e essa situação epidemiológica sombria permite-nos dizer que a tuberculose continuará sendo um grave problema de saúde pública ainda por muitas décadas.

Características Patogênicas da Micobactéria

Há mais de uma centena de espécies de micobactérias. No entanto, poucas são patogênicas para o homem. Entender, portanto, o que leva uma espécie a ser patogênica tem grande importância para a compreensão da tuberculose. O desenvolvimento nos últimos 20 anos das ferramentas de biologia molecular permitiu o sequenciamento integral de diversas espécies de micobactérias de patogenicidade diferentes, como *M. leprae* e o próprio *M. tuberculosis*. A comparação do genoma dessas duas espécies evidenciou que o *M. leprae* perdeu, ao longo da evolução, centenas de genes em comparação com o *M. tuberculosis*, já que possui um genoma com 3,27 milhões de pares de bases, contra 4,41 milhões do *M. tuberculosis* (2,3). Essa perda de genes resultou em uma patogenicidade diferenciada para o homem e em formas clínicas bastante diversas da tuberculose e da hanseníase. O caso do *M. bovis* também é ilustrativo desse ponto. Na década de 1910, os cientistas franceses Albert Calmette e Camille Guérin iniciaram experimentos em busca de uma vacina contra a tuberculose. Para isso, fizeram centenas de passagens de cepas de *M. bovis* em meio de cultura com bile até obterem uma cepa que se mostrou pouco

patogênica e capaz de proteger crianças contra formas graves da doença, que ficou conhecida com vacina BCG. Recentemente, o sequenciamento do genoma do BCG demonstrou que as sucessivas passagens levaram à perda de mais algumas centenas de genes, em regiões conhecidas como regiões de diferenciação, sendo a mais importante a região de diferenciação presente no *M. bovis* e ausente no BCG, diminuindo, assim, a patogenicidade da espécie consideravelmente, sem, contudo, impedir o desenvolvimento de uma robusta resposta imune, que também protege contra formas graves de tuberculose (4).

O sequenciamento do genoma do *M. tuberculosis* permitiu a realização de investigações sobre o papel de genes até então desconhecidos, através da genômica funcional. A identificação de genes presentes em cepas patogênicas de *M. tuberculosis*, como *H27Rv*, mas ausentes em cepas menos patogênicas, como o BCG, ou não patogênicas, como o *M. smegmatis*, permitiu a maior compreensão da patogenia da tuberculose, com aplicações inovadoras. É o caso da proteína *early secretory antigenic target-6* (ESAT-6), que apresenta atividade citolítica para pneumócitos, facilitando a invasividade do *M. tuberculosis* (5). Sua presença em micobactérias patogênicas e sua ausência no BCG permitiu o desenvolvimento de testes diagnósticos, como o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (Cellestis Ltd., Melbourne, Austrália), que consiste em um teste de liberação de IFN- γ por linfócitos T de memória quando estimulados in vitro por ESAT-6 e *culture filtrate protein* (CFP)-10 (6). O teste é útil na identificação de infecção tuberculosa latente mesmo em vacinados com BCG. Outra aplicação é em vacinologia, com a inserção de sua sequência em vetores, como o próprio BCG, em busca de uma vacina mais robusta contra formas de tuberculose não influenciadas pelo BCG, como a tuberculose pulmonar (7). Presente apenas no complexo *M. tuberculosis*, a CFP-32 aumenta a secreção de IL-10 por células mononucleares. Há uma correlação positiva entre a presença de CFP-32 no escarro induzido em portadores de tuberculose e os níveis de IL-10, mas não em relação aos níveis de IFN- γ (8).

Mecanismos de Defesa do Hospedeiro Contra a Micobactéria

A tuberculose se transmite de pessoa a pessoa, sem vetores ou outros intermediários. A perpetuação da tuberculose se dá a partir do portador de tuberculose com doença pulmonar ativa (muitas vezes cavitária) para o contato sadio (normalmente alguém do seu convívio próximo) através da transmissão aérea por aerossol produzido por tosse, espirro ou fala, contendo nos núcleos sólidos ou nos núcleos de Wells uma ou duas micobactérias infectantes. No entanto, devido à sua permanente exposição aos potenciais insultos presentes no ar que respiramos, o aparelho respiratório desenvolveu, ao longo da evolução, mecanismos

inespecíficos de contenção, como a depuração mucociliar. Esses mecanismos permitem que grande parte dos bacilos aspirados seja contida na porta de entrada. Adicionalmente, os poucos bacilos que escapam dessa barreira física de contenção enfrentam os mecanismos alveolares, sendo a fagocitose pelos macrófagos alveolares o mais importante. Se lograrem escapar desses poderosos mecanismos, os bacilos entram em multiplicação, constituindo o cancro de inoculação ou complexo de Gohn, a partir do qual se faz a disseminação linfática e a inflamação do gânglio regional, constituindo o chamado complexo primário. A partir da disseminação por via sanguínea, bacilos se instalam em outros órgãos até o surgimento, de duas a três semanas após o evento inicial, da imunidade adquirida ou adaptativa, na qual a resposta de defesa é especificamente dirigida contra componentes do agente agressor, no caso, o *M. tuberculosis*.

A cooperação entre macrófagos e linfócitos T funciona como um elemento chave na defesa contra a infecção por *M. tuberculosis* (9). Nada exemplifica melhor isso que a enorme suscetibilidade de portadores da infecção pelo HIV à tuberculose, devido à disfunção das células T, particularmente CD4+. Os macrófagos e as células dendríticas fagocitam o *M. tuberculosis* e, depois de destruir e processar seus componentes, apresentam aos linfócitos seus principais antígenos no contexto de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade tipos I e II. Essas células ainda usam, para a apresentação antigênica, importantes moléculas de superfície, chamadas moléculas coestimulatórias, como CD80 e CD86 (10). A apresentação antigênica precipita uma cascata de eventos biológicos nos linfócitos, como a ativação, a expansão clonal e a secreção de importantes citocinas (por exemplo, IFN- γ) que, por sua vez, vão ativar outros macrófagos, permitindo que eles sejam mais eficazes na eliminação do *M. tuberculosis*. Entretanto, os macrófagos têm também uma função menos nobre: a de abrigar os bacilos e de permitir sua multiplicação intracelular, protegendo-os dos mecanismos externos de eliminação e levando o indivíduo ao estado de tuberculose latente ou ao de tuberculose ativa progressiva. Os macrófagos utilizam diversos mecanismos para tentar eliminar o *M. tuberculosis* de seu interior, como a apoptose ou morte programada, que permitirá sua eliminação para o meio extracelular, assim como a fagocitose por outros macrófagos mais ativados. Esses lançam mão de um aumento da expressão de enzimas, como a inducível nitric oxide synthase (iNOS), que secreta o radical livre óxido nítrico, altamente tóxico para o *M. tuberculosis* (11).

Os linfócitos T CD4+ e CD8+ desempenham um papel fundamental na imunidade protetora contra o *M. tuberculosis*. As células T CD4+ auxiliares secretam citocinas essenciais para a eliminação do *M. tuberculosis*, enquanto as células T CD8+ citotóxicas têm um efeito citolítico direto contra o *M. tuberculosis*, através

de grânulos citotóxicos contendo perforina que, juntamente com a granzima, produzem poros na membrana celular, além de também secretarem citocinas. As células T CD4+ são divididas em vários tipos, de acordo com o padrão de citocinas que secretam. As células Th1 secretam IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α , TNF- β e IFN- γ . As células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, que induzem a diferenciação de linfócitos B, responsáveis pela imunidade humoral, além de regular negativamente a resposta Th1 (9). As células Th17 produzem IL-17 e IL-23 e estão envolvidas na regulação da resposta imune, cujo papel na tuberculose ainda está em investigação (12).

Outra citocina fundamental tanto na proteção quanto na patogenicidade da tuberculose é o TNF- α , secretado por vários tipos celulares, principalmente por macrófagos ativados. Essa citocina é essencial na formação do granuloma, local onde as ações biológicas da tuberculose se produzem. Um dos achados mais contundentes da infecção pelo HIV é a incapacidade do organismo em formar granulomas completos, com a consequente presença de necrose caseosa mais volumosa e um grande número de bacilos dispersos em seu interior, contribuindo para a disseminação da doença. Sua inativação, através do uso consagrado de antagonistas do TNF- α , levou a um aumento considerável do risco de reativação da tuberculose latente. Por outro lado, a citocina tem um efeito pró-inflamatório muito intenso, contribuindo para as alterações sistêmicas vistas na tuberculose, e a frequência aumentada de linfócitos T CD4+ secretores de TNF- α é um preditor forte de desenvolvimento de doença ativa (13).

INTERAÇÃO MICOBACTÉRIA-HOSPEDEIRO

Há evidências de que mecanismos de defesa contra as micobactérias sejam afetados durante o desenvolvimento da tuberculose ativa, um fenômeno induzido pela micobactéria em si e que funcionaria como um mecanismo de escape (14). O desequilíbrio na produção de citocinas responsáveis pela ativação e desativação de macrófagos pode ser um dos mecanismos possíveis para esse fenômeno. Lisados de células obtidas por LBA de pulmões afetados por tuberculose mostram uma expressão de mRNA de citocinas que acionam a ativação de macrófagos (IL-2 e IFN- γ). No mesmo local, foi visto ocorrer a expressão de outras citocinas (IL-4 e IL-10) que poderiam agir como desativadoras das funções bactericidas de macrófagos (15). Nos mesmos lisados, foi verificada a expressão dos receptores tipo I (RI) e tipo II (RII) para TGF- β , que poderia tornar os macrófagos sensíveis à ação desativadora do ligante. Além disso, no sobrenadante do LBA, havia uma grande quantidade do ligante funcionalmente ativo desses receptores. A presença de IL-10 no sítio da infecção pelo *M. tuberculosis* parece facilitar a evolução para a doença ativa, provavelmente pela supressão dos mecanismos protetores contra a tuberculose (16). Em outro estudo, os níveis de expressão de genes com atividade imune mediadora no momento

do diagnóstico e durante o tratamento antituberculose foram quantificados em material pulmonar de portadores de tuberculose (17). Casos de tuberculose pulmonar ativa apresentaram níveis significativamente mais elevados de mediadores que prejudicam a imunidade do tipo Th1 e inata, incluindo mediadores intracelulares, como *suppressor of cytokine signaling* (SOCS1) e *interleukin-1 receptor-associated kinase M* (IRAK-M), e extracelulares (IL-10, TGF- β RII, IL-1RN e indoleamine 2,3-dioxygenase). Esses moduladores são uma resposta direta ao *M. tuberculosis*, já que, após 30 dias de tratamento antituberculose, muitos fatores com atividade supressora declinaram para os níveis exibidos pelos controles sem tuberculose, enquanto a maioria dos mediadores Th1 e de imunidade inata subiram acima dos níveis exibidos antes do tratamento (17). A consequência da expressão elevada de SOCS1, IRAK-M e *toll-like receptor 2* (TLR2), assim como de potentes supressores solúveis da ativação dos macrófagos, como IL-10 e TGF- β , pode resultar em menor atividade microbicida, como se deduz pela presença de menos de 30% de macrófagos das áreas de lesão que expressaram a enzima iNOS, envolvida no mecanismo de destruição de micobactérias em modelos mu-

ros (18). Lago et al. estabeleceram uma correlação entre altos níveis de IL-10 ao final de tratamento antituberculose e recidiva da doença ao longo de avaliação, apontando um possívelnexo entre esta citocina anti-inflamatória e o risco de recaída por tuberculose (19).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A patogenia da tuberculose é um processo complexo que envolve tanto o agente etiológico como os mecanismos de defesa do hospedeiro. Os novos instrumentos de biologia molecular permitiram grandes avanços na compreensão da epidemiologia da doença, na identificação de possíveis alvos farmacológicos e de moléculas que podem ser usadas no diagnóstico das diversas fases da infecção, assim como no entendimento dos mecanismos imunitários básicos e como o *M. tuberculosis* os manipula a seu favor no estabelecimento e manutenção da infecção e da doença. Em um recente documento da Organização Mundial da Saúde, destaca-se a necessidade de mais pesquisas relacionadas à patogenia da tuberculose para permitir maiores avanços no controle da enfermidade (20).

REFERÊNCIAS

1. Rich AR. The Pathogenesis of Tuberculosis. 1st Edition. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, IL, USA, 1944, 1008 p.
2. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001;409(6823):1007-11.
3. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393(6685):537-44.
4. Garcia Pelayo MC, Uplekar S, Keniry A, Mendoza Lopez P, Garnier T, Nunez Garcia J et al. A comprehensive survey of single nucleotide polymorphisms (SNPs) across Mycobacterium bovis strains and M. bovis BCG vaccine strains refines the genealogy and defines a minimal set of SNPs that separate virulent M. bovis strains and M. bovis BCG strains. *Infect Immun* 2009; 77(5):2230-8.
5. Hsu T, Hingley-Wilson SM, Chen B, Chen M, Dai AZ, Morin PM et al. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12420-5.
6. Arend SM, Geluk A, van Meijgaarden KE, van Dissel JT, Theisen M, Andersen P et al. Antigenic equivalence of human T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific RD1-encoded protein antigens ESAT-6 and culture filtrate protein 10 and to mixtures of synthetic peptides. *Infect Immun* 2000;68(6):3314-21.
7. Deng Y, Bao L, Yang X. Evaluation of immunogenicity and protective efficacy against Mycobacterium tuberculosis infection elicited by recombinant Mycobacterium bovis BCG expressing human Interleukin-12p70 and Early Secretory Antigen Target-6 fusion protein. *Microbiol Immunol*. 2011 Aug 10. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00376.x.
8. Huard RC, Chitale S, Leung M, Lazzarini LCO, Zhu H, Shashkima E et al. The Mycobacterium tuberculosis complex-restricted gene *cpf32* (Rv0577) encodes an expressed protein that is detectable in human tuberculosis patients. *Infect Immun* 2003; 71:6871-6883.
9. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001;19:93-129.
10. Flores-Batista VC, Boechat N, Lago PM, Lazzarini LC, Pessanha LR, Almeida AS et al. Expression of costimulatory and dendritic cell molecules on lung cells from patients with active tuberculosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007, 40:1671-1679.
11. Nicholson S, Bonecini-Almeida MG, Lapa e Silva JR, Nathan C, Xie QW, Mumford R et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. *J Exp Med* 1996; 183:2293-2302
12. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(6):455-62.
13. Harari A, Rozot V, Enders FB, Perreau M, Stalder JM, Nicod LP et al. Dominant TNF- α Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. *Nat Med* 2011;17(3):372-6.
14. Hirsch CS, Toossi Z, Othieno C, Johnson JL, Schwander SK, Robertson S et al. Depressed T-cell interferon-gamma responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. *J Infect Dis* 1999;180(6):2069-73.
15. Bonecini Almeida MG, Ho JL, Boéchat N, Huard RC, Chitale S, Doo H et al. Down-Modulation of Lung Immune Responses by Interleukin-10 and Transforming Growth Factor- β (TGF- β) and Analysis of TGF- β Receptors I and II in Active Tuberculosis. *Infect Immun* 2004; 72:2628-2634.
16. Lapa e Silva JR, Almeida AS, Boechat N, Flores-Batista VL, Lago PM, Lazzarini LC et al. Immunosuppressive state in the lung response to Mycobacterium tuberculosis. In: Tomioka H, ed. Current Topics on the Profiles of Host Immunological Response to Mycobacterium tuberculosis. Research Signpost, Kerala, India, 2009, pp.

- 167-182.
17. Almeida AS, Lago PM, Boechat N, Huard R C, Lazzarini LC, Santos AR et al. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. *J Immunol* 2009; 183:718-731.
 18. Ho JL, Lapa e Silva JR. Promotion of a down-modulated lung immune state may be a strategy by *M. tuberculosis* to foster active disease and persistence. *Discov Med* 2010;9:34-41.
 19. Lago PM, Boéchat N, Migueis DP, Almeida AS, Lazzarini C, Saldanha MM, Kritski AL, Ho JL, Lapa e Silva. Interleukin-10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible relationship with recurrence [Short communication]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16(5):656-659.
 20. World Health Organization. An international roadmap for tuberculosis research: towards a world free of tuberculosis. Geneva: WHO Press, 2011, 80 pp.

Artigo original

Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar

Clinical Approach to Pulmonary Tuberculosis

Helio R. de Siqueira^{1,2}

RESUMO

Nosso objetivo foi analisar os sintomas e sinais mais importantes da tuberculose pulmonar, capazes de indicar a presença da doença e conduzir o raciocínio médico para o diagnóstico da enfermidade.

As características próprias do *Mycobacterium tuberculosis* são capazes de influenciar a evolução clínica da doença. A multiplicação lenta do bacilo, a cada 12-20 h, faz com que os sintomas da enfermidade evoluam lentamente, o que retarda a procura de assistência médica e, muitas vezes, quando o diagnóstico é feito, a baciloscopia do escarro já é positiva e o ciclo epidemiológico já se completou, com a infecção dos comunicantes.

Os "marcadores clínicos da tuberculose" são muito importantes para que o profissional de saúde considere a possibilidade da doença. A tosse, com ou sem expectoração, como um fato novo, que se prolonga por mais de duas semanas, deve ser valorizada para o diagnóstico precoce da enfermidade. Febre baixa e vespertina, sudorese noturna abundante e rápido emagrecimento são fortes indicadores da possibilidade da doença. Há a necessidade de exames de BAAR e cultura no escarro, radiografia de tórax e até mesmo TC para confirmar o diagnóstico.

Descritores: Tuberculose pulmonar/diagnóstico; Tuberculose pulmonar/transmissão; Sinais e sintomas.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the principal signs and symptoms of pulmonary tuberculosis that can inform physician reasoning in the diagnosis of the disease.

The characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* influence the clinical evolution of the disease. The slow multiplication of the bacillus, occurring every 12-20 h, makes the symptoms of the illness evolve slowly, resulting in delayed treatment-seeking. By the time the disease is diagnosed, many patients are already sputum smear-positive and the cycle of transmission is complete, the contacts of the patient having become infected.

The clinical markers of tuberculosis are very important to alert health professionals to the possibility of the disease. In patients without a recent history of cough, coughing, with or without expectoration, that persists for more than two weeks must be given weight for the early diagnosis of the illness. A low fever in the evening, abundant night sweats, and rapid weight loss are indicators of the disease. The diagnosis can be confirmed through sputum smear microscopy for AFB and sputum culture for *M. tuberculosis*, together with X-rays and CT of the chest.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary/diagnosis; Tuberculosis, pulmonary/transmission; Signs and symptoms.

1. Disciplina de Pneumologia e Fisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Ambulatório de Tuberculose, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Helio Ribeiro de Siqueira. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Boulevard Vinte e Oito de Setembro, 87. Segundo andar, Pneumologia, Vila Isabel. CEP: 20551-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 8894-3878. E-mail: drhelio@infolink.com.br.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma enfermidade que persegue a humanidade há milhares de anos. Sinais dessa enfermidade foram achados na coluna de esqueletos do período neolítico (7000-3000 a.C.) e em múmias do Egito. Hipócrates (nascido na ilha grega de Cós em 460 a.C.), impressionado pelo emagrecimento progressivo e debilitante dos doentes, designava a moléstia por tísica (*phtisis*), até hoje assim popularmente designada (1).

A tuberculose é uma doença intrigante. Em uma família, quando surge um caso bacilífero, as outras pessoas são infectadas, mas nem todas adoecem. Existe uma imunidade natural, mediada por fatores genéticos, que a ciência não explicou até hoje. Algumas vezes, e todos os pneumologistas têm esta experiência, o paciente apresenta um sintoma qualquer ou faz uma radiografia de tórax para a admissão a um emprego, e o exame radiológico mostra lesões cicatriciais típicas de tuberculose, mas a pessoa nega qualquer doença anterior. Ainda nessa linha, em um exame admissional, o candidato apresenta radiografia torácica com infiltrado típico de tuberculose, confirmado pela TC, mas ainda com exame direto de escarro negativo e sem qualquer sintomatologia. Os médicos mais antigos lembram-se da abreugrafia, periodicamente feita em grupos populacionais para o diagnóstico precoce da tuberculose, atualmente abandonada. Recentemente, a capa de uma publicação médica mostrava uma foto do passado com um grupo de crianças com cinco ou seis anos, bem nutridas, louras, ou seja, de um país em que não havia tuberculose, sendo submetidas a exame abreugráfico para o diagnóstico precoce da doença, numa época em que não se considerava a dose de radiação a que se era exposto.

Os sintomas de uma infecção pulmonar guardam muita relação com o germe que a produz. Uma pneumonia por estreptococos ou estafilococos tem início repentino, com febre elevada, tosse, expectoração purulenta, dispneia e rápida queda do estado geral. Essa rapidez de adoecimento pode se explicar pela multiplicação exponencial desses germes a cada 2 h. O *Mycobacterium tuberculosis* se multiplica a cada 12-20 h, e os sintomas da tuberculose iniciam lentamente. Muitas vezes, o doente só se convence de que está enfermo de 30 a 60 dias depois dos sintomas iniciais, quando o escarro já se tornou bacilífero e já houve tempo de contaminar outras pessoas, fechando o ciclo epidemiológico de transmissão. Essa é uma característica importante da tuberculose (2).

Os principais sintomas e sinais da tuberculose, também chamados de “marcadores clínicos da tuberculose” estão citados no Quadro 1. Esses “marcadores”, associados a uma radiografia de tórax “típica de tuberculose”, permitem o diagnóstico presuntivo da doença, mesmo quando a pesquisa de BAAR no escarro é negativa (3,4). A cultura de escarro em meio

de Löwenstein-Jensen, a mais usada no nosso meio, embora tenha maior sensibilidade e seja considerada padrão ouro para o diagnóstico, demora cerca de 60 dias para confirmar a doença, tempo esse demasiadamente longo.

Quadro 1 - Marcadores clínicos da tuberculose.

Tosse
Expectoração
Febre vespertina
Sudorese noturna abundante
Emagrecimento acentuado
Fraqueza
Anorexia
Hemoptise
Dor torácica moderada
Evolução não aguda
Imunodepressão por qualquer causa, alcoolismo ou diabetes
Contato recente com caso bacilífero
História de tuberculose

A tosse, que perdura por mais de duas semanas, é o sintoma mais precoce da tuberculose pulmonar, mas geralmente o leigo não associa esse sintoma e a expectoração que surge a seguir com a doença e, raramente, procura uma unidade de saúde no início dos sintomas, que são atribuídos a uma gripe mal curada, a bronquite tabágica ou a outra situação clínica qualquer (5). Apenas quando surgem outros sintomas é que ocorre a necessidade de obter auxílio médico (busca passiva), o que aumenta muito o tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico da doença (6). A busca ativa, realizada principalmente por agentes do Programa de Saúde da Família em comunidades com alta prevalência de tuberculose, se baseia na identificação de tosse com as características já citadas, que classifica o doente como “sintomático respiratório”, e a doença pode ser diagnosticada pela pesquisa de BAAR em duas ou três amostras de escarro (7,8). A busca ativa deve se estender também a outros grupos, como os citados no Quadro 2 (9,10). Apenas metade dos pacientes com tuberculose pulmonar apresenta pesquisa direta de BAAR positiva no escarro, e cerca de 30% dos casos não têm expectoração espontânea nas formas iniciais da doença. As mulheres, em especial, têm maior dificuldade em expectorar. Nesses casos, o escarro induzido auxilia na obtenção de material para o exame microscópico, mas todo paciente com suspeita de tuberculose pulmonar tem que ser submetido também a uma radiografia de tórax, para que se elimine a possibilidade de que casos paucibacilares não sejam diagnosticados (11,12). A TC de tórax pode auxiliar nos casos de difícil diagnóstico.

Quadro 2 - Indicações de busca ativa para os casos de tuberculose.

Contatos de tuberculose pulmonar
Comunidades com alta prevalência de tuberculose
Portadores de HIV ou outras condições de imunossupressão
Alcoolismo ou diabetes
Moradores de abrigos ou asilos
Moradores de rua
Pessoas privadas de liberdade
Profissionais de saúde

Outros sintomas também são característicos da tuberculose. A febre, ao contrário da pneumonia aguda, não é elevada, ocorrendo à tarde ou no início da noite. Pela madrugada, o doente apresenta profusa sudorese (defervescência), necessitando, muitas vezes, trocar a roupa. O emagrecimento é rápido e intenso. Existem casos de perda de 4-6 kg em dois meses. A anorexia é muito comum. A fraqueza é significativa, embora a necessidade de reagir vença esse sintoma. A dor torácica nem sempre está presente na forma pulmonar e, quando ocorre, é moderada e contínua. A dor aguda, forte e inspiratória dependente indica derrame pleural. A dor intensa não respiratória dependente geralmente não é causada por tuberculose e, se o doente é fumante, temos que considerar a hipótese de neoplasia pulmonar. Escarros com sangue e hemoptise franca, embora menos frequentes, são os sintomas que mais rapidamente levam o paciente à consulta médica. A hemoptise grave pode levá-lo também à morte. A dispneia, na maioria das vezes, é inexistente ou discreta. Se esse sintoma é importante, temos que considerar tuberculose avançada, grande derrame pleural por várias causas ou outra doença pulmonar, como pneumocistose, em casos HIV positivos. A presença de candidose oral é comum nesses casos e auxilia no diagnóstico. A rouquidão que perdura por mais de um mês tem que ser investigada, e uma de suas causas, a tuberculose de laringe, se associa muito à tuberculose pulmonar. Uma radiografia de tórax, acompanhada de exames bacteriológicos, pode elucidar a causa e fazer com que o especialista se proteja para não se infectar enquanto examina o paciente. A história de contato relativamente recente com pessoas com tuberculose tem importância epidemio-

lógica significativa para a pesquisa da doença. O mais típico desse fato é o diagnóstico de tuberculose em uma criança permitir a descoberta de tuberculose em um adulto próximo, até então ignorada!

A imunodepressão é causa frequente de eclosão da tuberculose. Uma pessoa com tuberculose bacilífera infecta, em média, 10-15 pessoas ao ano, e 5-10% das pessoas anteriormente híginas adoecerão ao longo da vida. Entretanto, para as pessoas com HIV, a possibilidade de adoecer é de 5-10% a cada ano (13). Pacientes diabéticos, principalmente aqueles descompensados, têm uma maior possibilidade de contrair tuberculose. O etilismo está muito associado à tuberculose e é causa frequente do abandono do tratamento e do óbito. Todo o doente programado para receber tratamento imunossupressor obrigatoriamente deve ser submetido ao RX de tórax e ao teste tuberculínico ou ao *interferon-gamma release assay* que, se positivo, indica a necessidade de tratamento para a tuberculose latente (14-16).

A tuberculose no idoso apresenta características diferentes. A história de tuberculose no passado é predominante. O tempo para o diagnóstico é mais longo, pois não se dá a devida importância aos sintomas apresentados, e porque o médico considera menor a possibilidade de tuberculose. A associação com diabetes, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares é maior. A dispneia e o emagrecimento são mais prevalentes, os eventos adversos associados aos medicamentos antituberculose são mais intensos, o índice de cura é menor, e a mortalidade é significativa (17,18).

Os sintomas da tuberculose relatados acima servem também para avaliar o resultado do tratamento. Geralmente, no fim do primeiro mês de tratamento adequado, o paciente já apresenta uma atenuação dos sintomas. Completado o segundo mês, o doente já está praticamente assintomático e ganhando peso. Esse é o tempo de se solicitar uma nova radiografia de tórax para a avaliação, e o médico deve reforçar o aviso ao paciente que a cura da tuberculose não é sintoma dependente, mas sim tempo dependente e, se houver a suspensão da terapia, a doença voltará, com possibilidade de resistência ao tratamento. A persistência dos sintomas ou o não aumento do peso pode indicar erro de diagnóstico, associação com outra doença, como a neoplasia de pulmão, ou resistência aos medicamentos em uso.

REFERÊNCIAS

1. Tísica. Available from: [HTTP://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/tisica.htm](http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/tisica.htm)
2. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low and middle-income countries. *Bull World Health Organ.* 2002;80(3):217-27.
3. Coelho AGV, Zamarioli LA, Perandones CA, Cuntiere I, Waldman EA. Características da tuberculose pulmonar em área hiperendêmica – município de Santos (SP). *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):998-1007.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose, 2010. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manualderecomendacoestb.pdf>
5. Conde MB, Fiusa de Melo A, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR.III Brazilian Thoracic

- Association Guidelines on Tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-48.
6. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15.
 7. Façanha MC, Melo MA, Vasconcelos FF, Sousa JRP, Pinheiro AS, Porto IA, Parente JM. Treinamento da equipe de saúde e busca ativa na comunidade: estratégias para a detecção de casos de TB. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):449-454.
 8. Golub JE, Mohan CI, Comstock GW, Chaisson RE. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(11):1183-203.
 9. Lemos AC, Matos ED, Pedral-Sampaio DB, Netto EM. Risk of tuberculosis among household contacts in Salvador, Bahia. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(6):424-30.
 10. Larouzé B, Sanches AR, Espinola AB, Pires JD, Capone D, Gerhardt G, et al. Busca ativa sistemática de casos de tuberculose entre ingressos no sistema penitenciário: uma necessidade? *J Bras Pneumol.* 2008; 34(Suppl 1R):R6-R7.
 11. Morrone N. Diagnosis of tuberculosis in individuals with respiratory symptoms: commentary on the II Guidelines of the Brazilian Society of Pulmonology and Phthysiology and the Ministry of health. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):350-55.
 12. Sidiqqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(5):288-96.
 13. Prado TN, Caus AL, Marques M, Maciel EL, Golub JE, Miranda AE. Epidemiological profile of adult patients with tuberculosis and AIDS in the state of Espírito Santo, Brazil: Cross-referencing tuberculosis and AIDS databases. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):93-9.
 14. Lioté H. Tuberculosis, anti-TNF agents and other immunosuppressants: evolution of preventive strategies [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2008;25(10):1237-49.
 15. Morbidity and Mortality weekly Report. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010. June 25, 2010 / Vol. 59 / No. RR-5.
 16. Silva DR, Menegotto LFS, Gazzana MB, Dalcin PTR. Características clínicas e evolução de pacientes imunocomprometidos não HIV com diagnóstico intra-hospitalar de tuberculose. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4):475-84.
 17. Cantalice Filho JP, Sant'Anna CC, Bóia MN. Aspectos clínicos da tuberculose pulmonar em idosos atendidos em hospital universitário do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *J Bras Pneumol* 2007;33(6):699-706.
 18. Maciel EL, Golub JE, Peres RL, Hadad DJ, Fávero JL, Molino LP, et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(11):1403-10.

Artigo original

Manifestações Clínicas da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Geniturinária e do Sistema Nervoso Central

Clinical Manifestations of Tuberculosis in the Pleura, Lymph Nodes, Urogenital System, and Central Nervous System

Eduardo P. Bethlem¹

RESUMO

A tuberculose persiste como uma importante causa de morbidade e mortalidade mundial. Apesar de a forma pulmonar ser a apresentação mais importante e frequente, o acometimento extrapulmonar ocorre em aproximadamente 10-20% dos casos e em até 60% nos imunocomprometidos. Revisamos as principais manifestações clínicas dos mais importantes acometimentos extrapulmonares da tuberculose em nosso meio.

O comprometimento pleural, ganglionar e urogenital são os mais comuns em nosso meio, além da importância do comprometimento do sistema nervoso central. A tuberculose costuma manifestar-se clinicamente como enfermidade subaguda a crônica, com sinais sistêmicos clássicos de febre baixa vespertina, emagrecimento e astenia, além daqueles que são dependentes do órgão afetado.

Algumas dessas manifestações são revistas e descritas, lembrando, porém, que não existe quadro clínico patognomônico da enfermidade e que essa deve ser sempre lembrada no diagnóstico diferencial em nosso meio.

Descritores: Tuberculose pleural; Tuberculose ganglionar; Tuberculose urogenital; Tuberculose do sistema nervoso central.

ABSTRACT

Tuberculosis persists as a major cause of morbidity and mortality worldwide. Although the pulmonary form is more common and severe, the extrapulmonary form occurs in 10-20% of all cases and in up to 60% of cases in which the host is immunocompromised. This paper reviews the principal clinical manifestations of the most common types of extrapulmonary tuberculosis.

Extrapulmonary tuberculosis most often affects the pleura, lymph nodes, urogenital system, and central nervous system, the last being the most common. In most cases, extrapulmonary tuberculosis is a clinically subacute or chronic disease, with symptoms specific to the affected organ, as well as systemic signs, including a low fever, weight loss, and asthenia.

Although some of these manifestations have been described, there is no pathognomonic clinical profile of the disease, which should always be included in the differential diagnosis.

Keywords: Tuberculosis, pleural; Tuberculosis, lymph node; Tuberculosis, urogenital; Tuberculosis, central nervous system.

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Eduardo Pamplona Bethlem. Rua das Laranjeiras, 285, apto 403, Laranjeiras. CEP: 22240-004, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Fax: 55 21 2538-1594. E-mail: epbethlem@uol.com.br.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma importante causa de morbidade e mortalidade. Ocorrem, aproximadamente, de 8-10 milhões de casos novos ao ano e de 2-3 milhões de mortes por ano, constituindo-se um verdadeiro escândalo, dando veracidade à frase de Styblo: "A tuberculose é um escândalo, um paradoxo e um dilema". Conhecemos praticamente tudo a respeito dessa enfermidade há mais de um século: seu agente etiológico, sua patogenia e suas manifestações clínicas; temos métodos de diagnóstico bons e baratos; sabemos tratá-la e temos fármacos extremamente efetivos. Porém, ainda temos essas vergonhosas taxas, caracterizando um verdadeiro paradoxo. Constitui também um dilema, pois, seguramente, não a erradicaremos nem a controlaremos se priorizarmos somente investimentos em novos métodos diagnósticos ou em novas drogas, esquecendo-nos de importantes e necessárias ações sociais.

O *Mycobacterium tuberculosis* tem o pulmão como porta de entrada, sendo esse o órgão mais acometido, e pode se disseminar, quer por contiguidade (pleural), quer por disseminação linfática (linfonodal) ou hematogênica (ambas as anteriores e todas as outras), gerando o comprometimento de diversos órgãos da economia. A tuberculose disseminada é caracterizada pelo acometimento em mais de dois sítios e, geralmente, reflete menor imunidade e maior gravidade. A tuberculose extrapulmonar contribui com cerca de 10-20% dos casos, podendo atingir cifras bem maiores, de até 60%, naqueles com imunodeficiência acentuada, como, por exemplo, na coinfeção tuberculose/HIV (1,2). Os três acometimentos extrapulmonares mais frequentes em nosso meio são o pleural, o linfonodal e o urogenital, além da importância do acometimento do sistema nervoso central (SNC). Essas manifestações não desempenham um papel importante na disseminação da enfermidade e, geralmente, são negativas à baciloscopia. Seu diagnóstico, em regra, depende de abordagem cirúrgica com cultivo tecidual ou de outro material biológico.

A manifestação clínica dependerá do local comprometido. No entanto, a tuberculose é de apresentação subaguda a crônica, podendo causar os mais diversos sinais e sintomas, o que permite afirmar que não existe sinal ou sintoma específico de tuberculose em quaisquer de suas localizações. Nenhum aspecto radiológico também é patognomônico de tuberculose. Destarte, a tuberculose deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial de qualquer quadro clínico, especialmente em países de alta prevalência, como o Brasil.

TUBERCULOSE PLEURAL

NA tuberculose pleural é a mais frequente manifestação de tuberculose extrapulmonar. Sua patogenia engloba a ruptura de um pequeno foco caseoso sub-

pleural, não detectável ao exame radiológico, e/ou a abordagem dos folhetos pleurais por disseminação hematogênica, ocasionando uma reação de linfócitos T, com liberação de diferentes linfocinas, facilitando o acúmulo de líquido no espaço pleural e a formação de granulomas (3-6). Raramente uma ruptura de cavitação pulmonar no espaço pleural gera empiema ou piopneumotórax tuberculoso (7).

Apesar de a tuberculose ser uma enfermidade subaguda a crônica, com sintomatologia sistêmica de astenia, emagrecimento, sudorese noturna e febre baixa, geralmente vespertina, o derrame pleural tuberculoso (DPT) pode se apresentar com sintomatologia aguda de febre, dor torácica, tosse predominantemente seca e diferentes graus de dispneia, sempre na dependência do volume do derrame pleural e do tempo de instalação do mesmo, sendo diretamente proporcional ao volume e inversamente proporcional ao tempo de instalação (8). O DPT predomina em adultos jovens (20-40 anos). Entretanto, pode comprometer qualquer faixa etária e, à medida que se evidencia uma melhora epidemiológica das taxas de prevalência e de incidência da enfermidade, o DPT tende a se exteriorizar nos pacientes mais idosos. Valdés et al. encontraram 62,2% de pacientes menores que 35 anos com DPT (9).

O exame clínico pode revelar a clássica síndrome de derrame pleural; porém, o abaulamento torácico à ectoscopia é improvável, pois os DPT não costumam ter grande volume (10).

O teste tuberculínico (TT) contribui para a suspeita clínica, porém pode ser negativo em até um terço dos pacientes, especialmente naqueles com imunodepressão acentuada pela coinfeção tuberculose/HIV (9).

O estudo radiológico do tórax evidencia a presença de derrame pleural, geralmente unilateral, de pequena a moderada intensidade e que raramente ocupa mais de dois terços do espaço pleural. Lesão parenquimatosa concomitante visível pode estar presente em 20-50% dos pacientes (9,11). O estudo por TC de tórax comprova esse fato de maneira mais elegante, além de poder evidenciar possíveis linfonodomegalias mediastínicas.

O empiema tuberculoso (ET) tende a se manifestar de maneira algo diferente, podendo o enfermo até mesmo apresentar-se toxêmico. A radiografia torácica geralmente evidencia piopneumotórax por ruptura de cavidade parenquimatosa no espaço pleural. Mais raramente, o ET pode ser resultante da evolução do DPT, exteriorizando-se radiologicamente como DPT de maior volume ou mesmo com sinais radiológicos de septação pleural. Verdadeiros abaulamentos e massas torácicas, algumas até com evidência de drenagem purulenta (empiema necessitatis), podem ser observados (2).

A confirmação diagnóstica do DPT depende do estudo do líquido e dos folhetos pleurais por diferentes atitudes diagnósticas. Em áreas de grande preva-

lência de tuberculose, como o Brasil, qualquer caso de derrame pleural deve ter a etiologia tuberculosa considerada.

TUBERCULOSE GANGLIONAR

A tuberculose ganglionar pode ser dividida em periférica, mediastinal e intra-abdominal. É a segunda manifestação extrapulmonar mais frequente em nosso meio, apesar de ser considerada como a mais importante em outros locais (12,13). A tuberculose ganglionar, em países com alta prevalência de tuberculose, é quase sempre ocasionada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto, em locais de menor prevalência, outras micobactérias não tuberculosas podem estar envolvidas (2). No Brasil, a tuberculose ganglionar é predominantemente ocasionada pelo *M. tuberculosis*; porém, culturas com a identificação da espécie devem ser realizadas (14).

A tuberculose ganglionar periférica se manifesta geralmente de maneira crônica, com sintomatologia de febre moderada, inapetência, adinamia e emagrecimento. Acomete preferencialmente a cadeia ganglionar cervical, predominantemente de maneira unilateral, podendo acometer também as cadeias supraclaviculares, axilares e outras (1,14). É uma manifestação frequente nos pacientes com HIV, atingindo taxas de até 60% (1). O tempo de adoecimento varia em torno de três meses, sendo a queixa principal o aparecimento de gânglios aumentados e febre (14). Esses gânglios são inicialmente duros e tendem a se aglomerar, formando verdadeiras massas. Na evolução do processo, os gânglios podem amolecer em decorrência de necrose central e até mesmo drenarem para o meio externo, formando a escrófula. O acometimento pulmonar concomitante não é a regra, sendo mais frequente nos pacientes HIV positivos. A faixa etária de maior frequência é de 20-40 anos (1,14). A reatividade ao TT geralmente está presente, com exceção naqueles pacientes com impedimento local ou sistêmico.

A tuberculose ganglionar mediastinal geralmente é a exteriorização de tuberculose primária, ocorrendo predominantemente na infância naqueles locais com alta prevalência da enfermidade. Entretanto, pode se manifestar no adulto jovem em locais de menor prevalência e naqueles pacientes coinfectados com tuberculose/HIV. Refletem a disseminação linfática do complexo primário de Ranke. Sintomas gerais, como febre, perda ponderal, fadiga e sudorese noturna, podem ser encontrados, associados ou não a tosse e disfagia. Naqueles pacientes coinfectados com o HIV, a evidência de tuberculose pulmonar concomitante é mais frequente (1).

A tuberculose ganglionar intra-abdominal, quando presente, geralmente afeta os gânglios periportais, peripancreáticos e mesentéricos, podendo ocasionar icterícia, hipertensão portal e até mesmo hipertensão renovascular por compressão das artérias renais (1). O

desaparecimento da tuberculose bovina reduziu em muito a tuberculose ganglionar mesentérica (14).

TUBERCULOSE GENITURINÁRIA

A disseminação linfo-hematogênica da primo-infecção tuberculosa pode acometer o trato geniturinário. Entretanto, a tuberculose geniturinária é raramente encontrada em crianças e costuma desenvolver-se após 5-20 anos, por provável reativação endógena. Inicia-se na cortical renal, podendo gerar destruição parenquimatosa com cavitação e disseminação pelo sistema condutor (ureter, bexiga e uretra), podendo contaminar o aparelho genital, especialmente no homem (14).

O quadro clínico é de enfermidade crônica, tendo a disúria e a hematúria macroscópica sem dor como sintomas frequentes. A cólica renal pode surgir em torno de 10% dos casos (1,2). A hematúria microscópica com piúria asséptica em urina com pH ácido é descrito como uma apresentação sugestiva (14).

A urografia excretora pode evidenciar cavitações, distorções do sistema pielocalicial, retração parenquimatosa, calcificações renais, hidronefrose e exclusão funcional renal. O ureter pode apresentar rigidez e diferentes graus de estenose. A bexiga pode ser hipotônica, apresentar pinçamentos, retrações e diminuições volumétricas (14). A associação de alterações do trato renal com as vias urinárias inferiores é altamente sugestivo do diagnóstico (1). A TC evidencia essas alterações de maneira mais nítida. A reatividade ao TT é frequentemente positiva.

A tuberculose genital masculina também ocorre, preferencialmente, em adultos jovens. Testículo e epidídimo com manifestações flogísticas e linfonodos regionais satélites são as apresentações mais encontradas. Geralmente é unilateral. O envolvimento prostático é semelhante ao prostatismo crônico (14).

A tuberculose genital feminina geralmente é diagnosticada na investigação de esterilidade. Raramente ocorre manifestação clínica e essa, quando presente, é semelhante às anexites e metroanexites. Trompas (inclusive com estenose tubária) e endométrio são os locais mais acometidos, não sendo frequente o envolvimento do miométrio, ovários e colo uterino. A negatividade ao TT na paciente sem imunodepressão torna o diagnóstico pouco provável (14).

TUBERCULOSE DO SNC

O acometimento do SNC pela tuberculose é uma importante manifestação da tuberculose extrapulmonar. Sua incidência é proporcional à prevalência da enfermidade em geral, sendo nos países com maior prevalência uma enfermidade dos jovens, especialmente crianças. Estima-se uma incidência em torno de 10% de todos os pacientes com tuberculose (15). No Brasil, devido à vacinação com BCG de praticamente todas as crianças ao nascer, a incidência de meningoencefalite

tuberculosa é baixa, representando aproximadamente 1% das formas extrapulmonares. Pode acometer qualquer faixa etária, especialmente nos pacientes HIV positivos, mas o faz, preferencialmente, em crianças menores de 6 anos de idade.

Sua patogenia é decorrente da disseminação hematogênica de processo primário pulmonar, gerando pequenos focos granulomatosos na superfície do encéfalo (nódulos de Rich), mais comumente nas meninges e, raramente, na medula espinhal. Após um período de latência variável, esses focos rompem no espaço meníngeo e provocam infecção generalizada (10). A patogenia de lesões intracerebrais respeita o mesmo mecanismo. A menor imunidade facilita a eclosão da enfermidade (15). A inflamação da leptomeninge por exsudato intenso, com edema cerebral, predominante na base do cérebro, pode levar a hipertensão cerebral e hidrocefalia. Pode haver envolvimento do III, VI e VII pares de nervos cranianos, além de quiasma óptico (14).

A meningoencefalite tuberculosa evolui insidiosamente por várias semanas, dificultando a precisão de seu início. Apresentações agudas são raras. Inicialmente, o paciente apresenta sinais inespecíficos, como cefaleia, irritabilidade, alterações do humor, indiferença progressiva, inapetência e apatia, podendo variar de um estado a outro. Pode ainda ocorrer febre baixa, geralmente vespertina, e emagrecimento. A rigidez de nuca é relatada em aproximadamente 25% dos pacientes, e o meningismo ocorre em frequência maior. Em crianças pequenas, o abaulamento da fontanela pode ser observado e é geralmente associado

à irritabilidade (15). Com a evolução do quadro, pode surgir sintomatologia neurológica mais importante, como crises convulsivas, rigidez de nuca, sinal de Kernig, sinal de Brudzinski, sinais focais e acometimento de pares cranianos, principalmente os pares III, VI e VII. Mantida a evolução, instala-se o coma (10). A apresentação clínica é dividida em três estágios: estágio I, com síndrome meníngea com nível de consciência normal e sem sinais focais ou hidrocefalia; estágio II, com síndrome meníngea com alteração de conduta e sinais focais neurológicos (paresia de pares cranianos ou hemiparesia); e estágio III, com convulsões, estupor ou coma com déficit neurológico manifesto (1).

A tuberculose do SNC era tradicionalmente classificada como meningite a liquor claro, podendo esse ser xantomatoso, quando muito proteico, e raramente é purulento. A reatividade ao TT, quando presente, ajuda na composição diagnóstica. A TC e a ressonância magnética do crânio quase que invariavelmente mostram alterações, especialmente a partir do estágio II. Exsudatos meníngeos na base do crânio e dilatação ventricular são achados frequentes. Tuberculomas geralmente são lesões nodulares com centro necrótico e halo captante de contraste. Alterações sugestivas de infarto também podem ser encontradas no decurso da enfermidade (10,14,15).

A suspeição clínica deve sempre estar presente, e todo esforço para a composição diagnóstica deve ser feito o mais precocemente possível, pois o melhor prognóstico está diretamente relacionado à iniciação terapêutica em fases mais precoces da enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. Fanlo P Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar/ Extrapulmonary tuberculosis. An. Sist. Sanit. Navar. 2007 Vol. 30, Suplemento 2, 143-162.
2. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 120, October 2004, pp 316-353.
3. Stead WW, Eichenholz A, Staus H-K. Operative and pathologic findings in twenty four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. Am Rev Respir Dis 1955; 71:473-502.
4. Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. Pleural Diseases. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995.
5. Leckie WJH, Tothill P. Albumin turnover in pleural effusions. Clin Sci 1965; 29:339-352.
6. Ferrer J. Pleural tuberculosis. SERIES 'THE PLEURA' Edited by H. Hamm and R.W. Light Number 4 in this Series. Eur Respir J 1997; 10:942-947.
7. Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. Semin Respir Med 1999; 14:82-87.
8. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK; Sahn SA. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. Chest 2007;131:880-889.
9. Valdes L, Aivarez S, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158:2017-2021.
10. Capone D, Mogami R, Skinner LF, Rosemberg S. Tuberculose Extrapulmonar. In: Doenças Pulmonares Tarantino AB. Ed. Guanabara Koogan, 5ª edição 2002, pag 324-336.
11. Hulnick D, Naidich D, McCauley D. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. Radiology 1983; 149:759-765.
12. Rieder HL, Snider de JR, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis lymphadenitis in the United States. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 347.
13. Narang P, Narang R, Narang R, Mendiratta DK, Sharma SM, Tyagi NK. Prevalence of tuberculous lymphadenitis in children in Wardha district, Maharashtra State, India. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 188-194.
14. Ribeiro SN, Gehardt Filho G, Lapa e Silva JR, Fonseca L, e col.. In: Pneumologia Newton Bethlem. Ed.: Atheneu, 4ª edição 1995, pag 379-448.
15. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. Postgrad Med J 1999;75:133-140.

Artigo original

Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Tuberculosis in Special Settings: HIV, Diabetes Mellitus, and Renal Failure

Marcia Seiscento¹

RESUMO

A apresentação e o tratamento da tuberculose em imunossuprimidos (infecção pelo HIV, diabetes e insuficiência renal) são considerados como situações especiais porque ocorrem formas atípicas da tuberculose, com semelhanças com outras patologias pulmonares. Essas situações se relacionam com alta morbidade e mortalidade. Em infectados pelo HIV, se observa, na fase inicial da infecção ou em pacientes com contagem de CD4 elevada, formas pulmonares e clássicas da tuberculose. Entretanto, com níveis de CD4 abaixo de 500 células/mm³, são comuns as formas extrapulmonares e disseminadas da tuberculose.

Em diabéticos, são frequentes as formas atípicas da tuberculose pulmonar, com envolvimento dos lobos inferiores associado a cavidades. A conversão da cultura de escarro pode ser mais prolongada do que nos não diabéticos. Em relação aos pacientes com insuficiência renal crônica, a incidência da tuberculose é superior à da população em geral, principalmente em dialíticos e transplantados. A insuficiência renal também pode ser induzida por drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. Entre essas drogas, a mais importante é a rifampicina, que pode induzir nefrite intersticial. O tratamento da tuberculose em situações especiais requer seu monitoramento devido aos efeitos colaterais das drogas antituberculose.

Descritores: Tuberculose; Diabetes mellitus; HIV; Insuficiência renal.

ABSTRACT

The presentation and treatment of tuberculosis in immunocompromised patients (those with HIV infection, diabetes mellitus, or renal failure) are considered special settings because of the high frequency of atypical symptoms that mimic those seen in other lung diseases. These situations are associated with high morbidity and mortality. In HIV-infected individuals in the initial phase of infection or with high CD4 counts, the classical forms of pulmonary tuberculosis are common. However, in individuals with CD4 counts below 500 cells/mm³, extrapulmonary and disseminated tuberculosis are also common.

In diabetes patients, it is common to see atypical forms of pulmonary tuberculosis, including lower lobe involvement with cavitations, and the time to negative sputum culture may be more prolonged than in patients without diabetes. In patients with chronic renal failure, especially in those undergoing dialysis or transplant, the incidence of tuberculosis is higher than it is in the general population. In addition, kidney injury can be caused by the use of antituberculosis drugs, especially rifampin, which can induce interstitial nephritis. Therefore, the treatment of tuberculosis in these special settings should include monitoring for the side effects of antituberculosis drugs.

Keywords: Tuberculosis; Diabetes mellitus; HIV; Renal insufficiency.

1. Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marcia Seiscento. Rua Borges Lagoa, 564, cj 124. CEP: 04038-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel/fax: 55 11 5571-8419. E-mail: 600@uol.com.br.

COINFEÇÃO TUBERCULOSE/HIV

A coinfeção tuberculose/HIV alterou as perspectivas de controle da tuberculose no mundo, levando a um aumento na incidência da tuberculose e em sua morbidade e mortalidade. O risco de adoecimento por tuberculose é 20-37 vezes maior em infectados pelo HIV, destacando-se como uma das principais causas de morte entre esses. A tuberculose é responsável por mais de um quarto das mortes entre pessoas que vivem com o HIV, e a doença é um dos critérios de definição de AIDS. Destaca-se que, relativamente, mais mulheres apresentam a coinfeção tuberculose/HIV em países onde a taxa de infecção pelo HIV é maior que 1%.

As medidas propostas para o controle dessa epidemia incluem, principalmente, o diagnóstico precoce e a profilaxia da tuberculose, assim como a terapia antirretroviral para infectados pelo HIV (1). Estudos de meta-análise demonstraram que, em infectados pelo HIV, a profilaxia da tuberculose utilizando isoniazida reduz em 33% o risco de adoecimento em pacientes com resultados positivos ou negativos do teste tuberculínico. Entretanto, entre os que apresentam teste tuberculínico positivo, essa redução é mais considerável (64%). É importante destacar que a adesão aos programas de prevenção ainda são baixas em todo o mundo, e que é fundamental excluir a doença em atividade antes da indicação de quimioprofilaxia. O risco de seleção de bacilos resistentes parece não apresentar impacto em programas que incentivam a quimioprofilaxia (2).

Medidas de prevenção da transmissão da tuberculose devem ser incentivadas no ambiente domiciliar e nos serviços de saúde. Entre as medidas preventivas, são consideradas fundamentais aquelas administrativas, tais como a triagem dos casos, a separação de casos infectantes, a investigação dos pacientes com tosse e a redução do tempo de internação dos pacientes infectados pelo HIV. Os cuidados ambientais de ventilação e o uso de máscaras em pacientes bacilíferos são medidas simples e necessárias em ambientes de tratamento de saúde. Apesar de a utilização da terapia antirretroviral estar associada à redução dos casos de tuberculose, o risco de adoecimento ainda é elevado em relação à população não infectada pelo HIV.

A apresentação clínica da tuberculose na coinfeção tuberculose/HIV varia de acordo com o grau de supressão imunológica. Em fases iniciais da infecção pelo HIV ou em pacientes com contagem de CD4 elevada não ocorrem diferenças nas formas de apresentação clássicas da tuberculose, enquanto as formas extrapulmonares e disseminadas se relacionam mais com níveis de CD4 abaixo de 500 células/mm³.

O diagnóstico de tuberculose em pacientes infectados com o vírus HIV requer a avaliação dos sintomas, exames de imagem, pesquisa e cultura do bacilo no escarro/lavado broncoalveolar e análise histológica. Exames de imagens são fundamentais para o diagnóstico precoce da doença. A radiografia de tórax pode não

demonstrar alterações parenquimatosas ou linfonodais nas fases iniciais da doença. No entanto, a TC permite o reconhecimento de padrões tomográficos sugestivos da doença, como a distribuição randômica dos micronódulos na forma miliar, nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, aspecto de árvore em brotamento e linfonodos com baixa atenuação central com aumento da atenuação perinodal (correspondendo a focos de necrose caseosa central e hipervascularização periférica). A suspeita clínica e epidemiológica permite associar esses achados de imagem a evidências da tuberculose enquanto se aguarda a confirmação da presença de *Mycobacterium tuberculosis* (3,4).

A análise histológica tem um papel importante no diagnóstico da tuberculose em coinfectados por tuberculose/HIV em decorrência de outras causas de infecções e neoplasias, frequentes nesse grupo de pacientes. A presença de processo crônico granulomatoso em qualquer órgão pode sugerir a infecção por micobactérias ou fungos. No entanto, apenas a cultura desse material pode identificar *M. tuberculosis*. A acentuada imunossupressão pode ocasionar a formação incompleta do granuloma com ausência de necrose caseosa. Observam-se, em alguns casos, apenas esboços de granulomas e bacilos disseminados. A cultura de tecido de qualquer órgão é obrigatória para a adequada identificação da espécie da micobactéria.

O rendimento da baciloscopia direta de escarro pode ser inferior à apresentada por pacientes não infectados pelo HIV, principalmente em pacientes imunossuprimidos, nos quais a presença de cavidades pulmonares pode ser menos observada. Preconiza-se a realização de cultura e a identificação da micobactéria em pacientes infectados pelo HIV com o objetivo de aumentar a chance de confirmação do diagnóstico e a realização de testes de sensibilidade às drogas.

DIABETES MELLITUS

A diabetes não controlada está associada a inúmeras complicações, como doenças vasculares, neuropatias e aumento da susceptibilidade a infecções. A hiperglicemia e a diminuição da insulina interferem com a resposta imunológica, agindo diretamente na função celular dos macrófagos e dos linfócitos e alterando a função quimiotática, a fagocitose e a apresentação de antígenos (5).

O aumento do número de pessoas com diabetes em todo o mundo, com 171 milhões de casos em 2000 e estimativas de 440 milhões em 2030, acrescenta mais um fator para dificultar o controle da tuberculose. Observa-se, ainda, que três quartos dos pacientes com diabetes vivem em países de baixa renda, onde a tuberculose e a infecção pelo HIV representam uma das cinco principais causas de óbito. Inúmeros estudos de caso-controle demonstram que o risco de um paciente diabético desenvolver tuberculose varia de 2,44 a 8,33, comparado com um paciente não diabético.

Em relação à gravidade da diabetes, pacientes insulino-dependentes apresentam um maior risco de apresentar tuberculose. Embora ainda sem explicação, foi observado que pacientes diabéticos desenvolvem mais frequentemente resistência a drogas no tratamento da tuberculose (6).

A apresentação clínica é semelhante à apresentação da tuberculose, porém com difícil controle da diabetes. A radiologia pode apresentar alterações consideradas típicas (predominância nos lobos superiores) até apresentações atípicas (predominância de acometimento dos lobos inferiores, geralmente associado a cavidades). As apresentações atípicas geram semelhanças com outras patologias pulmonares, o que causa o atraso e o difícil reconhecimento do diagnóstico de tuberculose (7,8).

Considerando-se que as cavidades são mais frequentes nesses pacientes, o que representa, portanto, uma maior carga bacilar, a conversão da cultura pode ser mais demorada. Essa demora na conversão aumenta o risco de recidivas, principalmente em tratamentos de seis meses de duração. A associação diabetes/tuberculose aumenta o risco de óbito nesses pacientes quando comparados àqueles sem diabetes.

INSUFICIÊNCIA RENAL

A tuberculose apresenta-se na doença renal diretamente, através da infecção renal ou da infecção do trato urinário, e, secundariamente, com a deposição de tecido amiloide. Além disso, pode ocorrer nefrotoxicidade causada pelas drogas antituberculose e síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético devido ao envolvimento miliar da doença.

A manifestação clínica da tuberculose renal é insidiosa e raramente está associada à hipertensão e à insuficiência renal. A piúria e a hematúria estão presentes em 90% dos casos. A proteinúria é rara, e a concentração da creatinina geralmente é normal. A obstrução ureteral devido à fibrose pode levar a perda da função renal.

O diagnóstico pode ser sugerido pelos sintomas, exames de urina e teste tuberculínico. A confirmação requer a demonstração de bacilos na urina, embora a coloração desses bacilos pelo método de Ziehl-Neelsen não seja específica para *M. tuberculosis*. O trato urinário pode conter outras micobactérias saprófitas, principalmente as não tuberculosas. Apenas a cultura de urina ou de tecido pode ser considerada o padrão ouro de diagnóstico de tuberculose renal. A TC de abdome pode sugerir alguns sinais de atividade da doença, tais como cavidades renais, bexiga contraída, dilatação do sistema pielocalicial e estreitamento ureteral. A biópsia renal é utilizada em casos raros, sendo mais

frequente na bexiga. Biópsias de testículo, próstata e epidídimo podem revelar a tuberculose em casos assintomáticos. As manifestações clínicas da tuberculose renal são comumente unilaterais. O acometimento bilateral é considerado uma causa incomum de insuficiência renal crônica.

A amiloidose secundária pode ser suspeitada em pacientes com tuberculose que apresentam proteinúria. O diagnóstico é estabelecido com a demonstração de tecido amiloide na biópsia renal.

A incidência de tuberculose em pacientes com insuficiência renal crônica é superior à da população em geral, principalmente em dialíticos e transplantados. Pacientes submetidos a transplante renal, especialmente pelo uso de drogas imunossupressoras, são mais suscetíveis a infecções por *M. tuberculosis* tanto por reativação quanto por infecção primária (9). O atraso no diagnóstico pode ocorrer por manifestação atípica da tuberculose. O teste tuberculínico pode ser negativo devido à imunossupressão. A quimioprofilaxia diminui o risco de doença após o transplante. A utilização de isoniazida por um mínimo de 6 meses está indicada em pacientes candidatos a transplante que tenham história de contato com pacientes com tuberculose ou com teste tuberculínico com reação maior que 5 mm (10).

A insuficiência renal também pode ser induzida por drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. A mais importante dessas é a rifampicina, que pode induzir lesão tubular e intersticial e, mais raramente, glomerulonefrite. Os pacientes afetados geralmente se apresentam com insuficiência renal aguda e nefrite intersticial (biópsia renal). A função tubular também é anormal, levando, em alguns casos, a glicosúria, hiperuricosúria e poliúria devido à diabetes insipidus nefrogênica (11).

O etambutol e a pirazinamida não são drogas nefrotóxicas, mas esses agentes podem causar uma diminuição seletiva na excreção de ácido úrico ou sua maior reabsorção. A hiperuricemia pode ser observada em 40-50% desses pacientes em tratamento de tuberculose. A gota pode ocorrer, mas não há risco de nefropatia aguda por ácido úrico, uma vez que a excreção de ácido úrico não é aumentada.

Há relatos de casos e estudos retrospectivos que sugerem que a tuberculose em si, independentemente da terapia medicamentosa, pode causar nefrite intersticial, com histologia revelando nefrite túbulo-intersticial crônica e granulomas caseosos. O sucesso do tratamento com agentes antituberculose tem sido associado com a estabilidade ou mesmo com a melhora da função renal.

REFERÊNCIAS

1. WHO Library Cataloguing- Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings. WHO/HTM/TB/2010.8.
2. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev, 2010 Jan 20;(1):CD000171. Review.

3. Zhang YZ, Li HJ, Cheng JL, Wu H, Bao DY. Computed tomographic demonstrations of HIV seropositive pulmonary tuberculosis and their relationship with CD4+ T-lymphocyte count. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):693-98.
4. Seiscento M. Bombarda S, Sales RKB. Imagem em Tuberculose Pulmonar in *Pneumologia- Atualização e Reciclagem Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia ; organizadores Mauro Gomes, Sonia Maria Farezin- 7ed São Paulo – Roca, 2007. 172p*
5. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9(12):737-46.
6. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung*. 2011; 28(3):187-90.
7. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5: 455-61.
8. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1738-40.
9. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, Morgado L, Rels MD, da Costa AC, Araújo M, Rodrigues ME, de Carvalho Dde B.. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004; 36(4): 905-906.
10. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15;90 (7):695-04.
11. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(6):579-81.

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 negatização, 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, Afiune 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.

Artigo original

Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Renal e de Sistema Nervoso Central

Diagnostic Approach to Tuberculosis in the Pleura, Lymph Nodes, Kidneys, and Central Nervous System

Cyro T. da Silva Junior¹

RESUMO

O objetivo do presente artigo foi relatar a abordagem diagnóstica da tuberculose pleural, ganglionar, renal e do sistema nervoso central.

A forma mais frequente entre essas formas de tuberculose no Brasil é a tuberculose pleural, cujo diagnóstico na prática clínica baseia-se no exame histopatológico, com uma alternativa relatada nos últimos anos: a dosagem da enzima adenosina desaminase.

A maioria dos achados laboratoriais encontrados implica na condição paucibacilar dessas formas extrapulmonares.

Descritores: Tuberculose pleural; Tuberculose ganglionar; Tuberculose renal; Tuberculose do sistema nervoso central; Adenosina desaminase.

ABSTRACT

The objective of this study was to report the diagnostic approach to tuberculosis of the pleura, lymph nodes, kidneys, and central nervous system.

In Brazil, the most common extrapulmonary form of tuberculosis is that affecting the pleura. In clinical practice, pleural tuberculosis is typically diagnosed on the basis of the histopathological examination. However, in recent years, the determination of adenosine deaminase levels has been used as an alternative.

Most laboratory findings indicate that these extrapulmonary forms are paucibacillary.

Keywords: Tuberculosis, pleural; Tuberculosis, lymph node; Tuberculosis, renal; Tuberculosis, central nervous system; Adenosine deaminase.

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil. Suporte Financeiro: Este estudo recebeu suporte financeiro da Fundação Aloysio de Paula (FUNDAP).

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição, 13/210, Centro. CEP: 24020-080, Niterói, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2717-9485. E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br.

INTRODUÇÃO

O derrame pleural é uma síndrome que pode acompanhar diversas doenças, quer aquelas primárias da pleura, quer aquelas secundárias a lesões do parênquima pulmonar ou a enfermidades sistêmicas (1).

A síndrome do derrame pleural, apesar de todos os avanços tecnológicos ocorridos nos últimos anos, ainda causa dificuldades para o diagnóstico da causa básica, principalmente em serviços de saúde não especializados no diagnóstico de doenças torácicas. A literatura mundial relata que, atualmente, mesmo sendo o paciente exaustivamente investigado, a causa fica sem ser estabelecida em 11-20% dos casos (1).

Para o diagnóstico da causa do derrame pleural, podem ser necessários certos procedimentos, como toracocentese, biópsia pleural fechada com agulha, toracoscopia e toracotomia (1). Os materiais para exames oriundos desses procedimentos são o líquido pleural, fragmentos de pleura parietal e/ou visceral, assim como do parênquima pulmonar (1).

No Brasil, o derrame pleural representa a manifestação mais frequente de tuberculose extrapulmonar (2). O derrame pleural por tuberculose ocorre em aproximadamente 30% dos casos de tuberculose (1-6).

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PLEURAL

Os exames convencionais para o diagnóstico de tuberculose pleural nos materiais obtidos pelos procedimentos citados incluem, tradicionalmente, a pesquisa de BAAR, a cultura de micobactérias e o exame histopatológico pleural (1).

Na prática clínica, a pesquisa de BAAR possui baixa sensibilidade. No líquido pleural, são necessários 10.000 bacilos/ml de material para que a coloração por Ziehl-Neelsen possa diagnosticar uma baciloscopia no líquido pleural como positiva (4-7). Diversos trabalhos na literatura relatam que a sensibilidade desse exame é menor que 10%; porém, em casos de coinfeção pelo HIV, o alcance da baciloscopia pode chegar a 20% dos casos (3-7).

A cultura de micobactérias no líquido pleural em meio sólido (Löwenstein-Jensen) demanda uma espera de até 60 dias para uma análise efetiva. Necessita de 10-100 bacilos viáveis/ml de líquido pleural, e sua sensibilidade pode variar de 12-70% nas diversas séries de casos pesquisadas, sendo que, na maioria delas, essa foi menor do que 30% (3-7). O cultivo de micobactérias em meio líquido por sistemas automatizados ainda está pouco difundido no Brasil. Entretanto, cabe lembrar que a média de tempo para a liberação dos resultados é de 18 dias (3-7).

A técnica PCR é ainda muito dispendiosa, mas proporciona resultados rápidos. Tem como base a amplificação de fragmentos de DNA micobacteriano e não requer imunidade intacta para aumentar seus parâmetros diagnósticos. São necessários menos de 10 bacilos viáveis/ml de líquido pleural para o diagnóstico. Em

diversas séries pesquisadas, sua sensibilidade variou de 20-90%, com uma especificidade de 78-100% para diversas sequências de DNA sendo amplificadas (3-7). Cabe ressaltar que a presença de bacilos inviáveis e a contaminação são causas de exames falso-positivos (3-7).

O IFN- γ é um marcador sensível, mas ainda não é utilizado na rotina clínica. Nas diversas séries de casos pesquisadas, a sensibilidade variou de 78-100% com uma especificidade de 95-100% (4-9). Uma comparação entre diferentes séries não é possível porque os métodos de dosagem são diferentes, juntamente com valores diversos de limites de referência no líquido pleural (4-9).

Na prática clínica, o diagnóstico de tuberculose pleural baseia-se no exame histopatológico, geralmente obtido por biópsia fechada de pleura parietal com agulha (1). Nas diversas séries de casos pesquisadas, a copositividade desse exame ficou entre 50% e 97% dos casos com presença de granulomas no infiltrado inflamatório, necrose caseosa ou presença de BAAR (3-7). Quando a cultura para micobactérias é realizada nos fragmentos pleurais oriundos de biópsia pleural, a copositividade do exame fica entre 39% e 80% dos casos (3-7). Aceita-se a presença de granulomas pleurais como diagnóstico de tuberculose na ausência de imunossupressão ou na ausência de doença pulmonar sugestiva de sarcoidose, artrite reumatoide, nocardiose ou doença por fungos (4-6).

Nos últimos anos, a dosagem da enzima adenosina desaminase (ADA) vem sendo uma alternativa para o diagnóstico de tuberculose pleural (1,2,4,8-11). ADA é uma denominação genérica dada a um grupo de enzimas com pesos moleculares distintos, que possuem uma função química semelhante no metabolismo das purinas. Essa enzima é localizada principalmente no citoplasma celular (citosol) e na superfície celular (12). Nessa última localização, a ADA tem sido detectada na superfície de células hematopoiéticas e possui uma função estimuladora de linfócitos, independente de sua função catalítica (12).

Duas diferentes isoenzimas da ADA, designadas como ADA1 e ADA2, foram encontradas em mamíferos e em vertebrados inferiores. No homem, quase toda atividade da ADA é atribuída à ADA1.

O Brasil possui trabalhos pioneiros sobre o diagnóstico de tuberculose pleural com a dosagem de ADA no líquido pleural. Conclusões das diversas pesquisas mostram que níveis de atividade de ADA total \geq 40 UI/L, dosada no líquido pleural pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti e manipulado artesanalmente *in house*, são significativos. Ainda não existe um kit com validade clínica e laboratorial disponível comercialmente no Brasil para a dosagem de ADA no líquido pleural. Aceita-se o diagnóstico de tuberculose pleural com uma sensibilidade $>$ 80% e uma especificidade $>$ 90%, somente com o procedimento de toracocentese,

após a avaliação do quadro clínico, de imagens e da citologia do líquido pleural (1,2,4,8,11).

Outros exames para o diagnóstico de tuberculose pleural relatados na literatura e menos utilizados em nossa prática clínica são a pesquisa de BAAR e cultura para *M. tuberculosis* no escarro induzido (3), e nested PCR, que tem utilidade potencial para o diagnóstico, mas ainda sem validade para o uso clínico (4)

DIAGNÓSTICO DE OUTRAS APRESENTAÇÕES DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

As manifestações de tuberculose extrapulmonar podem ocorrer em pacientes imunocompetentes (entre 10% e 15% dos casos) e, na maioria dos casos, em indivíduos com coinfeção pelo HIV, em cerca de 40-70% dos casos (7).

Apesar de as diversas apresentações de tuberculose extrapulmonar serem paucibacilares, o diagnóstico bacteriológico deve ser pesquisado. O exame histopatológico e a cultura para micobactérias devem ser realizados nos diversos tecidos oriundos dos vários procedimentos necessários para a sua obtenção. Para otimizar o rendimento diagnóstico do exame histopatológico e outros utilizados para o diagnóstico diferencial, os fragmentos de tecidos de diversos órgãos devem ser acondicionados, imediatamente após sua coleta, em formalina a 10% tamponada (13). Essas amostras não precisam ser armazenadas em geladeira. Para a cultura, os fragmentos oriundos de diversas biópsias deverão ser acondicionados em frascos apropriados contendo uma solução específica para culturas de micobactérias e fungos ou em frascos contendo soro fisiológico estéril (13).

Os métodos sorológicos não estão padronizados ou validados para o diagnóstico de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar (4).

TUBERCULOSE GANGLIONAR

A adenomegalia ou a linfonodopatia devido à tuberculose geralmente compromete as regiões do pescoço (frequentemente as cadeias cervicais anteriores e unilaterais), cadeias supraclaviculares, mediastino e axilas (14).

A radiografia simples do tórax apresenta-se normal, com exceção dos casos nos quais existem adenomegalias mediastinais. Nesses casos, deve-se pensar no diagnóstico diferencial para sarcoidose, linfomas, carcinoma brônquico ou outras doenças. A ultrassonografia, a TC e a ressonância magnética atualmente ajudam na avaliação dos gânglios profundos (14).

O primeiro procedimento diagnóstico deve ser uma punção aspirativa por agulha fina do maior linfonodo palpável ou com flutuação. Uma massa única por fusão de vários gânglios pode estar presente (14). A baciloscopia direta e a cultura desse material apresentam-se positivas em 10-25% e em 50-85% dos pacientes, respectivamente. Caso os exames oriundos da punção aspirativa por agulha fina sejam inconclusivos,

uma biópsia do linfonodo costuma ser conclusiva, demonstrando granuloma com necrose de caseificação em 91-96% dos casos (14).

TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Os fatores de risco para a tuberculose do SNC incluem idade (mais frequente em crianças do que em adultos), coinfeção pelo HIV, desnutrição, alcoolismo, malignidades, sarampo recente nas crianças, uso de imunossupressores em adultos e alta prevalência de tuberculose na comunidade (15). A tuberculose intracranial (meningite, encefalopatia, vasculopatia, tuberculomas simples ou múltiplos e abscesso) e a tuberculose vertebral (tuberculose vertebral ou doença de Pott, paraplegia e meningite espinhal) são formas de classificação da tuberculose do SNC (15).

Os seguintes exames devem ser realizados em grandes volumes de líquor após as técnicas laboratoriais clássicas para a incrementação do rendimento diagnóstico nesses materiais: baciloscopia, cultura de micobactérias nos diversos meios possíveis, análise bioquímica e análise molecular (15). Os exames *interferon-gamma release assay* e de ácido tuberculoesteárico ainda não estão disponíveis na prática clínica.

Técnicas padronizadas para baciloscopia (Ziehl-Neelsen, Kinyoun ou auramina/rodamina) e culturas nos diversos meios disponíveis detectam cerca de 100 bacilos/ml de líquido cefalorraquidiano centrifugado, com uma copositividade de 25-70% dos casos estudados. Biópsias confirmam, pelo exame histopatológico, os casos de abscesso cerebral (15).

A sensibilidade e especificidade da ADA no líquido cefalorraquidiano nas diversas séries pesquisadas variaram de 44-100% e de 71-100%, respectivamente, com limites de referência entre 5,0 e 15 U/L (15).

TUBERCULOSE RENAL

Quando a doença está restrita ao rim, o paciente geralmente encontra-se com quadro clínico e exame físico assintomáticos. Apenas o sedimento urinário apresenta-se anormal, com hematúria e leucocitúria na ausência de infecção bacteriana do aparelho urinário. Caso a bexiga esteja comprometida com a doença, os sintomas da tuberculose urinária são disúria, polaciúria e hematúria. Os achados de cistoscopia são inflamação generalizada da mucosa vesical (edema e hiperemia), vegetações ou áreas de infiltração, além de ulcerações no orifício ureteral (14).

Nos casos de tuberculose renal, a urina é paucibacilar. A sensibilidade e a especificidade da baciloscopia são baixas. A uretra distal pode apresentar micobactérias saprófitas, e a presença de BAAR não confirma o diagnóstico de tuberculose renal. A cultura de micobactérias e o exame histopatológico geralmente são necessários (13). A comprovação diagnóstica por amplificação dos ácidos nucleicos ou ADA não está validada (4).

REFERÊNCIAS

1. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame Pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. *Pneumologia: Prática e Atual*. Rio de Janeiro: Editora Revinter. 2001; p. 185-199.
2. Silva Junior CT, Cardoso GP, Souza JBS. Prevalência de tuberculose pleural no ambulatório de pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. *Pulmão RJ*. 2003; 12 (4):203-207.
3. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SLM, Mello FCQ e cols. The yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 723-725.
4. SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10): 1018-1048.
5. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007; 131 (3): 880-889.
6. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. 2010; 15: 220-240.
7. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(4): 348-361.
8. Neves DD, Preza PCA, Dias RM, Carvalho SRS, Chibante MAS, Silva Junior CT, Aidê MA. Comparative study between interferon-gamma and adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusion in a high prevalence area of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (part 2):A13.
9. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2000; 118(5):1355-1364.
10. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, Takeyama H. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 2004; 125(3):987-989.
11. Seiscento M, Conde MB, Dalcomo MMP. Tuberculose pleural. *J. Bras Pneumol*. 2006; 32 (4): S174-S181.
12. Yu DMT, Slaitini I, Gysbers V et al. Soluble CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enhances Human Lymphocyte Proliferation In Vitro Independent of Dipeptidyl Peptidase Enzyme Activity and Adenosine Deaminase Binding. *Scand J Immunol*. 2011; 73(2):102-111.
13. Antonangelo L, Capelozzi V. Coleta e preservação do líquido pleural e biópsia pleural. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 (S4): S163-S169.
14. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Medsi; 1993.
15. Cherian A, Thomas CA. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences*. 2011; 11(1): 116-127.

Artigo original

Diagnóstico por Imagem da Tuberculose

Diagnostic Imaging in Tuberculosis

Domenico Capone^{1,2}, Rafael B. Capone², Rodrigo L. P. de Souza²

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi abordar os aspectos radiográficos e tomográficos da tuberculose pulmonar, dividida, de forma didática, em tuberculose latente, primária e secundária.

Os métodos de imagem têm um papel de destaque na avaliação das doenças torácicas, e a radiografia do tórax, juntamente com a baciloscopia do escarro, ainda é o principal método na avaliação inicial e no acompanhamento dos pacientes com tuberculose. A radiografia do tórax pode ainda ser utilizada como método de triagem no diagnóstico da tuberculose, notadamente em populações confinadas, como em presidiários, nas quais a incidência da doença é extremamente elevada. A tomografia computadorizada, por ser mais sensível e específica do que a radiografia do tórax, tem sido utilizada como um excelente instrumento diagnóstico da tuberculose nos casos com baciloscopia do escarro negativa para BAAR ou quando a radiografia do tórax mostra alterações duvidosas.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Radiografia torácica; Tomografia computadorizada por raios X.

ABSTRACT

The objective of this study was to address the radiographic and tomographic aspects of pulmonary tuberculosis, categorized as latent, primary, or secondary.

Imaging methods play a prominent role in the evaluation of thoracic diseases. Chest X-ray, used in conjunction with sputum smear microscopy, is still the main method employed in the initial assessment and monitoring of patients with tuberculosis. Chest X-ray can also be used as a screening method for the diagnosis of tuberculosis, especially in confined populations, such as prison inmates, in whom the incidence of the disease is extremely high. Because they are more sensitive and specific than are chest X-rays, CT scans are an excellent diagnostic tool for diagnosing tuberculosis when sputum smear microscopy is negative for AFB or when the chest X-ray is inconclusive.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Radiography, thoracic; Tomography, X-ray computed.

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Domenico Capone. Rua Bogari, 43/201, Lagoa. CEP: 22471-340, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 9663-4992.

E-mail: domeniocap@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A porta de entrada do *Mycobacterium tuberculosis* no organismo humano é o pulmão. Por conseguinte, a radiografia do tórax, grosso modo, reflete alguns dos sucessivos eventos biopatológicos que lá ocorrem a partir do contágio inicial. A radiografia, apesar dos grandes avanços oriundos de outros métodos de imagem, como a TC e a ressonância magnética, continua ocupando um papel de destaque na avaliação das doenças torácicas e, juntamente com a baciloscopia do escarro, ainda é o principal método de investigação inicial e de acompanhamento da tuberculose pulmonar. A radiografia pode ainda ser utilizada como método de rastreamento para identificar suspeitos de terem tuberculose, notadamente em populações confinadas, nas quais a incidência da doença é extraordinariamente mais elevada. De forma didática, as alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando-se três situações: tuberculose latente, tuberculose primária e tuberculose secundária (1-4).

A tuberculose latente ocorre com mais frequência na infância. Na maioria dos casos, ela passa despercebida, do ponto de vista clínico, podendo ser confundida com infecções virais ou bacterianas quando sintomática. Eventualmente, pode ser reconhecida radiograficamente através da identificação de calcificações focais tanto no parênquima pulmonar quanto nos linfonodos regionais hilares e/ou mediastinais. Na sua forma clássica, é representada pelo complexo de Ranke, que inclui a tríade formada pela presença de nódulo pulmonar calcificado e periférico, chamado de foco primário de Gohn (polo parenquimatoso), aumento linfonodal hilar, calcificado ou não (polo linfonodal), e linfangite, caracterizada por acentuação focal da rede broncovascular em direção ao hilo (1,5).

A tuberculose primária, embora ocorra com mais frequência em crianças, não é exclusiva dessas, podendo também ser observada em adultos. Nas crianças, o diagnóstico definitivo através da baciloscopia do escarro ou de cultura para bacilo de Koch é difícil, o que faz com que os métodos de imagem assumam extraordinário papel quando interpretados adequadamente dentro de um contexto clínico-epidemiológico compatível. Várias são as formas de apresentação da doença (Quadro 1), mas o achado radiográfico mais característico é a presença de opacidade(s) parenquimatosa(s) associadas a linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais, que determinam uma redução volumétrica do pulmão (epituberculose), sendo a síndrome do lobo médio sua forma mais conhecida (1,6-9).

A tuberculose secundária é também conhecida como tuberculose de reinfeção ou pós-primária. É a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nesses, a forma pulmonar

responde por 85-90% dos casos. São múltiplas as formas de apresentação radiográfica (Quadro 2), incidindo mais frequentemente as lesões nos lobos superiores em seus segmentos apical e posterior, assim como nos lobos inferiores em seus segmentos apicais (1,5,10,11).

Quadro 1 - Alterações radiográficas mais comuns na infância.

Linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais são os achados mais frequentes, determinando redução volumétrica dos pulmões

A alteração pulmonar mais encontrada é a opacidade parenquimatosa, que pode estar associada à escavação, calcificação e disseminação broncogênica

Alterações pleurais são mais raras na infância

Formas miliares são mais frequentes em pacientes não vacinados com BCG

Quadro 2 - Alterações radiográficas mais comuns na tuberculose pós-primária.

Lesões iniciais, chamadas de infiltrados precoces, são pouco diagnosticadas e localizam-se predominantemente nos lobos superiores e nas regiões apicais, infraclaviculares e intercleido-hilares

Opacidades parenquimatosas heterogêneas confluentes, ocorrendo em mais de um segmento, ou lobos pulmonares incluindo bilateralidade, localizadas com mais frequência nos segmentos dorsais dos lobos superiores e nos segmentos apicais dos lobos inferiores

Opacidades parenquimatosas lobares associadas a tênues linhas de permeio, em direção ao hilo pulmonar, traduzindo disseminação linfática local, o que caracteriza o sinal da convergência hilar, configurando o quadro de "pneumonia tuberculosa", mais comum no lobo superior direito

Opacidade nodular única ou múltipla, que pode evoluir com escavação

Cavidade única ou múltipla, na maioria das vezes sem nível líquido, medindo de 2-5 cm de diâmetro, com paredes espessadas e imagens acinares pericavitárias, sugerindo atividade de doença

Imagens fibroatelectásicas com calcificações parenquimatosas de permeio, notadamente nos lobos superiores, associadas a desvio de estruturas mediastinais para o mesmo lado da lesão

Micronódulos difusamente distribuídos com 3-5 mm de diâmetro

Envolvimento pleural pode ocorrer simultaneamente em até 25% dos casos

Ausência de linfonodomegalias mediastinais

As formas iniciais, às vezes, são dificilmente observadas na radiografia, e sua identificação depende da argúcia do examinador. Foram extensivamente descri-

tas por autores do século XIX, como Assman (infiltrado precoce), Breuning (infiltrado maculoso intercleido-hilar), Puhl e Simon (nódulos apicais), Loeschcke (infiltrado corticoapical), Malromss (infiltrado maculoso), Fleischener-Jacobaeus (infiltrado marginal), Leon-Barnard (lobite) e Bezançon (tramite). Caracterizam-se por pequenos nódulos agrupados, medindo entre 0,3 e 0,5 cm de diâmetro, localizados nos lobos superiores, notadamente nos ápices e nas regiões infraclaviculares. Outras alterações radiográficas descritas na tuberculose são constituídas por opacidades parenquimatosas segmentares de limites imprecisos; opacidades parenquimatosas heterogêneas confluentes ocorrendo em mais de um segmento ou em lobos pulmonares, incluindo bilateralidade; opacidades parenquimatosas lobares associadas a tênues linhas de permeio, em direção ao hilo pulmonar, traduzindo disseminação linfática local, o que caracteriza o sinal da convergência hilar e configura o quadro de “pneumonia tuberculosa”, mais comum no lobo superior direito (Figura 1); opacidade nodular única ou múltipla, que pode evoluir com escavação; cavidade única ou múltipla, na maioria das vezes sem nível líquido, medindo de 2-5 cm de diâmetro, com paredes espessadas e imagens acinares pericavitárias sugerindo atividade de doença; imagens fibroatelectásicas com calcificações parenquimatosas de permeio, notadamente nos lobos superiores, associadas a desvio de estruturas mediastinais para o mesmo lado da lesão; e micronódulos difusamente distribuídos, com 3-5 mm de diâmetro (1,7,11-13).

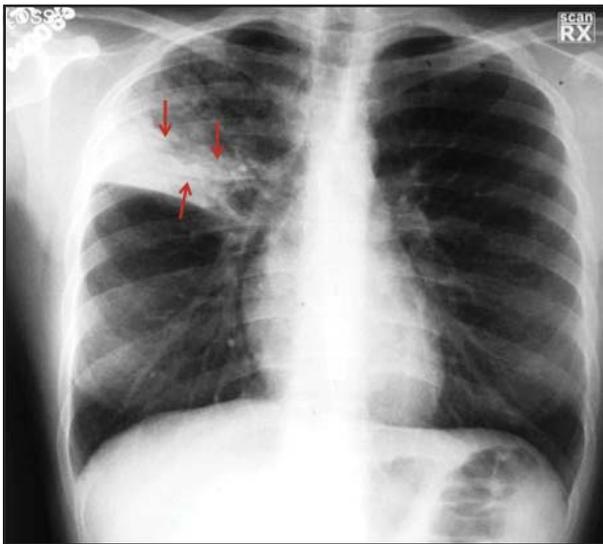


Figura 1 - Tuberculose pós-primária. Radiografia em PA demonstrando opacidade de limites imprecisos associada à cavidade de paredes espessas no lobo superior direito. Notar opacidades lineares em direção ao hilo, de permeio à opacidade descrita, configurando o “sinal da convergência hilar” (setas).

As alterações radiográficas na coinfeção tuberculose/AIDS dependem do estado imunológico do paciente. Em indivíduos com linfócitos CD4 acima de 500 células/mm³ de sangue, as alterações radiográ-

ficas são semelhantes a dos pacientes não imunossuprimidos. Com a redução do número de linfócitos CD4 começam a aparecer formas designadas “atípicas”, caracterizadas pelo comprometimento de segmentos não habituais, como os segmentos anteriores dos lobos superiores e os segmentos basais. Essas alterações frequentemente se acompanham de linfonodomegalias, simulando uma primoinfecção por tuberculose, já que, nesses pacientes, há perda da memória imunológica (1,5,7).

TC

Embora a radiografia do tórax seja o mais importante método de imagem no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes com tuberculose, a TC é uma realidade cada vez mais presente no dia a dia de várias especialidades, tais como pneumologia, cirurgia torácica e radiologia. Em relação ao diagnóstico, as sérias dificuldades relacionadas à baciloscopia do escarro, repetidamente negativa numa proporção significativa de casos, têm levado muitos médicos responsáveis pelo atendimento de ponta a solicitarem, como complemento diagnóstico, a TC. A maior sensibilidade da TC, notadamente a TCAR, tem sido amplamente documentada na literatura mundial, e esse método cada vez mais se afirma como um excelente instrumento diagnóstico em casos selecionados. Assim, a TCAR está indicada nos pacientes sintomáticos respiratórios com baciloscopia do escarro negativa; nos pacientes suspeitos de tuberculose nos quais a radiografia do tórax é normal ou demonstra alteração duvidosa; nos casos em que é necessária uma avaliação mediastinal mais detalhada; na doença difusa; nos pacientes que apresentam alterações endobrônquicas; e naqueles com extensas sequelas que podem necessitar de intervenções cirúrgicas (1,14).

A TCAR, ao contrário da radiografia, pode demonstrar alterações em pequenas estruturas pulmonares, como o lóbulo secundário. As alterações tomográficas mais comuns descritas na tuberculose são: nódulos centrolobulares; nódulos do espaço aéreo ou acinares; áreas de consolidação lobar ou opacidades em vidro fosco; cavidades; e alterações de vias aéreas, caracterizadas por espessamento das paredes, dilatação e aproximação de brônquios (1,14,15).

Nódulos do espaço aéreo associados a ramificações lineares configuram o padrão descrito como árvore em brotamento e, embora não específico, é a alteração tomográfica mais sugestiva de atividade da doença. Esse padrão pode ser também observado em sinusotraqueobronquites, bronquiectasias, broncopneumonias, obstrução endobrônquica, pneumonias aspirativas, micoses pulmonares sistêmicas, entre outras. Dessa forma, torna-se fundamental analisar a TC dentro de um contexto clínico e epidemiológico, diminuindo, assim, a possibilidade de erro (1,16,17).

Opacidades acinares traduzem as alterações inflamatórias granulomatosas no nível do bronquíolo terminal e dos ductos alveolares. Essas alterações podem ser muito tênues ou bem definidas. Quando discretas, são de difícil observação e podem ser identificadas como áreas com densidade alterada em relação ao parênquima adjacente ou contralateral, sugerindo um aspecto que pode ser designado como “poeira acinar”. Quando bem definidas, são facilmente detectadas tomograficamente. Já foram descritas e consideradas anatomopatologicamente como típicas de tuberculose ao exibirem o aspecto chamado “em trevo”. (Figura 2). As alterações acinares podem ser observadas na radiografia em menos da metade dos casos de tuberculose ativa; porém, a TCAR é capaz de demonstrá-las em quase 98% dos casos (1,7,18).

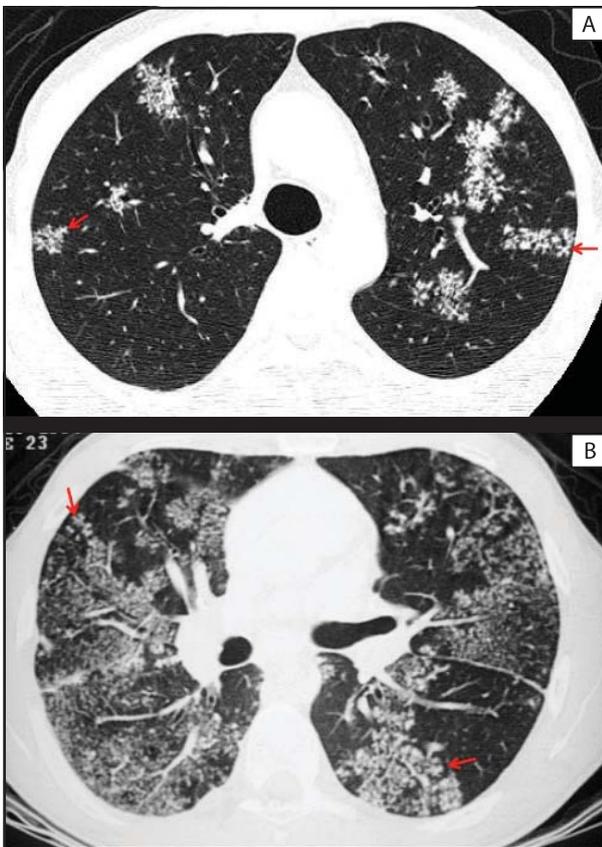


Figura 2 - Tuberculose pós-primária. Cortes tomográficos registrados em janela parenquimatosa demonstrando nódulos acinares, difusamente distribuídos, alguns agrupados, preenchendo parcialmente os lóbulos secundários, o que configura o “sinal do trevo” (setas).

Com base na detecção de alterações indicativas de disseminação endobrônquica e cavitação, Lee et al. tentaram estabelecer o diagnóstico de tuberculose ativa através da TC (16). Naquele estudo, os autores alcançaram o diagnóstico correto em 91% dos 188 casos estudados. Outros autores assinalaram a presença de nódulos centrolobulares e padrão de árvore em brotamento em 95% dos 29 pacientes com tuberculose ava-

liados por TC (19). No mesmo estudo, os autores observaram outras alterações, como nódulos cavitados, em 69% dos casos; consolidação lobular, em 52%; espessamento do septo interlobular, em 39%; e distorção de vasos e brônquios, em 17% (19). Hatipoblu et al. também demonstraram o valor da TCAR ao compararem os achados tomográficos num grupo de 32 pacientes com tuberculose em atividade com outro grupo de 34 pacientes com doença inativa (20). Detectaram nódulos centrolobulares e imagens compatíveis com árvore em brotamento somente nos pacientes com doença em atividade, numa proporção de 91% e 71%, respectivamente. Também assinalaram ainda a presença de cavidade em 50% do grupo com tuberculose ativa e em 12% daqueles com doença inativa ou residual (20).

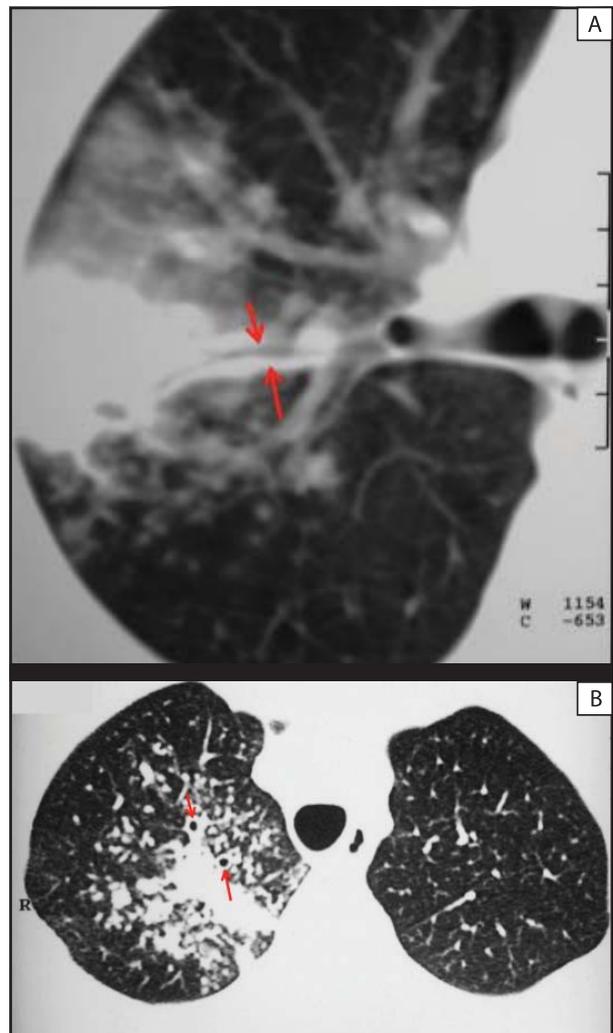


Figura 3 - Tuberculose pós-primária. Em A, corte tomográfico registrado em janela parenquimatosa, demonstrando opacidade parenquimatosa de limites imprecisos, associada a espessamento do tecido conjuntivo peribrônquico em direção ao hilo pulmonar, característica da disseminação linfática regional da doença, o que configura o sinal da “convergência hilar” (setas). Em B, corte tomográfico registrado em janela parenquimatosa no nível dos lobos superiores, demonstrando opacidades parenquimatosas confluentes de permeio a nódulos acinares, alguns ramificados, associados a espessamento acentuado das paredes brônquicas (setas).

Opacidades do tipo consolidação e vidro fosco são também observadas na tuberculose em atividade. Pode haver disseminação linfática local sem, contudo, associar-se a linfonodomegalia (Figura 3A). Campos et al., analisando retrospectivamente a TCAR de 42 pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose, verificaram que os principais sinais sugestivos de atividade de doença foram nódulos do espaço aéreo, em 83% dos casos; nódulos centrolobulares, em 74%; aspecto de árvore em brotamento, em 67%; cavitação, em 67%; espessamento das paredes brônquicas, em 55%; consolidações, em 48%; opacidades em vidro fosco, em 21%; e espessamento do interstício pulmonar, em 9%. Dessa forma, concluíram que a TCAR pode sugerir fortemente a atividade da doença e permitir a instituição do tratamento adequado antes do resultado da cultura (7,21).

Outros achados tomográficos também assinalados na literatura referem-se a alterações das vias

aéreas, caracterizadas mais especificamente como espessamento das paredes brônquicas; entretanto, também podem ser observadas alterações, como dilatação e aproximação dos brônquios comprometidos (Figura 3B). O envolvimento de grandes vias aéreas, denominado tuberculose endobrônquica, pode ter evolução inesperada apesar da terapêutica. Estreitamento e fibrose de segmentos das vias aéreas podem determinar atelectasia segmentar ou lobar com repercussão funcional importante. Nesses casos, a TC assume um relevante papel na localização exata da área de estenose e, principalmente, na avaliação da viabilidade do parênquima subjacente no sentido de correção cirúrgica para preservar a área afetada. A TC é também útil tanto na avaliação do padrão difuso da doença bem como nas complicações pleurais determinadas pela tuberculose, como espessamento acentuado da pleura, coleções loculadas e fibrotórax (1,7).

REFERÊNCIAS

1. Capone D, Lopes AJ, Capone RB. Tuberculose. In: C. Isabela S. Silva, Giuseppe D'Ipolito, Antonio José da Rocha e Nestor L. Müller, editores. *Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem-Tórax*. São Paulo, Elsevier, 2010, p. 249-269.
2. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):1018-1048.
3. Barreto AMW, Sant'Anna CC, Campos CED, Branco CAC, Capone D, Bethlem EP et al. O diagnóstico da tuberculose. In: *Controle da Tuberculose. Uma proposta de integração ensino serviço*. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro 2008,131-212.
4. Sanches A, Gerhardt G, Natal S, Capone D, Espinola A, Costa W et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005, 9(6):633-639.
5. Kritski A, Melo FAF. Tuberculosis in Adults. In: Palomino, Leão, Ritacco, ed. *Tuberculosis* 2007. Available from: <http://www.tuberculosis-textbook.com/>
6. Conde MB, Souza GRM, Mello FCQ. Tuberculose. In: Marcus Barreto Conde, Gilvan R. Muzy de Souza, editores. *Pneumologia e Tisiologia. Uma abordagem prática*. Rio de Janeiro, Atheneu, 2009, p. 161-188.
7. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ, Sant'Anna CC, Soares MO, Pinto RS et al. Curso de Tuberculose. Aula 4 – Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ* 2006;15(3):166-174.
8. Pereira BAF, Macedo, SGD, Nogueira RA, et al. Aspectos tomográficos da consolidação lobar na tuberculose primária. *Radiol Bras* 2009;42(2):109-113.
9. Sant'Anna CC, Hijjar MA. Recente contribuição da Organização Mundial de Saúde para o controle da tuberculose na infância. *Rev Saúde Publica* 2007;41(supl.1):117-120.
10. Dalcolmo M, Melo FAF, Pinto WP. Tuberculose. In: Mauro Zamboni, Carlos Alberto de Castro Pereira, editores. *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Pneumologia – Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro, Atheneu, 2006, p. 487-523.
11. Capone D, Bombarda S. Radiologia na Tuberculose. In: *Tuberculose*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Ed. Gen, Rio de Janeiro, 2010, p. 231-234-242.
12. Rosemberg J, Tarantino AB, Sobreiro MC. Tuberculose. In: Tarantino AB, ed. *Doenças Pulmonares*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008:266-330.
13. Pereira M. Diagnóstico e tratamento da tuberculose. In: Luiz Carlos Corrêa da Silva, editor. *Pneumologia – Princípios e Prática*. Porto Alegre, Artmed, 2010, p. 317-322.
14. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia Computadorizada de Alta Resolução nas Doenças Difusas Pulmonares: Correlação Anatomopatológica. Rio de Janeiro: Atheneu; 2003.
15. Lee KS. Pulmonary tuberculosis. In: Müller NL, Silva CIS, eds. *Imaging of the Chest*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:322-341.
16. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, et al. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. *Chest* 1996;110:977-984.
17. Wang YH, Lin AS, Lai YF, et al. The high value of high-resolution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:563-568.
18. Bogliolo. *Patologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1981.
19. Im JG, Song KS, Kang HS, et al. Mediastinal tuberculosis lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology* 1987;164:115-119.
20. Hatipoblu ON, Osma E, Manisali M, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996;51:397-402.
21. Campos CA, Marchiori E, Rodrigues R. Tuberculose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente. *J Pneumol* 2002;2:23-28.

Artigo original

Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente

Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis

Michelle Cailleaux-Cezar¹

RESUMO

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é, na maioria dos casos, inicialmente contida pelo sistema imune e se torna latente. No entanto, a qualquer tempo, a doença pode se instalar, significando uma nova fonte de transmissão para a infecção de outras pessoas.

O diagnóstico da tuberculose latente é feito pela positividade do teste tuberculínico associado à exclusão de tuberculose ativa.

As indicações para o tratamento da tuberculose latente são estabelecidas de acordo com a endureção do teste tuberculínico e com o risco de adoecimento. A isoniazida ainda é o fármaco de escolha recomendado para o tratamento da tuberculose latente no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia) diariamente durante seis meses.

Descritores: Tuberculose pulmonar/diagnóstico; Tuberculose pulmonar/terapia; Tuberculose latente/diagnóstico; Tuberculose latente/terapia.

ABSTRACT

Infection with *Mycobacterium tuberculosis* is, in most cases, initially contained by the immune system and becomes latent. However, the disease can recur at any time, creating a new source of tuberculosis transmission.

The diagnosis of latent tuberculosis is carried out on the basis of a positive tuberculin skin test result and the exclusion of active tuberculosis by the evaluation of symptoms and chest X-ray findings.

The indications for the treatment of latent tuberculosis are established according to the tuberculin skin test induration and the risk of developing active tuberculosis. In Brazil, the drug of choice for the treatment for latent active tuberculosis is still isoniazid, at a daily dose of 5-10 mg/kg (up to a maximum of 300 mg/day) for six months.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary/diagnosis; Tuberculosis, pulmonary/therapy; Latent tuberculosis/diagnosis; Latent tuberculosis/therapy.

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Michelle Cailleaux-Cezar. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 6º andar, Ilha do Fundão. CEP: 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2562-2432. Fax: 55 21 2562-2853. E-mail: cailleaux@hucff.ufrj.br.

INTRODUÇÃO

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* se faz por via aérea e de pessoa com tuberculose ativa (caso índice) para pessoa que tenha convívio próximo e frequente (contato). A transmissão é influenciada fundamentalmente por características do caso índice e depende de fatores, como o número de bactérias exaladas e a natureza da exposição (1). Indivíduos com infecção latente pelo *M. tuberculosis* (tuberculose latente) possuem o risco de evoluir da condição de infecção latente para doença ativa, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou na presença de situações em que o sistema imune possa estar comprometido (2). Assim, contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar (contato de, pelo menos, 200 h de exposição a focos com bacilosopia positiva ou de 400 h de exposição a focos com cultura positiva) possuem um maior risco de infecção, principalmente quando há atraso no diagnóstico da doença (3,4). Entre os indivíduos soronegativos para HIV, aproximadamente 30% dos que são contatos de paciente com tuberculose pulmonar se infectam (1). Desses, 5% desenvolvem tuberculose ativa em 2 anos, e outros 5% a desenvolvem depois dos 2 primeiros anos de infecção pelo bacilo (1). Um estudo de tipo coorte realizado no Rio de Janeiro demonstrou que a incidência de tuberculose ativa nos 2 primeiros anos após o contato com o caso índice foi de 3,2%, com uma taxa de incidência de tuberculose estimada em 1.649/100.000 habitantes (5). Os indivíduos soropositivos para o HIV e infectados pelo *M. tuberculosis* apresentam de 21 a 34 vezes mais chance de desenvolver a tuberculose ativa do que os soronegativos para o HIV.

DIAGNÓSTICO

No nosso meio, o diagnóstico da tuberculose latente é feito pela interpretação do teste tuberculínico (TT) em função do cenário epidemiológico em indivíduos sem evidências de tuberculose ativa (6).

Teste tuberculínico (TT)

A interpretação do TT requer conhecimentos sobre o antígeno utilizado, imunologia da reação ao antígeno e técnicas de administração e de leitura, bem como sobre o resultado de experiências epidemiológicas e clínicas. A reação à tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade tardia, que representa a reação a um hapteno, é mediada por células T e só produz reações na derme quando houver infecção pelo *M. tuberculosis*. A hipersensibilidade é demonstrada pela presença de endurecimento cutâneo no local da injeção (face anterior do antebraço, usando-se a técnica intradérmica de Mantoux) da tuberculina depois de 10 h, que chega ao máximo de 48-72 h, desaparecendo lentamente em alguns dias. A tuberculina é produzida pelo *M. tuberculosis* e se difunde nos

meios líquidos de cultura. A melhoria na obtenção da tuberculina resultou em um derivado proteico purificado (PPD). A infecção é demonstrada, através do TT, de 2-12 semanas após o contato. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD RT23 na dose de 0,1 ml, que contém duas unidades de tuberculina. O resultado do TT é registrado em mm (7-9).

Muitos estudos têm comprovado ser possível interpretar resultados do TT em indivíduos previamente vacinados com BCG (10,11). Dois anos após a vacinação com BCG, é grande a porcentagem de não reatores ao TT entre os vacinados (10). A proposta internacionalmente aceita, que recomenda a prática de realizar o TT de maneira seriada para a detecção de tuberculose latente em populações de risco, não discrimina os indivíduos previamente vacinados com BCG (1).

Ensaio para detecção de interferon-gama

Os *interferon-gamma release assays* detectam a sensibilidade ao *M. tuberculosis* ao medir a liberação de interferon-gama em resposta aos antígenos que representam o *M. tuberculosis*. Há dois desses ensaios disponíveis comercialmente (12): QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido). Esses testes ainda não estão adequadamente validados em locais com elevada prevalência de tuberculose e, portanto, não são recomendados para o uso na rotina diagnóstica de tuberculose latente em nosso meio (6,9).

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que programas de controle de tuberculose priorizem o tratamento para a tuberculose latente em indivíduos infectados pelo HIV com TT \geq 5 mm e em indivíduos assintomáticos recentemente infectados (conversão tuberculínica). Com relação aos contatos, apenas lactentes e crianças teriam prioridade (13). A recomendação da OMS parece ter como principal alvo os países com elevada prevalência de tuberculose. Segundo a OMS, em 2010, 2,3 milhões de indivíduos soropositivos para o HIV foram avaliados para a tuberculose, e 178.000 entre aqueles com tuberculose latente iniciaram o tratamento (o dobro de 2009), mas os esforços devem ser intensificados para atingir os objetivos do plano global de fornecer a avaliação para tuberculose para todos os soropositivos atendidos e a administração de tratamento para a tuberculose latente para todos os elegíveis até 2015 (14).

No consenso redigido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), pela (ATS) e pelo *Infectious Disease Society of America*, é recomendado que o tratamento para a tuberculose latente seja oferecido a todas as pessoas infectadas que sejam consideradas de alto risco para desenvolver a tuberculose, independentemente da idade e do status HIV (7,15). Assim, naquele consenso, além de portadores de HIV,

indivíduos HIV negativos, como crianças, imigrantes, moradores de rua, prisioneiros e contatos de tuberculose pulmonar ativa (independentemente de terem baciloscopia direta de escarro positiva ou não) — mesmo adultos — teriam indicação de tratamento da tuberculose latente (7,15). O CDC define como contato próximo a história de contato por mais de 4 h no mesmo espaço físico durante, pelo menos, uma semana. Entre contatos, o TT é considerado positivo se a enduração cutânea for ≥ 5 mm (7,15). Em 2008, em uma revisão sistemática, observou-se que, na investigação de contatos de casos índice de tuberculose pulmonar ativa em locais de alta incidência da doença, 4,5% apresentavam tuberculose, e 51,4% apresentavam tuberculose latente, sugerindo que essa estratégia deve ser veemente considerada para melhorar a detecção de casos e diminuir a transmissão do *M. tuberculosis* (16).

A conduta para os casos de tuberculose latente no Brasil tem sido revisitada nos últimos anos. Embora ainda não seja considerada prioritária pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, houve um grande avanço na abordagem dos casos de tuberculose latente, sobretudo dos contatos. No Quadro 1

está apresentada a forma de interpretação do TT em função do cenário epidemiológico, assim como a conduta terapêutica a ser tomada (6,9). O manual do Ministério da Saúde considera que, para os indivíduos em uso de corticosteroides (TT ≥ 5 mm) ou portadores de diabetes mellitus (TT ≥ 10 mm), o tratamento da tuberculose latente não estaria indicado se os pacientes tiverem idade ≥ 65 anos. Em grávidas HIV negativas, é recomendado iniciar o tratamento da tuberculose latente somente após o parto e, em grávidas soropositivas para HIV, o tratamento deve ser iniciado após o 3º mês de gestação. O manual do Ministério da Saúde define empiricamente o contato de tuberculose somente como aquele que convive na mesma casa que o caso índice de tuberculose (9). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia utilizam a definição clássica (6), que considera contato de tuberculose aquele que tem pelo menos 200 h de exposição ao caso índice com baciloscopia direta do escarro positiva ou de pelo menos 400 h de exposição ao caso índice com baciloscopia negativa, mas com cultura positiva, sendo valorizado apenas o contato no mesmo espaço físico (fechado), independentemente do local de contato (domicílio, trabalho, etc.).

Quadro 1 - Indicações para tratamento da tuberculose latente de acordo com a enduração do teste tuberculínico (TT) e com o cenário epidemiológico (em indivíduos assintomáticos e com radiografia de tórax sem alterações sugestivas de tuberculose em atividade).

<p>TT ≥ 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectados com HIV • Contatos recentes (< 2 anos) de tuberculose pulmonar vacinados com BCG há mais de 2 anos • Indivíduos não tratados para tuberculose e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax • Pacientes candidatos a transplantes ou transplantados • Imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona ≥ 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-α^a) <p>Viragem tuberculínica (segundo TT ≥ 10 mm em relação ao primeiro TT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos • Pessoal de laboratórios de micobactérias • Profissionais da área da saúde • Contatos recentes de tuberculose pulmonar de qualquer idade <p>TT ≥ 10 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contatos recentes (< 2 anos) de tuberculose pulmonar vacinados com BCG há 2 anos ou menos • Usuários de drogas injetáveis • Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulino dependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão, ou submetidos a procedimentos, como gastrectomia, hemodiálise, <i>bypass gastrointestinal</i> • Populações indígenas <p>Independentemente do TT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (< 2 anos) com tuberculose pulmonar bacilífera ou apresentam imagem radiográfica de seqüela de tuberculose pulmonar sem história prévia de tratamento para tuberculose

^aCandidatos ao uso de bloqueadores de TNF- α devem completar pelo menos 1 mês de tratamento para a tuberculose latente antes do início da terapia.

Obs: A repetição do tratamento da tuberculose latente deve ser considerada quando da persistência da imunodepressão (a cada 2 ou 3 anos) ou re-exposição a focos bacilíferos (sempre que ocorrer).

Adaptado de Tarantino e Meziés et al. (8,11).

ESQUEMAS DE TRATAMENTO

O impacto do tratamento para a tuberculose latente foi estudado, inicialmente, em grande escala nas décadas de 1950 e 1960, se estendendo até a década de 1980. Foi observada uma redução significativa (de 54% a 88%) na incidência de adoecimento durante o primeiro ano e, também, nos anos subsequentes (17-20). O tratamento da tuberculose latente visa reduzir a população bacteriana em estado de latência ou em lesões radiograficamente “invisíveis” e é baseado em três fatores: probabilidade de infecção, probabilidade de adoecimento e risco de hepatotoxicidade (21).

Há três esquemas terapêuticos recomendados pela ATS para o tratamento de adultos com tuberculose latente. As medicações utilizadas variam em doses, efeitos adversos e qualidade de acompanhamento. Os regimes utilizados são isoniazida por 9 meses, isoniazida por 6 meses ou rifampicina por 4 meses. Esses regimes são categorizados de acordo com a evidência científica já encontrada, segundo a força de recomendação (A: regime de escolha; B: regime alternativo; C: oferecer quando o regime de escolha ou alternativo não podem ser utilizados; D: não deve ser, de maneira geral, oferecido; e E: nunca deve ser utilizado) e a qualidade da evidência para recomendação (I: há, no mínimo, um ensaio clínico randomizado com desfechos clínicos; II: ensaios clínicos não randomizados ou conduzidos em outras populações; e III: opinião de especialistas). Enquanto o regime com isoniazida por 9 meses com administração diária possui nível de evidência All, aquele com a administração duas vezes por semana possui o nível BII. Já o uso de isoniazida por 6 meses com administração diária é de nível BII, e aquele com a administração duas vezes por semana é de nível BI (HIV negativos) e CI (HIV positivos). O uso de rifampicina diariamente por 4 meses apresenta nível BII (HIV negativos) e BIII (HIV positivos). O regime a ser escolhido deve ser avaliado com o paciente, devendo-se considerar os possíveis efeitos adversos, o tempo de uso e as interações medicamentosas. Devido aos relatos de dano hepático grave e mortes (7,22), o esquema rifampicina e pirazinamida não deve ser mais oferecido para o tratamento da tuberculose latente (nível DII). Considerando-se que o longo tratamento para a tuberculose latente é um dos fatores que prejudica a adesão, um ensaio clínico multicêntrico (com centros nos Estados Unidos, Canadá, Espanha e Brasil), patrocinado pelo CDC e que incluiu em torno de 8.000 voluntários com tuberculose latente, observou que um esquema de tratamento supervisionado de rifapentina associada à isoniazida, administrado uma vez por semana durante 3 meses, foi tão efetivo quanto o esquema padrão de isoniazida diária por 9 meses. Os resultados do estudo foram apresentados no Congresso da ATS de 2011 e deverão ser publicados ainda este ano (23).

A isoniazida é a droga de escolha para o tratamento para a tuberculose latente no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante 6 meses (6,9). A isoniazida é uma hidrazida derivada do ácido isonicotínico, com alto poder bactericida contra os bacilos em replicação. É rapidamente absorvida e prontamente se difunde pelos fluidos e tecidos. A via de administração é usualmente oral, mas pode ser intramuscular em pacientes graves. As contraindicações são hipersensibilidade e doença hepática em atividade. Os cuidados durante o uso são a avaliação dos níveis de transaminases hepáticas em pacientes com doença hepática prévia e reposição concomitante de piridoxina (10 mg/dia) em pacientes com risco de neuropatia periférica (desnutrição, alcoolismo e diabetes). Os efeitos adversos descritos são reações cutâneas de hipersensibilidade, neuropatia periférica, se há deficiência de piridoxina, e outros menos comuns, como neurite ótica, psicose tóxica e convulsões generalizadas. A hepatite é rara. A isoniazida pode aumentar a concentração sérica de fenitoína e carbamazepina. A absorção de isoniazida pode ser prejudicada pelo uso de hidróxido de alumínio (24).

Em uma coorte prospectiva que avaliou 11.141 pacientes submetidos ao tratamento para a tuberculose latente com isoniazida entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995, 11 pacientes apresentaram hepatotoxicidade (0,1% entre os que iniciaram o tratamento e 0,15% entre os que o terminaram). A incidência de hepatotoxicidade aumentou com a idade, havendo uma tendência para uma maior incidência em mulheres e brancos. Apenas um paciente foi hospitalizado devido à hepatotoxicidade, e todos os 11 pacientes com hepatotoxicidade se recuperaram sem sequelas (25). Outros estudos realizados nos EUA observaram hepatotoxicidade de 0,3-1,0%, sem constatação de mortes ou hospitalizações derivadas dos efeitos adversos (26,27). Um relatório do CDC mostrou que 17 casos (15 adultos e 2 crianças) de eventos adversos sérios (hepatotoxicidade) associados ao tratamento da tuberculose latente com isoniazida foram relatados entre 2004 e 2008. Cinco pacientes foram submetidos a transplante hepático. Cinco pacientes morreram, incluindo um submetido ao transplante. Naquele relatório, foi reforçada a importância do monitoramento clínico contínuo dos pacientes submetidos ao tratamento da tuberculose latente para a detecção (embora rara, mas grave) de eventos adversos entre pacientes de qualquer idade (28).

Não há evidência científica quanto ao melhor esquema para o tratamento da tuberculose latente em contatos de pacientes portadores de bacilos resistentes. Teoricamente, esses contatos devem ser tratados com os medicamentos aos quais os bacilos sejam sensíveis, mesmo com aqueles com menor poder bactericida ou bacteriostático (29).

REFERÊNCIAS

- Small, PM, Fujiwara PI. Management of Tuberculosis in the United States. *N Eng J Med*. 2001;345(3):189-200.
- Dunlap EM, Briles DE. Immunology of Tuberculosis. *Med Clin North Am*. 1993;77(6):1235-51.
- Rose Jr CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing Priority during Investigation of Tuberculosis Contacts. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(4):603-9.
- GOLUB J. E. et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):24-30.
- Cailleaux-Cezar M, de A Melo D, Xavier GM, de Salles CL, de Mello FC, Ruffino-Netto A, Conde MB. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Feb;13(2):190-5.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48.
- American Thoracic Society. Target Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-47.
- Tarantino. 5ª Edição. Guanabara Koogan; 2002.
- Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil. 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf
- Ruffino- Netto A, Almeida MCP, Gomes DLS. Alergia tuberculínica pós-vacinação com BCG intradérmico e pós-infecção natural. *Rev Div Nac Tub*. 1976;20(77):19-27.
- Menzies R, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Tuberculin Reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:621-5.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(RR-05):1-25.
- World Health Organization. Implementing the WHO STOP TB Strategy. Geneva, WHO, 2008. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/2008/en/index.html>
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report, 2011. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/pdf/full_report.pdf
- American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention/Infectious Diseases Society. Controlling Tuberculosis in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*. 2005;172:1169-1227.
- Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jun;8(6):359-68. Epub 2008 Apr 29
- Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev of Respir Dis*. 1962;86:810-22.
- Comstock GW, Woolpert SF, Baum C. Isoniazid Prophylaxis among Alaskan Eskimos: A Progress Report. *Am Rev of Respir Dis*. 1974;110:195-7.
- Comstock GW, Baum C, Snider D E Jr. Isoniazid Prophylaxis among Alaskan Eskimos: A Final Report of the Bethel Isoniazid Studies. *Am Rev of Respir Dis*. 1979; 119:827-30.
- Comstock GW. Preventive therapy. *The Mycobacteria: A Sourcebook*. New York, Marcel Dekker. 1984:1071-1082.
- American Thoracic Society. Preventive Therapy of Tuberculous Infection. *Am Rev of Respir Dis*. 1974;110:371-4.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of latent Tuberculosis Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(31):735-9.
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis S, Weiner M, Wing D, Conde MB et al. Three Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid for the Treatment of Latent M. tuberculosis Infection: The PREVENTTB Study. CDC.org [homepage on the Internet]. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention. [release May 16, 2011] Available from: <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/PREVENTTBPressRelease.html>
- World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. 3ª Edição. 2003. Disponível em: <http://www.who.com/whosites/tbhome/tbpublications>.
- Nolan C.M, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. *JAMA*. 1999; 281(11):1014-18, 1999.
- Marks SM, Taylor Z, Quall LN, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of Contact investigations of infectious tuberculosis patients. *AM J Respir Crit Care Med*. 2000;162: 2033-8.
- Lobue P.A, Moser KS. Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:443-7.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Severe Isoniazid-Associated Liver Injuries Among Persons Being Treated for Latent Tuberculosis Infection - United States, 2004—2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(08):224-9.
- Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):907-12.

Artigo original

Tuberculose e Tabagismo

Tuberculosis and Smoking

Marcelo F. Rabahi^{1,2}

RESUMO

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas no mundo consuma tabaco, e a maioria desses indivíduos está em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são mais elevadas. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais têm apontado uma associação desfavorável entre as epidemias globais de tuberculose e o tabagismo, nas quais a exposição à fumaça do tabaco está associada com infecção, doença e mortalidade por tuberculose.

As bases fisiopatológicas nas quais o tabagismo aumenta o risco de tuberculose são explicadas pela disfunção da mecânica ciliar, diminuição da resposta imune e defeitos na resposta imunológica dos macrófagos, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Apesar dos níveis de evidências da associação entre tabagismo e tuberculose, as principais diretrizes mundiais sobre tuberculose trazem pouca informação sobre a necessidade do combate ao tabagismo para o melhor controle da tuberculose. Na prática clínica diária, três ações principais devem ser instituídas: a busca ativa de casos de tuberculose em pacientes tabagistas, a promoção do tratamento da dependência ao tabaco para os pacientes com tuberculose e que o local onde esse tipo de doente recebe assistência e tratamento seja um ambiente livre do tabaco.

Descritores: Tabagismo; Tuberculose; Risco.

ABSTRACT

It is estimated that, worldwide, 1.3 billion people are tobacco consumers, and the majority of these people are in underdeveloped or developing countries, where tuberculosis rates are also elevated. Some systematic reviews and meta-analyses of observational studies have indicated an unfavorable association between the global tuberculosis epidemic and smoking, in which exposure to tobacco smoke is associated with infection, disease, and tuberculosis-related mortality.

The pathophysiological mechanisms by which smoking increases the risk of tuberculosis are explained by reduced mucociliary clearance, impaired overall immune response, and defects in the macrophage immune response, all of which increase susceptibility to infection with *Mycobacterium Tuberculosis*.

Despite the overwhelming evidence of the association between smoking and tuberculosis, the main international guidelines on tuberculosis contain too little information about the need to battle smoking in order to achieve better control of tuberculosis. In daily clinical practice, three principal measures must be implemented: engage in active surveillance for tuberculosis cases among smoking patients; promote nicotine dependence treatment for patients with tuberculosis; and convert all facilities at which tuberculosis patients are counseled and treated into smoke-free environments.

Keywords: Smoking; Tuberculosis; Risk.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

2. Comissão de Tuberculose, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marcelo Fouad Rabahi. Avenida B, 483, Setor Oeste. CEP: 74110-030, Goiânia, GO, Brasil. Tel./fax: 55 62 3521-3333. E-mail: mfrabahi@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Diante dos conhecidos mecanismos de oncogênese e de inflamação desencadeados pela fumaça do cigarro, estabelecendo o nexo causal, fica evidente a associação de causa e efeito de doenças inflamatórias e neoplásicas com o tabagismo. Porém, em outra vertente de adoecimento, as causas infecciosas também vêm sendo alvo de estudos, mostrando sua associação com o tabagismo. A fumaça do cigarro promove a redução do *clearance* mucociliar do trato respiratório, aumentando a aderência das bactérias e rompendo o epitélio protetor. Além disso, existem também evidências de que o nível sérico de imunoglobulinas esteja 10-20% menor nos fumantes quando comparados com os não fumantes (1).

Tuberculose, AIDS e DPOC, com suas frequentes exacerbações, estão entre as patologias ligadas a agentes infecciosos associadas com o tabagismo; inclusive, à semelhança do tabagismo, representam epidemias de grande importância no contexto da saúde pública, conforme detalhado na Figura 1 (1).

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas no mundo consuma tabaco, e a maioria desses indivíduos está em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são mais elevadas (1). Provavelmente, o maior impacto do tabagismo relacionado a infecções, em termos de saúde pública, seja o aumento do risco de tuberculose. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais (Tabela 1) têm apontado uma associação desfavorável entre as epidemias globais de tuberculose e o tabagismo, nas quais a exposição à fumaça do tabaco está associada com infecção, doença e mortalidade pela tuberculose (2,3).

Tabela 1 - Associação entre o tabagismo e tuberculose latente, tuberculose ativa e mortalidade por tuberculose.^a

Meta-análises	TB latente	TB ativa	Mortalidade por TB
Estudos, n	6	15	5
van ZylSmit et al. (1)	1,8 (1,5-2,1)	2,3 (1,8-3,0)	2,2 (1,3-3,7)
Lin et al. (3)	1,7-2,2 (1,5-2,8)	2,0 (1,6-2,6)	2,0 (1,1-3,5)
Bates et al. (2)	1,7 (1,5-2,0)	2,3 (2,0-2,8)	2,1 (1,4-3,4)

TB: tuberculose.

^aValores expressos em OR (IC95%), exceto onde indicado.

FISIOPATOLOGIA DA INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NA TUBERCULOSE

As bases fisiopatológicas nas quais o tabagismo aumenta o risco de tuberculose são explicadas pela disfunção da mecânica ciliar, diminuição da resposta imune do indivíduo, defeitos na resposta imunoló-

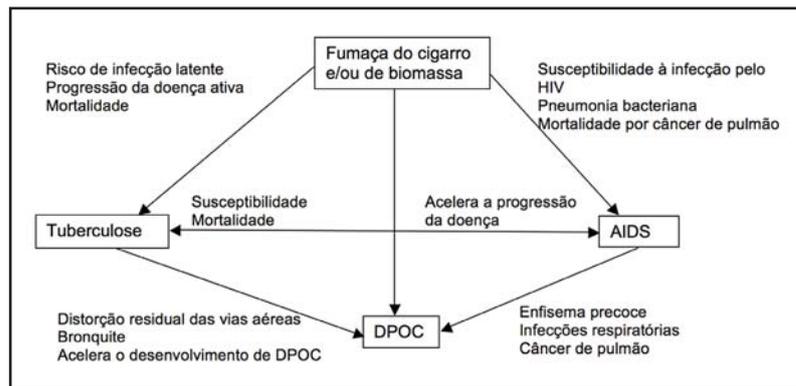


Figura 1 - O encontro das epidemias do tabagismo, tuberculose, AIDS e DPOC.

Adaptado de van ZylSmit et al. (1).

gica dos macrófagos e diminuição dos níveis de CD4, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (1).

Nos alvéolos, a primeira defesa contra o *M. tuberculosis* é o macrófago alveolar. Essa célula liga-se ao bacilo através de receptores de complemento (CR1, CR3 e CR4) e de manose, e emite pseudópodos que se fundem distalmente ao bacilo, internalizando-o. Células dendríticas que também fagocitaram a micobactéria migram pelo sistema linfático em direção ao linfonodo regional, originando o complexo de Gohn nos indivíduos fumantes. Essas células dendríticas estão funcionalmente comprometidas pela injúria da matriz extracelular e tecidual, facilitando a infecção pelo *M. tuberculosis*. Alguns macrófagos infectados permanecem no tecido pulmonar. A partir da fusão do fagossomo e do lisossomo, antígenos podem ser processados e posteriormente apresentados aos linfócitos T auxiliares (CD4+), através do MHC de classe II, presente apenas em macrófagos, células dendríticas e linfócitos B (também denominados células apresentadoras de antígenos). Células CD4+ Th1 desempenham a função principal na resposta imune à micobactéria. Contudo, células T citotóxicas (CD8+), que reconhecem antígenos oriundos do citoplasma (tumoriais ou virais), também participam da resposta imune ao *M. tuberculosis*. Células T CD8+ são capazes de reconhecer fragmentos peptídicos ligados ao MHC classe I, moléculas expressas em praticamente todas as células diferenciadas ou maduras do organismo. Os linfócitos ativados liberam citocinas e recrutam outros linfócitos, macrófagos e fibroblastos. As citocinas, moléculas produzidas e secretadas por diferentes células imunocompetentes, após algum estímulo, são um componente central da defesa contra as micobactérias. Em todos os estágios da resposta imune, as citocinas produzidas participam dos processos regulatórios, assim como das funções efetoras. A principal citocina envolvida na formação do granuloma é o TNF- α , liberado pelos macrófagos logo após a exposição a antígenos do *M. tuberculosis*. O TNF- α recruta neutrófilos e monócitos circulantes ao mesmo tempo em que outras citocinas, como o IFN- γ

produzido pelas células T e pelas células NK, potencializa as atividades microbicidas, ativando macrófagos e células dendríticas (4). Nos fumantes, a ação da nicotina, através do receptor alfa7-nicotínico, reduz a produção de TNF- α pelos macrófagos e, dessa forma, impede a sua ação protetora e favorece o adoecimento (4-6).

O reconhecimento da micobactéria e a posterior secreção de IL-12 por macrófagos são processos iniciados antes da apresentação de antígenos do *M. tuberculosis* aos linfócitos T. A IL-12 induz a produção de IFN- γ em células NK, na fase inicial da resposta imune, e também induz a ativação, a diferenciação, a produção de IFN- γ e a expansão de células Th1 antígeno-específicas. Esse perfil de reação imune, chamado de resposta Th1, tem como objetivo final destruir o *M. tuberculosis*, formando um granuloma fibrosado. Outra ação da fumaça do cigarro nesse ponto é a promoção seletiva de *downregulation* na produção de IL-12 e de TNF- α , o que compromete a formação do granuloma e a prevenção do desenvolvimento de doença ativa que, em indivíduos imunocompetentes, contém a infecção nesse estágio (4-6).

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA ASSOCIAÇÃO TUBERCULOSE/TABAGISMO

Existem evidências suficientes de que o tabagismo atua como um fator de risco para tuberculose latente e tuberculose ativa, assim como no aumento da mortalidade por tuberculose. Em um estudo de coorte prospectivo realizado em Taiwan, foi encontrado um aumento de duas vezes no risco de tuberculose ativa em fumantes comparados a não fumantes, e os autores chegaram à conclusão de que 17% dos casos de tuberculose naquela população estudada eram atribuídos ao tabagismo (7).

Fumantes, quando comparados com aqueles que nunca fumaram, mostram um significativo aumento na mortalidade por tuberculose (Tabela 2). Para os fumantes sem história prévia de tuberculose, o risco de morte por tuberculose chega a ser nove vezes maior quando comparados com aqueles que nunca fumaram. Quando os fumantes cessam o consumo de tabaco, o risco de morte por tuberculose cai significativamente (65% comparado com aqueles que continuam o vício). Portanto, a cessação do tabagismo é um importante fator para a redução da mortalidade por tuberculose (8).

Tabela 2 - Risco atribuído ao tabagismo na mortalidade por tuberculose.

Status tabágico	Indivíduos, n	Prevalência do tabagismo, %	RR	IC95%	Risco atribuído ao tabagismo, %
Fumante	90.580	25,55	3.37	1,4-8,1	37,7
Ex-fumante	23.787	3,65	2.02	0,7-6,0	6,9
Não fumante	270.488		1.00		
Total					44,6

RR: risco relativo.

Fonte: Chi-Pang et al. (8).

No Brasil, foi comprovado que homens com história de tuberculose são 4,1 vezes mais propensos a apresentar obstrução ao fluxo aéreo do que aqueles sem esse diagnóstico. Isso mantém-se inalterado após o ajuste por idade, sexo, escolaridade, raça, tabagismo, exposição a poeira e fumaça, morbidade respiratória na infância e morbidade atual. Em conclusão, a história de tuberculose está associada à obstrução das vias aéreas em adultos de meia-idade ou mais velhos (9).

A exposição à fumaça de tabaco (tabagismo passivo) vem sendo sistematicamente associada ao maior risco de infecções respiratórias, e a história de tabagismo dos pais já faz parte da investigação de episódios de infecções respiratórias em crianças. Recentemente, também tem sido envolvido o maior risco de infecção por tuberculose; em uma avaliação feita com crianças em uma região endêmica para tuberculose, a carga tabágica dos pais esteve significativamente associada ao risco de adoecimento por tuberculose, mesmo após o ajuste de fatores associados (10).

Dessa forma, o comprometimento através do tabagismo passivo também é uma preocupação em relação ao adoecimento por tuberculose, e todos os fumantes portadores de tuberculose devem também ser orientados quanto aos malefícios que seu vício pode causar aos outros indivíduos, principalmente seus comunicantes, que apresentam maior risco de contrair tuberculose ativa. Em um estudo feito com crianças que eram contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose (11), o tabagismo passivo, confirmado pela medida dos níveis de cotinina na urina, foi um importante fator de risco para o adoecimento por tuberculose (OR = 5,39; IC95%: 2,44-11,91).

O reconhecimento dessa associação torna claro que é de suma importância considerar o combate da exposição à fumaça do tabaco nos esforços para se reduzir o risco de tuberculose e que, na abordagem do fumante que apresenta tuberculose, é imperativo o tratamento para essas duas enfermidades que comprometem principalmente o sistema respiratório (12).

PERSPECTIVAS

Apesar dos níveis de evidências da associação entre tabagismo e tuberculose, as principais diretrizes mundiais sobre tuberculose trazem pouca informação sobre a necessidade do combate ao tabagismo para o melhor controle da tuberculose. Para que um programa de controle da tuberculose seja efetivo, o sistema de saúde não pode ser indiferente com o controle do tabagismo. Na prática clínica diária, duas ações principais devem ser instituídas para que o programa de controle do tabagismo esteja envolvido no programa de controle da tuberculose: promover o tratamento da dependência ao tabaco para os pacientes que se apresentam enfermos com tuberculose e tornar o local onde esse tipo de doente recebe

assistência e tratamento para a tuberculose em um ambiente livre do tabaco (12).

Como a epidemia tabágica é crescente e o controle da tuberculose ainda está muito longe de ser alcançado, as perspectivas futuras são preocupantes. Isso é o que ficou provado em um estudo no qual foi aplicado um modelo matemático avaliando o impacto do tabagismo na incidência de tuberculose. Baseado na curva de tendência do tabagismo e na projeção de incidência, prevalência e mortalidade de tuberculose de

2010 a 2050, o cálculo estima que o tabagismo produzirá um excesso de 18 milhões de casos de tuberculose e de 40 milhões de mortes caso o número de fumantes em todo o mundo continue com a mesma tendência. O efeito do cigarro aumentará o número de casos de tuberculose em 7% (274 milhões vs. 256 milhões) e de mortes em 66% (101 milhões vs. 61 milhões), tornando ainda mais complexa a possibilidade de se atingir as metas de controle da tuberculose estipuladas pela Organização Mundial da Saúde (13).

REFERÊNCIAS

1. van ZylSmit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, Dheda K. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *EurRespir J*. 2010 Jan;35(1):27-33.
2. Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., Chang L., Lessa F., Smith K.R. (2007). The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167:335-342.
3. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco Smoke, indoor air pollution and Tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *PLoS Med*. 2007 ;4(1):20.
4. Flynn J, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Ann Rev Immunol*2001;(19):93-129.
5. North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Ann Rev Immunol*2004;(22): 599-623
6. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2009;(360):2445-2454
7. Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between Tobacco Smoking and Active Tuberculosis in Taiwan. *Am J Respir-Crit Care Med*. 2009 180(5):475-80.
8. Chi-Pang Wen, Ta-Chien Chan, Hui-Ting Chan, Min-Kuang Tsai, Ting-Yuang Cheng, Shan-Pou Tsai. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:156-165
9. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muin A., LopezMV Valdivia G, Montes de Oca M, Talamoe C, Pertuze J, Victora CJ for the Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *EurRespir J* 2007; 30: 1180-1185
10. du Preez K, Mandalakas AM, Kirchner HL, Grewal HMS, Schaaf HS, van Wyk, SS, Hesselring AC. Environmental tobacco smoke exposure increases Mycobacterium tuberculosis infection risk in children. *IJTLD* 2011;15:1490-1497
11. Altet MN, Alcaide J, Plans P, et al. Passive Smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection: a case control study. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:537-544.
12. World Health Organization. The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. WHO, 2007;390:1-88.
13. Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modeling analysis. *BMJ* 2011;4:343.

Artigo original

Estratégias de Busca de Casos de Tuberculose

Strategies in Tuberculosis Case Finding

Elizabeth C. C. Soares¹

RESUMO

O diagnóstico precoce e a pronta instituição do tratamento dos casos bacilíferos de tuberculose são fundamentais para interromper a cadeia de transmissão da doença na comunidade. Esta revisão teve por objetivo atualizar o tema da busca de casos de tuberculose, uma vez que a baixa detecção dos casos é um fator limitante ao controle da doença. Para a revisão da literatura, consultamos o PubMed, além de consensos e diretrizes nacionais e internacionais.

As estratégias de detecção de casos são a busca passiva e a busca ativa de casos. A escolha do método a ser empregado deve depender da disponibilidade de recursos financeiros e da prevalência da doença.

Apesar de a busca passiva de casos ser parte integrante da estratégia *directly observed treatment, short-course*, ela resulta em diagnóstico tardio da doença. O aumento gradual na detecção de casos tem um forte efeito na queda das taxas de incidência da tuberculose a curto prazo. Esforços devem ser alocados na promoção da busca ativa de casos em populações selecionadas, tais como nos contatos de casos de tuberculose, nos indivíduos privados de liberdade, nos infectados pelo HIV, nos portadores de outras condições de imunocomprometimento e nos residentes em bolsões de pobreza dos grandes centros urbanos.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/transmissão; Fatores de risco.

ABSTRACT

Early diagnosis and prompt treatment of smear-positive tuberculosis cases are essential to breaking the chain of transmission in the community. This review aims to update the theme of tuberculosis case finding, because low detection rates are a limiting factor in controlling the disease. We reviewed the literature in PubMed, as well as in consensus, national, and international guidelines.

The case detection strategy can be passive or active. The choice of method depends on the availability of financial resources and the prevalence of the disease.

Although passive case finding is part of the directly observed treatment, short-course strategy, it results in late diagnosis. The gradual increase in case detection has a strong effect on the decline in tuberculosis incidence rates in the short term. Efforts should be allocated to the promotion of active case finding in selected populations, such as the contacts of tuberculosis cases, as well as prison inmates, immunocompromised individuals (especially HIV-infected individuals), and those living in poor areas of large urban centers where there is overcrowding.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/transmission; Risk factors.

1. Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Elizabeth Cristina Coelho Soares. Rua Afonso Cavalcanti, 455/803, Cidade Nova. CEP: 20211-901, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 213971-1639. Fax: 55 21 2273-9530. E-mail: eccsoares@gmail.com ou elizabethc.soares@smsdc.rio.rj.gov.br.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce e a pronta instituição do tratamento dos casos bacilíferos de tuberculose pulmonar são cruciais para interromper a cadeia de transmissão da doença. Diferentes abordagens para encontrar casos ainda não diagnosticados de tuberculose na comunidade vêm sendo aplicadas desde a década de 1960, obtendo-se rendimentos diversos. Ainda são escassas as evidências científicas sobre o real impacto da busca de casos de tuberculose na situação epidemiológica da doença no mundo (1).

A última revisão do *Global Plan to Stop TB 2006-2015*, desenvolvida pela Parceria Stop TB e Organização Mundial de Saúde (OMS), lança o desafio de se ter como visão um mundo livre de tuberculose (2). O componente *directly observed treatment, short-course* (DOTS, tratamento diretamente observado) desse plano tem como principal objetivo a redução da carga de tuberculose, através do diagnóstico precoce feito por exame bacteriológico de qualidade, do tratamento completo dos casos e da prevenção da transmissão da doença. Esse plano global recomenda que os programas governamentais reforcem medidas para promoção da busca ativa de casos (BAC) em populações vulneráveis selecionadas, que incluem crianças, residentes em bolsões de pobreza dos grandes centros urbanos, contatos de casos de tuberculose, soropositivos para HIV, portadores de outras condições imunossupressoras, indivíduos privados de liberdade, imigrantes, usuários de álcool e drogas, fumantes e pessoas com diabetes (2).

As clássicas estratégias de detecção de casos são a busca passiva de casos (BPC) e a BAC. Alguns autores vêm utilizando a nomenclatura busca reforçada ou ampliada de casos (do inglês *enhanced case finding*) para se referir a uma atividade na qual o serviço de saúde investe no aumento do conhecimento sobre a tuberculose numa dada população, através de educação e publicidade, estimulando que os indivíduos procurem os serviços de saúde (1).

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE CASOS DE TUBERCULOSE

BPC

A BPC é definida como uma estratégia na qual a identificação do caso acontece quando o indivíduo sintomático toma a iniciativa de procurar o serviço de saúde para o diagnóstico (1). Embora a BPC seja o método de detecção de casos preconizado pela OMS e parte integrante da estratégia DOTS (3), esse método tem resultado em diagnóstico tardio e, conseqüentemente, num período de tempo de transmissão mais longo (4).

A BPC tem por base estudos conduzidos na Índia e no Quênia nas décadas de 70 e 80, que demonstraram que grande parte dos casos ativos de tuberculose encontrados por triagem de massa já tinha procurado atendimento previamente por causa de seus sintomas respiratórios (5,6). Concluiu-se, naquela época, que a

medida mais correta seria a de investir na qualidade da atenção dada àqueles que chegam com sintomas respiratórios nas unidades de saúde (7). Adicionalmente, a OMS considera que o foco dos programas governamentais de controle da tuberculose dos países de média e baixa renda deve se dirigir ao tratamento dos pacientes com doença ativa, que, por sua vez, estão infectando outras pessoas da comunidade (8). Entretanto, a interpretação atual do insucesso em se atingirem ótimas taxas de detecção de casos no mundo enfatiza a necessidade de se implementar novas abordagens visando o aumento da detecção (2,9).

BAC

Na BAC, a iniciativa de detecção dos casos de tuberculose parte do serviço de saúde. A lógica por trás desse conceito reside no fato de que cabe ao serviço de saúde a adoção de uma abordagem pró-ativa para identificar oportunamente os casos infecciosos responsáveis pela perpetuação da transmissão da doença no ambiente, e, assim, colocá-los em tratamento o mais precocemente possível.

Um estudo matemático desenvolvido para conhecer a relação entre a taxa de detecção de casos e a incidência de tuberculose mostrou que o aumento gradual na detecção tem um forte efeito na queda das taxas de incidência a curto prazo, indicando que os programas de controle não devem medir esforços no sentido de implantar atividades que aumentem a detecção, como a BAC (10).

A BAC de tuberculose pode ser conduzida através de *screening* em nível populacional ou ter como foco uma parcela da população. O *screening* populacional geralmente é conduzido numa determinada área geográfica, ao passo que, no segundo caso, a atividade é direcionada a grupos de alto risco de infecção ou de desenvolvimento da doença, como os contatos domiciliares de casos de tuberculose, pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), pessoas vivendo em situação de rua e aquelas privadas de liberdade.

BAC EM GRUPOS ESPECIAIS

BAC entre contatos de casos de tuberculose ativa

Apesar de a BAC entre contatos de casos de tuberculose ativa ser uma atividade rotineira dos programas de países de baixa incidência da doença, essa atividade ainda não é amplamente adotada em alguns países de incidência elevada. A avaliação dos contatos de casos de tuberculose pulmonar deve ser implementada pelos programas regionais e tem uma dupla finalidade: diagnosticar a doença ativa naqueles que ainda não foram diagnosticados e identificar as pessoas infectadas e com maior vulnerabilidade em desenvolver a doença ativa (11-13).

Uma revisão sistemática e meta-análise conduzida sobre estudos publicados por países de baixa e média renda e alta incidência da doença mostrou que o

rendimento na detecção de casos para todas as formas de tuberculose (bacteriologicamente confirmadas e clinicamente diagnosticadas) foi de 4,5% dos contatos investigados. O rendimento para a detecção de casos bacteriologicamente confirmados entre os contatos foi de 2,3%. A infecção latente por tuberculose foi encontrada em 51,4% dos contatos investigados (14). De forma similar, um estudo randomizado sobre DOTS vs. DOTS ampliado (com avaliação intensificada dos contatos intradomiciliares), conduzido no Rio de Janeiro, mostrou que a prevalência de tuberculose ativa entre os contatos avaliados foi de 4% e aquela de infecção latente para tuberculose foi de 61,3% (15).

Crianças que são contatos de casos de tuberculose constituem um grupo particularmente vulnerável. O programa de controle da tuberculose do Marrocos observou que 5,6% dos contatos domiciliares avaliados apresentavam doença ativa. Quando consideraram os contatos menores de 10 anos de idade, essa proporção aumentou para 20% (16). O diagnóstico de tuberculose em crianças deve disparar a busca ativa do caso índice que a contaminou para colocá-lo em tratamento e, assim, quebrar a cadeia de transmissão (11).

A prioridade para a realização de BAC entre os contatos deve ser dada para os seguintes grupos de risco (13):

- a. Indivíduos de todas as idades com sintomas sugestivos de tuberculose
- b. Crianças < 5 anos
- c. Indivíduos com algum estado de imunocomprometimento, em especial, PVHA
- d. Contatos de pacientes com tuberculose multirresistente ou extensivamente resistente

BAC entre PVHA

Em 2010, entre os 8,8 milhões de casos incidentes de tuberculose notificados no mundo, 13% ocorreram em PVHA, e 24% dos óbitos por tuberculose estavam associados ao HIV (17). No Brasil, 9,5% dos casos notificados de tuberculose ocorrem em indivíduos soropositivos para HIV. O risco de desenvolver tuberculose ativa é de 20 a 37 vezes maior em PVHA do que em indivíduos soronegativos para o vírus, tornando a infecção pelo HIV o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença (18).

A política global de enfrentamento dessa dupla epidemia foi revista em 2008, quando a OMS lançou a publicação "Three I's for HIV/TB" (19), cuja pedra angular é a recomendação para a realização de BAC (ou busca intensificada de casos de tuberculose) em todas as pessoas de alto risco para HIV ou em locais de aglomeração (abrigos, quartéis e prisões). A ampla aplicação dos "3 I's" ajudará a reduzir a morbidade e a mortalidade por tuberculose em PVHA (20). Estudos posteriores reforçaram a importância dessa recomendação, como aqueles desenvolvidos no Quênia e na Zâmbia, onde foram encontradas altas prevalências

de casos previamente não diagnosticados de tuberculose na comunidade, indicando que a BPC não é uma estratégia adequada para uma população de alta carga de HIV (21). Uma revisão sistemática, que incluiu estudos de 27 países onde a prevalência de HIV é maior que 5%, mostrou que o rendimento do *screening* para tuberculose foi maior entre as clínicas de aconselhamento e testagem de HIV e foi menor nos inquéritos de prevalência de base populacional. O rendimento da BAC (ou da busca intensificada) dependeu fortemente da prevalência de HIV e de tuberculose na população e do método escolhido para a realização do *screening* (22).

As novas diretrizes da OMS recomendam a adoção de *screening* regular para sintomas de tuberculose em adolescentes e adultos vivendo com HIV, a ser aplicado a cada visita à unidade de saúde ou por ocasião de qualquer contato com um profissional de saúde, utilizando-se um algoritmo clínico (18). A ausência da totalidade de sintomas, como tosse, sudorese noturna, febre e emagrecimento, é capaz de identificar um grupo de pessoas vivendo com HIV que apresentam uma baixíssima probabilidade de ter tuberculose ativa (23).

BAC NA POPULAÇÃO GERAL

A revisão da literatura sobre o papel da BAC na população geral revela achados variados e divergentes. Depois de muitos anos de ampla utilização da triagem periódica em massa, geralmente radiológica, essa atividade passou a ser desencorajada, principalmente devido ao seu alto custo (1,24). Atualmente, porém, essa visão tem sido reconsiderada, e estratégias de detecção de casos mais abrangentes, a nível populacional, têm sido implementadas, particularmente em comunidades com alta prevalência de tuberculose e da coinfeção tuberculose/HIV.

Um estudo controlado conduzido numa favela no Rio de Janeiro mostrou que a taxa de detecção de casos através da baciloscopia de escarro foi significativamente maior em áreas cuja busca de sintomáticos respiratórios foi realizada porta a porta por agentes comunitários de saúde, quando comparada às áreas que receberam panfletos educativos descrevendo os sintomas da doença (25). Posteriormente, essa campanha de BAC porta a porta foi estendida a toda a comunidade, e os agentes comunitários de saúde entrevistaram 46 mil moradores. A prevalência de casos de tuberculose não diagnosticados previamente, porém encontrados pela BAC, foi de 48/100.000 habitantes (26). Por outro lado, um estudo randomizado conduzido no Zimbábue, país com elevada prevalência de tuberculose e HIV, comparando duas estratégias de BAC na população, através da baciloscopia de escarro (van móvel com megafone vs. porta a porta), mostrou que as regiões cobertas pela van móvel com megafone apresenta-

ram um melhor desempenho em detectar tuberculose ativa que o método porta a porta (27).

Um estudo numa população de mineiros de ouro da África do Sul para determinar a melhor periodicidade para a realização de *screening* radiológico mostrou que, apesar da triagem conduzida a cada 6 meses ter detectado mais suspeitos de tuberculose do que a triagem conduzida a cada 12 meses, isso não foi traduzido numa detecção de um maior número de casos da doença. Os casos detectados pela triagem semestral apresentavam, contudo, doença menos extensa que o outro grupo (28).

A escolha do método a ser empregado depende prioritariamente de dois fatores:

1. Disponibilidade de recursos financeiros: em países com escassos recursos financeiros, a ênfase dos programas de controle da tuberculose recai em garantir uma alta taxa de cura para, num momento posterior, expandir a busca de casos. Países com maiores recursos financeiros têm incorporados em sua rotina a realização de BAC em grupos selecionados, ou seja, aqueles com alto risco de se infectar e desenvolver doença ativa.

2. Prevalência da doença: deve ser sempre levada em consideração quando se pretende implantar uma política de BAC. A triagem ou *screening* da tuberculose se justifica atualmente em situações nas quais a prevalência da doença é elevada e/ou quando a população

tem uma alta prevalência de infecção latente, com alto risco de progressão para doença ativa (29).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que todos os indivíduos com tosse por três ou mais semanas tenham amostras de escarro coletada para a realização de pesquisa de BAAR (11). O ponto de corte menor que três semanas para dar início à investigação de doença ativa aumenta a sensibilidade do diagnóstico, mas diminui sua especificidade. Na escolha do ponto de corte apropriado, deve-se considerar a prevalência da doença na comunidade, os recursos disponíveis e a infraestrutura para a realização dos exames de diagnóstico (30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a BPC ser parte integrante da estratégia DOTS, ela resulta em diagnóstico tardio da doença. A dificuldade em se atingir ótimas taxas de detecção no mundo apontam para a necessidade de se implementar novas abordagens para aumentar a detecção de casos. Os programas de controle da tuberculose devem reforçar as medidas para promover a BAC em populações selecionadas, priorizando aquelas que apresentam alta prevalência da doença.

AGRADECIMENTOS

A autora agradece à Dra. Solange Cavalcante e ao Dr. João Mariné as valiosas sugestões.

REFERÊNCIAS

- Golub JE, Mohan CI, Comstock GW, Chaisson RE. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11):1183-1203.
- World Health Organization. The Global Plan to Stop TB, 2011–2015. Geneva, 2010 (WHO/HTM/STB/2010.2).
- World Health Organization. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. WHO Report 2002. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
- Ward HA, Marciniuk DD, Pahwa P, Hoepfner VH. Extent of pulmonary tuberculosis in patients diagnosed by active compared to passive case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):593–7.
- Banerji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1963;29:665–83.
- Aluoch JA, Swai OB, Edwards EA, Stott H, Darbyshire JH, Fox W, Sutherland I. Study of case-finding for pulmonary tuberculosis in outpatients complaining of a chronic cough at a district hospital in Kenya. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:915–20.
- World Health Organization. Ninth report of the WHO Expert Committee on Tuberculosis. WHO Technical Report Series, No. 552. Geneva; World Health Organization, 1974.
- World Health Organization. The stop TB strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related millennium development goals 2006. WHO/HTM/TB/2006.368. Disponível em: <http://www.who.int/tb/strategy/en> Acessado em 15 de Outubro de 2011.
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Williams BG. What is the limit to case detection under the DOTS strategy for tuberculosis control? *Tuberculosis* 2003;83(1):35-43.
- Dowdy DW, Chaisson RE. The persistence of tuberculosis in the age of DOTS: reassessing the effect of case detection - *Bull World Health Organ* 2009;87:296–304.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2010.
- Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048.
- Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care, second edition. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.
- Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(6):359-68.
- Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FB, Silva RF, Barroso PF et al. Community-randomised trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(2):203–9.
- Ottmani S, Zignol M, Bencheikh N, Laâsri L, Blanc L and Mahjour J. TB contact investigations: 12 years of experience in the National TB Programme, Morocco 1993–2004. *East Mediterr Health J* 2009;15(3): 494-503.
- World Health Organization. WHO Report 2011. Global Tuberculosis Control. WHO/HTM/TB/2011.16.
- World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. WHO 2011.
- World Health Organization. WHO Three I's meeting. Report of a joint World Health Organization HIV/AIDS and TB department meeting 2008. Geneva, Switzerland. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf. Acessado em 12 de outubro de 2011.
- Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic—

- when will we act? *Lancet* 2010; 375:1906–19.
21. van't Hoog AH, Laserson KF, Willie Githui WA, Meme HK, Agaya JA. High Prevalence of Pulmonary Tuberculosis and Inadequate Case Finding in Rural Western Kenya. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1245–53.
 22. Kranzer K, Houben RMGJ, Glynn JR, Bekker L-G, Wood R, Lawn SD. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis meta-análise. *Lancet Infect Dis* 2010;10:93-102.
 23. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Medicine*, 2011, 8(1): e1000391. oi:10.1371/journal.pmed.1000391.
 24. Knut Lönnroth, Kenneth G Castro, Jeremiah Muhwa Chakaya, Lakhbir Singh Chauhan, Katherine Floyd, Philippe Glaziou, Mario C Raviglione. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010; 375:1814–29.
 25. Miller AC, Golub JE, Cavalcante SC, Durovni B, Moulton LH, Fonseca Z et al. Controlled trial of active tuberculosis case finding in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(6):720–26.
 26. Soares ECC, Cavalcante SC, Golub JE, Moulton LH, Silva CL, Durovni B, Chaisson RE, Miller AC. Community-Based Respiratory Symptom Evaluation In A Brazilian Favela. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:A1855.
 27. Corbett EL, Bandason T, Duong T, Dauya E, Makamure B, Churchyard GJ et al. Comparison of two active case-finding strategies for community-based diagnosis of symptomatic smear-positive tuberculosis and control of infectious tuberculosis in Harare, Zimbabwe (DETECTB): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1244–53.
 28. Churchyard GJ, Fielding K, Roux S, Corbett EL, Chaisson RE, De Cock KM et al. Twelve-monthly versus six-monthly radiological screening for active case-finding of tuberculosis: a randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:134-39.
 29. Rieder HL. Case Finding in High- and Low-Prevalence Countries. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. Vol. 144 of *Lung Biology in Health and disease*. New York: Marcel Dekker, 2000:323-39.
 30. Bastos LG, Fonseca LS, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Conde MB. Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(2):156-60.

Artigo original

Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente Treatment of Drug-Sensitive and Drug-Resistant Forms of Tuberculosis

Margareth P. Dalcolmo^{1,2,3,4}

RESUMO

O diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são as principais medidas para o controle da tuberculose. Esquemas terapêuticos padronizados, fornecimento gratuito de medicamentos, de acordo com a complexidade do caso e da unidade de saúde, como se recomenda no Brasil, compõem o cenário adequado para a administração e o controle do tratamento.

A estratégia de tratamento diretamente observado, recomendada pela Organização Mundial da Saúde, foi adotada no Brasil como política de governo desde a década passada e se soma às medidas anteriores para melhorar o controle da tuberculose.

Esse artigo descreve o histórico da quimioterapia antituberculose e sua evolução com os regimes para formas sensíveis e multirresistentes, assim como as modificações efetuadas no sistema de tratamento da tuberculose no Brasil, à luz das normas nacionais atuais.

Descritores: Tuberculose/terapia; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Tuberculose extensivamente resistente.

ABSTRACT

Early diagnosis and effective treatment are the principal means of ensuring tuberculosis control. The appropriate scenario in which to administer and monitor treatment includes standardized treatment regimens and the provision of medications free of charge, according to the complexity of the case and the health facility infrastructure, as recommended in Brazil.

The directly observed treatment, short course strategy, recommended by the World Health Organization, was adopted as a governmental policy in Brazil more than a decade ago. This strategy complements previously implemented measures for the control of tuberculosis.

This article describes the history of antituberculosis chemotherapy and regimens for treating drug-sensitive and multidrug-resistant forms, as well as changes to the national system of tuberculosis treatment in Brazil, in view of the current Brazilian guidelines.

Keywords: Tuberculosis/therapy; Tuberculosis, Drug-Resistant; Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.

1. Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Comitê Técnico do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde – PNCT/MS – Brasília (DF) Brasil.

4. Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Margareth Pretti Dalcolmo. Estrada de Curicica, 2000, Jacarepaguá. CEP: 22780-192, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2448-6846. E-mail: margarethdalcolmo@ensp.fiocruz.br.

INTRODUÇÃO

A era da quimioterapia da tuberculose se inicia no final da década de 40, com a descoberta da estreptomina, utilizada em monoterapia, conforme os primeiros trabalhos publicados pelo Conselho Médico Britânico. A constatação do rápido desenvolvimento de resistência à estreptomina levou à descoberta e a testes de novos fármacos (1), como ácido para-aminossalicílico (PAS), isoniazida, pirazinamida, tiossemicarbazona, cicloserina, canamicina, etionamida, etambutol e capreomicina.

Os primeiros ensaios já demonstravam a necessidade de uma combinação farmacológica no tratamento como a principal medida para se prevenir a resistência. Nos anos 50, surge o primeiro regime poliquimioterápico, composto por estreptomina, PAS e isoniazida, administrados por 24 meses. A longa duração e a difícil aceitação do PAS justificaram buscar regimes mais eficazes, mais curtos e mais toleráveis. Na década de 60, o PAS foi gradualmente substituído pelo etambutol, e o regime tríplice, com estreptomina, isoniazida e etambutol, foi encurtado para 12 meses (1,2).

A rifampicina foi introduzida na terapêutica em 1971 e é um marco no tratamento da tuberculose por sua potente atividade esterilizante, tanto na fase de multiplicação rápida, quanto na fase de manutenção. Sua incorporação aos esquemas possibilitou a redução do tempo de tratamento de 12 para 6 meses, com a chamada curta duração (1,2).

O uso adequado e as doses corretas, somados à adesão do paciente, resultam no sucesso terapêutico, e a negatização ao final da fase intensiva do tratamento prediz uma evolução favorável naqueles indivíduos bacilíferos. Os indicadores para determinar a efetividade de tratamento são a cura, o abandono, a falência e o óbito, e se considera que um bom programa de controle da tuberculose alcance pelo menos 85% de cura. O conjunto de medidas idealizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o aumento da adesão é a estratégia *directly observed treatment, short-course* (DOTS), que envolve a organização dos serviços, a provisão de fármacos de qualidade assegurada e a supervisão das tomadas de medicamentos.

Nas últimas décadas, dois grandes desafios impactaram as reconhecidas dificuldades de controle da tuberculose: a pandemia de HIV/AIDS, a tuberculose multirresistente (TBMR), e a *extensively drug-resistant tuberculosis* (XDR-TB, tuberculose extrarresistente), revelando a necessidade de novos fármacos, com menos interações medicamentosas, e de regimes mais eficazes e mais curtos para casos de resistência. Desde a descoberta da rifampicina, não se observava novas moléculas em estudos clínicos com ação bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*, como na atualidade. Entre esses novos compostos, os mais promissores são uma diarilquinolina e uma oxazolidinona, ambas com estudos em andamento, em fases II e III, assim

como um estudo de fase III (Quadro 1). A perspectiva de uso clínico, entretanto, não ocorrerá antes dos próximos dois anos (3).

Quadro 1 - Fármacos antituberculose em estudo.

Classe	Fase	Forma de tuberculose
Fluoroquinolonas	II	sensível ^a
Diarilquinolina TMC 207	II	TBMR ^b
Oxazolidinona PA-824	II	sensível ^a
OPC 67683	II	TBMR ^a
Linezolid	II	sensível e TBMR ^b
Etilenodiamina Q109	Ib	
Pirrol LL-3858	Ib	

^aEstudo concluído.

^bEstudo em andamento, inclusive no Brasil.

O tratamento da tuberculose tem como base duas premissas bacteriológicas: o comportamento do metabolismo do bacilo e sua localização na lesão tuberculosa. É o que justifica utilizar fármacos com capacidade bactericida precoce, objetivando reduzir a população bacilar e, conseqüentemente, o surgimento de resistência aos medicamentos administrados simultaneamente (3,4). Essa redução rápida da população bacilar resulta em menor infectividade do caso. Cada população micobacteriana tem uma proporção de mutantes com resistência natural, num determinado número de microorganismos, conforme demonstrado no Quadro 2. As mutações naturais se reduzem drasticamente com a ação conjunta dos medicamentos, sobretudo aqueles com atividade bactericida precoce.

Quadro 2 - Frequência de mutantes resistentes aos fármacos.

Medicamentos	Frequência
Rifampicina	1 mutante resistente/10 ⁷⁻⁸ bacilos
Isoniazida	1 mutante resistente/10 ⁵⁻⁶ bacilos
Etambutol	1 mutante resistente/10 ⁵⁻⁶ bacilos
Pirazinamida	1 mutante resistente/10 ²⁻⁴ bacilos
Estreptomina	1 mutante resistente/10 ⁵⁻⁶ bacilos
Etionamida	1 mutante resistente/10 ³⁻⁶ bacilos

Adaptado de Canetti et al. (1,2).

Assim se localizam as três populações bacilares nas lesões pulmonares: intracelular (macrófagos), de crescimento lento em pH ácido; em lesão caseosa (fechada), de crescimento intermitente em pH ácido ou neutro; e na parede da cavidade, de crescimento rápido em pH neutro. Na composição do esquema adequado, é importante incluir fármacos com atividades diferenciadas, com alvo nas três populações, com suas particulares velocidades de crescimento e pH. Os fármacos com atividade esterilizante atuam basicamente na população intramacrofágica, prevenindo as recidi-

vas, enquanto outros atuam nas populações na parede das cavidades.

SISTEMA DE TRATAMENTO NO BRASIL

Desde 1979, com a introdução da rifampicina, o sistema de tratamento para tuberculose recomendado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) assim se compôs: Esquema I* (2RHZ/4RH), para pacientes novos; Esquema IR (2RHZE/4RH), para pacientes após cura ou abandono; Esquema II (2RHZE/7RH), para meningoencefalite; Esquema III (3SEEtZ/9EEt), para falência dos esquemas anteriores; e Esquema para TBMR.

Em 2009, uma substantiva revisão, seguindo recomendações do Comitê Técnico Assessor do PNCT foi efetuada (4). As principais modificações adotadas foram as seguintes:

- Introdução de um quarto fármaco, etambutol, na fase intensiva do tratamento para todas as formas e idades, a partir de 10 anos (2RHZE/4RH)
 - Adoção da apresentação em comprimidos com doses fixas combinadas, 4 em 1 (RHZE), para a fase intensiva, e 2 em 1 (RH), para a fase de continuação
 - Formulações de comprimidos em substituição às cápsulas
 - Adequação das doses de isoniazida e pirazinamida para 300 mg/dia e 1.600 mg/dia, respectivamente
 - Abolição dos esquemas de retratamento, denominados IR e III

Assim, os esquemas atualmente preconizados são:

Esquema Básico (4RHZE/2RH)

Indicado para todos os casos novos e para formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como nos casos de recidiva e retorno após abandono (Quadro 3). Para os menores de 10 anos, permanece o esquema anterior, RHZ.

Justificativas para a revisão efetuada no Brasil

A principal justificativa para a introdução do quarto fármaco no esquema básico foi a constatação do aumento, na última década, da resistência primária à isoniazida, de 4,4% para 6,0% (II Inquérito Nacional de Resistência, dados não publicados) e de resistência à rifampicina, de 0,2% para 1,5%. Seu longo e ininterrupto tempo de uso, de mais de seis décadas no país, revela uma curva histórica e esperada de aumento de resistência à isoniazida. A escolha do etambutol tem como racional a evidência de que os fármacos rifampicina, estreptomina e etambutol, quando associados à isoniazida, mostram maior capacidade de reduzir a falência de tratamento por seleção de cepas resistentes. Assim, o acréscimo do etambutol ao esquema evita o risco de falência e reduz o risco de recidiva em casos de resistência primária à rifampicina ou isoniazida (4,5).

A combinação (RHZE) em um mesmo comprimido (dose fixa combinada) na fase intensiva do tratamento é recomendada, há mais de década, pela OMS, como estratégia de adesão e operacionalização. As vantagens são minimizar erros de prescrição, diminuir o número de comprimidos, gerar melhor aceitação pelo paciente, facilitar a supervisão e melhorar a logística do controle farmacêutico (4,6).

Para a faixa etária abaixo de 10 anos, permanece o esquema com três fármacos: rifampicina (10 mg/kg), isoniazida (10 mg/kg) e pirazinamida (35 mg/kg). Embora aceite pela OMS, a justificativa para não introduzir o etambutol no Brasil foi a dificuldade de se identificar precocemente a neurite ótica nesse grupo, e de não existir formulações pediátricas de RHZE em doses combinadas, até o momento.

A revisão de normas nacionais recomenda esquemas para intolerância a um medicamento: intolerância à rifampicina: 2HZES₅/10HE; intolerância à isoniazida: 2RZES₅/7RE; intolerância à pirazinamida: 2RHE/7RH; e intolerância ao etambutol: 2RHZ/4RH. Igualmente, as seguintes recomendações para manejo de casos foram reforçadas ou introduzidas (4,5):

- Teste anti-HIV para todos os casos de tuberculose
- Supervisão de tratamento, independentemente de fatores de risco de abandono
- Casos resistentes e esquemas especiais tratados em unidades de referência
- Cultura e teste de sensibilidade para todos os casos de retratamento, considerando que o tratamento anterior é um preditor de resistência
- Para os casos com baciloscopia positiva no final

Quadro 3 - Esquema básico.

Regime	Fármacos	Peso corporal, kg	Dose
2RHZE (Fase intensiva, com 2 meses de duração)	RHZE	Até 20	R: 10 mg/kg H: 10 mg/kg Z: 35 mg/kg E: 25 mg/kg
		20 a 35	2 comprimidos
		36 a 50	3 comprimidos
		> 50	4 comprimidos
4RH (Fase de manutenção, com 4 meses de duração)	RH	Até 20	R: 10 mg/kg H: 10 mg/kg Z: 35 mg/kg E: 25 mg/kg
		20 a 35	2 comprimidos
		36 a 50	3 comprimidos
		>50	4 comprimidos

R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; e E: etambutol.

*Na descrição dos esquemas, utilizamos as seguintes abreviaturas: R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina; e Et: etionamida.

do segundo mês de uso do esquema básico, realizar testes de sensibilidade para a detecção precoce de resistência

ESQUEMAS E RECOMENDAÇÕES PARA TUBERCULOSE RESISTENTE EM ADULTOS E ADOLESCENTES

No advento de monorresistência, proceder da seguinte forma:

- Resistência à rifampicina: utilizar o esquema 2HZES/10HE

- Resistência à isoniazida: utilizar o esquema 2RZES/4RE

- Prorrogar a segunda fase do esquema básico para sete meses se justifica quando a monorresistência for identificada nessa fase do tratamento. Para tanto, é necessário observar a evolução clínico-radiológica e bacteriológica, assim como a adesão e o histórico terapêutico

No advento de polirresistência, proceder da seguinte forma:

- Resistência à rifampicina ou isoniazida + outro fármaco: esquemas individualizados, de acordo com o teste de sensibilidade

No advento de multirresistência:

- Resistência à rifampicina e isoniazida, resistência à rifampicina e isoniazida e outro(s) fármaco(s) de primeira linha, ou falência do esquema básico (persistência de baciloscopia positiva ao final do tratamento; fortemente positivos (++) ou (+++)) no início, mantendo-se assim até o quarto mês; ou positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade a partir do quarto mês de tratamento): ver Quadro 4

Quadro 5 - Esquemas especiais para hepatotoxicidade.

Doença hepática prévia	Sintomas	TGO/TGP	Esquema
SIM (Hepatite viral aguda; hepatopatia crônica viral, autoimune ou criptogênica)	Sem cirrose	> 3 x LSN	2SRE/7RE 2SHE/10HE 3SEO/9EO
		< 3 x LSN	Esquema básico
Hepatopatia alcoólica, esteatose hepática, hepatite alcoólica	Com cirrose		3SEO/9EO
NÃO Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento)	Icterícia	5 x LSN (ou 3 x LSN com sintomas)	Reintrodução RE → H → Z Reintrodução do Esquema básico ou substituto
		Persistência de 5 x LSN por 4 semanas ou casos graves de tuberculose	3SEO/9EO

TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; LSN: limite superior da normalidade; S: estreptomicina; R: rifampicina; E: etambutol; H: isoniazida; e O: ofloxacina.

As reações adversas leves aos medicamentos podem ser controladas com procedimentos para o alívio dos sintomas, evitando-se ao máximo modificar o esquema original. A recomendação do PNCT é que esses

Quadro 4 - Esquema para tuberculose multirresistente.^a

Regime	Fármacos	Dose por faixa de peso				Meses
		Até 20 kg	21 a 35 kg	36 a 50 kg	> 50 kg	
2S5ELZT Fase intensiva 1ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750-1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	2
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400-800 mg/dia	800-1.200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250-500 mg/dia	500-750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750-1.000 mg/dia	
4S3ELZT Fase intensiva 2ª Etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750-1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400-800 mg/dia	800-1.200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250-500 mg/dia	500-750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750-1.000 mg/dia	
12ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/dia	400-800 mg/dia	800-1.200 mg/dia	1.200 mg/dia	12
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250-500 mg/dia	500-750 mg/dia	750 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750-1.000 mg/dia	

S: estreptomicina; E: etambutol; L: levofloxacina; Z: pirazinamida; e T: terizidona.

^a Conduta na tuberculose extrarresistente: resistência à RH + uma fluoroquinolona + um injetável de segunda linha: utilizar amicacina, canamicina e capreomicina, em esquemas individualizados.

regimes especiais sejam conduzidos por especialistas, em unidades de referência, e notificados ao Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose, adotado no Brasil.

Os efeitos adversos mais graves (Quadro 5), que justificam a suspensão dos fármacos, são a hepatotoxicidade (causada por isoniazida, rifampicina e pirazinamida) e a neurite óptica (causada pelo etambutol).

REFERÊNCIAS

1. Mitchison DA. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Eur Respir J* 3:385-386, 1990.
2. Caminero JA. Guia de la Tuberculosis para Medicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 2003;390 pgs.
3. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Multi drug resistant tuberculosis in Brazil: history and control. *Revista de Saúde Pública* 41(sup 1):34-42, 2007.
4. Ministério da Saúde. Manual de Normas para a Tuberculose, edição 2011.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia SBPT. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol* 35(10):1018-48, 2009.
6. WHO. World Health Organization. Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis emergency, update – Ed. 2008.

Artigo original

Diagnóstico da Tuberculose na Infância e na Adolescência

Diagnosis of Tuberculosis among Children and Adolescents

Clemax C. Sant'Anna¹

RESUMO

Esta é uma revisão não sistemática da literatura sobre aspectos do diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar na infância e na adolescência.

Para o diagnóstico da tuberculose pulmonar, deve-se separar os pacientes em duas faixas etárias: em crianças (<10 anos), emprega-se na prática o sistema de pontuação recomendado pelas normas do Ministério da Saúde; em adolescentes (≥ 10 anos), recomenda-se a realização de baciloscopia de escarro, além de dados clínico-radiológicos. Os aspectos radiológicos em ambos os grupos são diferentes e podem auxiliar no diagnóstico. As formas de tuberculose extrapulmonar necessitam, em geral, de diferentes recursos para o diagnóstico, como punções, biópsias, exames histopatológicos e outros testes, além de prova tuberculínica e radiografias.

Discute-se também o diagnóstico de tuberculose em situações especiais: nos infectados por HIV, há a necessidade de amplo diagnóstico diferencial com outras pneumopatias (que podem mascarar ou estar associadas à tuberculose); e no período neonatal, necessita-se de alto grau de suspeição, principalmente quando a mãe está com tuberculose à época do parto. Na suspeita de tuberculose multirresistente, buscar associar a doença da criança com a da fonte de contágio.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico, Tuberculose/epidemiologia; Tuberculose/prevenção & controle.

ABSTRACT

This was a non-systematic review of the literature on the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in children and adolescents.

For the diagnosis of pulmonary tuberculosis, patients should be separated by age group: in children (< 10 years of age), the scoring system recommended by the Brazilian National Ministry of Health should be used; in adolescents (≥ 10 years of age), sputum smear microscopy is recommended in addition to clinic-radiologic features. Radiological findings differ between the groups and can be useful in making the diagnosis. In general, diagnosing extrapulmonary tuberculosis requires different resources for the diagnosis, such as taps and biopsies, as well as histopathological examinations and tests, such as tuberculin skin tests and X-rays.

We also discuss the diagnosis of tuberculosis in special settings: in HIV-infected patients, the differential diagnosis should be broad, including other lung diseases (which can mask or be associated with tuberculosis); in neonates, a high level of suspicion is required, especially if the mother has tuberculosis at delivery. In suspected cases of multidrug-resistant tuberculosis, attempts should be made to identify the source of infection.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/epidemiology; Tuberculosis/prevention & control.

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Clemax Couto Sant'Anna. Rua Cinco de Julho, 350, apto. 604, Copacabana. CEP: 22051-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2590-4891. E-mail: clemax01@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A tuberculose na infância difere da forma do adulto, pois costuma ser abacilífera, isto é, negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões. Além disso, crianças, em geral, não são capazes de expectorar. Em adolescentes (10 anos ou mais), encontram-se formas semelhantes às encontradas em adultos (tuberculose do tipo adulto). As lesões passam a ser mais extensas, nos terços superiores dos pulmões, escavadas e disseminadas bilateralmente; na maioria das vezes, os pacientes são bacilíferos.

PRIMOINFECÇÃO E TUBERCULOSE LATENTE

O estudo da tuberculose na infância implica inicialmente na dificuldade de se distinguir a tuberculose latente da tuberculose ativa ou em atividade.

O primeiro contato do indivíduo com o *Mycobacterium tuberculosis* leva à primoinfecção por tuberculose e, em última análise, à tuberculose latente. Nos países onde a carga de tuberculose é elevada, a tuberculose latente é mais prevalente na infância do que em adultos. Na infância, a primoinfecção por tuberculose leva ao predomínio da resposta celular tipo Th2: baixo número de células CD8+ e produção de IL-4 e IL-5 pelas células CD4+. Por isso, as formas disseminadas, como a meningoencefalite por tuberculose, são mais frequentes em crianças de baixa idade (1).

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

As manifestações extrapulmonares da tuberculose na infância ocorrem em aproximadamente 25% do total de casos. Algumas localizações são mais frequentes, como em gânglios periféricos, pleura, ossos e meninges (2,3).

Alguns grupos de risco são conhecidos para tuberculose extrapulmonar: idade \leq 4 anos, desnutridos graves, infectados por HIV, presença de imunodeficiên-

cias primárias, indivíduos em uso de esteroides a longo prazo, presença de neoplasias e transplantados (3,4). O diagnóstico da tuberculose extrapulmonar pode ser feito com o auxílio do Quadro 1.

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

A tuberculose pulmonar predomina na infância. Características peculiares da tuberculose pulmonar permitiram que as normas brasileiras separassem crianças (< 10 anos) de adolescentes (10-19 anos). Em crianças, em geral, se desenvolve a tuberculose primária (não bacilífera) e, em adolescentes, a tuberculose de reinfeção (ou de tipo adulto), muitas vezes bacilífera, com formas avançadas (2,5).

As principais manifestações clínicas na infância são febre moderada, persistente por mais de 15 dias e frequentemente vespertina, sendo comuns irritabilidade, tosse, perda de peso e sudorese noturna, às vezes profusa; a hemoptise é rara. Muitas vezes, a suspeita de tuberculose pulmonar ocorre em casos de pneumonia que não vêm apresentando melhora com o uso de antimicrobianos para germes comuns.

Os achados radiográficos mais sugestivos da tuberculose pulmonar em crianças 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 formam cavitações durante a evolução; e infiltrado nodular difuso (padrão miliar). Ver exemplos nas Figuras 1 e 2.

Em adolescentes (maiores de 10 anos), o padrão radiológico se assemelha ao de adultos: infiltrados nos terços superiores dos pulmões, disseminação uni ou bilateral dos infiltrados e cavernas nos terços superiores (Figura 3). A ocorrência de tuberculose pulmonar pleural (se manifestando por derrame pleural) é mais comum em adolescentes do que em crianças (3,5).

Quadro 1 - Aspectos diagnósticos da tuberculose extrapulmonar na infância.

Forma	Teste tuberculínico %	Anormalidades radiográficas %	Baciloscopia (pesquisa de BAAR) %	Cultura %	PCR %	Histopatologia %
Miliar	Variável	> 95	30-60	30-60	Variável	Variável
SNC	33	90	10-30	30-70	75-90	N/A
Linfadenopatia	Maioria	30-40	25	75	85	60-90
Pleural	90	Todos	Raro	20-40 (líquido) 50-60 (tecido)	75-90	70-80
Pericárdica	75	> 95	Raro	0-50 (líquido) 80-90 (tecido)	80	85-90
Abdominal	33-70	15-75	33	33-68	75	90
Urogenital	60	50	Raro	50	50	N/A
Óssea	Maioria	50	Raro	75	DPE	90
Cutânea	Maioria	10-20	< 10%	20-50	DPE	70-80

SNC: sistema nervoso central; N/A: não se aplica; DPE: dados pouco estudados.

Adaptado de Starke & Cruz (10).



Figura 1 - Radiografia em paciente com tuberculose pulmonar e óssea, demonstrando lesão escavada em fêmur.



Figura 2 - Radiografia de tórax de criança com tuberculose gânglio-pulmonar, demonstrando adenomegalia hilar direita e infiltrado pulmonar na base direita.



Figura 3 - Radiografia de tórax de um adolescente com tuberculose, mostrando redução de volume à esquerda, infiltrado no terço superior do hemitórax esquerdo com escavação de permeio.

A história de contato frequente ou duradouro com adulto com tuberculose (parente ou não) é um elemento de grande sensibilidade diagnóstica na infância.

O teste tuberculínico pode ser interpretado como sugestivo de infecção pelo *M. tuberculosis* quando a enduração cutânea for ≥ 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou imunossuprimidas; e ≥ 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos (2,3).

A busca de comprovação bacteriológica não deve ser o pilar do diagnóstico da tuberculose em crianças, mas sim deve valorizar dados clínicos, radiológicos e epidemiológicos compatíveis com a doença. Por outro lado, o diagnóstico bacteriológico passa a ser útil em adolescentes, pois nessa faixa de idade é mais comum haver doentes bacilíferos. Deve-se solicitar baciloscopia para pesquisa direta de BAAR e pela cultura para *M. tuberculosis*. Não se deve, contudo, deixar de se solicitar baciloscopia direta de escarro em crianças, desde que seja possível, levando-se em conta a idade e a colaboração do paciente.

Na prática, o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças é feito em bases clínico-radiológicas, epidemiológicas e pelo teste tuberculínico (Quadro 2), através do sistema de pontuação recomendado pelo Ministério da Saúde (2,6,7).

Quando a pontuação for inferior a 30, a criança deverá continuar a ser investigada e considerada a possibilidade de se tratar de tuberculose latente. . Nesse caso, deverá ser feito o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares, e podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico, como lavado gástrico, broncoscopia, escarro induzido, punções e métodos rápidos, quando pertinentes e de acordo com a sua disponibilidade dos serviços. Tal investigação, na prática, deve ser feita em centros de referência.

As técnicas alternativas aos métodos convencionais de diagnóstico compreendem o que se denomina de métodos rápidos. Dentre eles, encontram-se culturas em meios líquidos automatizados, PCR, testes sorológicos pela técnica de ELISA com antígenos purificados específicos, recombinantes combinados (através de técnica *in house*), atividade da adenosina deaminase em líquidos de serosas, testes de IFN- γ e o teste de observação microscópica de susceptibilidade aos antimicrobianos. Nenhum deles foi ainda incorporado à rotina, seja pelo custo elevado de alguns, seja pela falta de estudos em população infantil de outros. Além disso, há a necessidade de mais estudos em populações especiais de crianças, como aquelas vacinadas com BCG, as desnutridas, as de diferentes faixas etárias, as infectadas ou não pelo HIV ou sob outras situações de imunossupressão (8).

Quadro 2 - Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes com resultados negativos à baciloscopia.

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

Interpretação: Maior ou igual a 40 pontos:

Diagnóstico muito provável

30 a 35 pontos:

Diagnóstico possível

Igual ou inferior a 25 pontos:

Diagnóstico pouco provável. Se a criança for ASSINTOMÁTICA e a radiografia de tórax NORMAL, é provável ser infecção latente por tuberculose.

Pts: pontos.

COINFEÇÃO TUBERCULOSE/HIV

Há diferenças entre adultos e crianças coinfectados por HIV e *M. tuberculosis*. Em adultos, a infecção por tuberculose é geralmente adquirida antes da infecção por HIV. Nesses casos, a tuberculose se instala por reativação endógena. Por outro lado, ainda muitas crianças são infectadas pelo HIV no período neonatal ou em fases precoces da vida e são expostas à tuberculose posteriormente. Crianças pequenas infectadas por HIV, principalmente nas áreas de elevada prevalência do vírus, têm um risco de morbidade e mortalidade por outras doenças infecciosas (como pneumonia por germes comuns e por *Pneumocystis jirovecii*) e podem falecer por essas infecções antes de serem infectadas pelo *M. tuberculosis* (9).

No Brasil, o sistema de pontuação para o diagnóstico de tuberculose (Quadro 2) em crianças infectadas por HIV mostrou-se útil e pode ser recomendado (7).

O diagnóstico das formas extrapulmonares de tuberculose pode ser feito com o auxílio do Quadro 1 (10).

TUBERCULOSE NO PERÍODO NEONATAL

A tuberculose perinatal recebeu destaque no Manual de recomendações de tuberculose do Ministério da Saúde (2010), pois, embora rara, encerra elevada gravidade e deve ser pensada no recém-nascido cuja mãe esteja com tuberculose à época do parto. Muitas vezes passa despercebida e leva a alta morta-

lidade no período neonatal. Havendo suspeita forte, recomenda-se o exame histopatológico da placenta (e cultura para *M. tuberculosis* quando possível), radiografia de tórax do recém-nascido (padrão miliar em metade dos casos) e ultrassonografia abdominal, que pode mostrar pequenos focos hipoeoicos múltiplos no fígado e no baço. O rendimento dos exames bacteriológicos pode ser expressivo, por se tratar de uma forma disseminada da doença. Assim, estariam indicados lavado gástrico, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal (nos casos com ventilação mecânica), coleta de liquor, líquido pleural e peritoneal, urina e secreção de ouvidos (2).

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

No Brasil, ainda é infrequente se fazer o diagnóstico de tuberculose multirresistente na infância. A suspeita, em geral, pode se estabelecer em adolescentes em algumas situações particulares, nas quais o paciente com tuberculose pulmonar não vem evoluindo satisfatoriamente e quando as lesões radiológicas se tornam mais extensas a despeito do tratamento. A suspeita fica reforçada se o paciente for contato de um caso conhecido de tuberculose multirresistente (4). Nessas situações, deve-se reiterar a indicação de baciloscopia e cultura para *M. tuberculosis* com testes de sensibilidade.

REFERÊNCIAS

1. Sterling TR, Martire T, Almeida A S et al. Immune function in young children with previous pulmonary or miliary/meningeal tuberculosis and impact of BCG vaccination. *Pediatrics* 2007;120:e912-e921
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para controle da tuberculose no Brasil. Brasília, 2010.. Disponível em: [www. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf)
3. [SBPT] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para tuberculose da SBPT. *J Bras Pneumol.* 2009; 35: 1018-1048.
4. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371, 41p.
5. Sant'Anna C, March MF, Barreto M, Pereira S, Schmidt C. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. *Int J. Tuberc. Lung. Dis* 2009; 13: 1566- 1568.
6. Sant'Anna CC, Orfaliais CTS, March MFPB, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic score system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children, *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(4):463-65.
7. Pedrozo C, Sant'Anna CC, March MFPB, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:413-415.
8. Martire TM. Diagnóstico laboratorial de la tuberculosis e n la infância:métodos convencionales y métodos rápidos. In : Sant'AnaCC, Arango M, Tuberculosis en niños y jóvenes. Rio de Janeiro, Atheneu Hispanica, 2011. p: 57-67
9. Van-Dunem JC, Alves R. Coinfeccion de tuberculosis y VIH. In : Sant'AnaCC, Arango M, Tuberculosis en niños y jóvenes. Rio de Janeiro, Atheneu Hispanica, 2011. P: 85-92.
10. Starke J, Cruz AT. Tuberculosis estrapulmonar. In : Sant'AnaCC, Arango M, Tuberculosis en niños y jóvenes. Rio de Janeiro, Atheneu Hispanica, 2011 p: 69-77.

Artigo original

Tuberculose e Biossegurança

Tuberculosis and Biosafety

Jorge E. Pio¹

RESUMO

O objetivo deste artigo foi revisar as principais medidas de biossegurança direcionadas ao controle da transmissão da infecção por tuberculose em serviços de saúde.

A transmissão da tuberculose sempre foi uma preocupação frequente nos serviços de saúde, e o crescimento de cepas resistentes aos tuberculostáticos de primeira linha e o surgimento da AIDS têm tornado essa preocupação mais intensa. O risco de transmissão da tuberculose varia em função da carga bacilar presente nas gotículas produzidas por um caso fonte com tuberculose ativa ao tossir, espirrar ou falar, do tempo de duração do contato com a fonte e de fatores ligados ao ambiente onde esse contato ocorre. Todas as medidas de biossegurança direcionadas à redução da transmissão da infecção baseiam-se no conhecimento desses fatores.

Essas medidas são divididas em três grupos: medidas administrativas, medidas de engenharia e medidas de proteção individual, sendo que as medidas administrativas são consideradas as mais importantes.

Descritores: Tuberculose/prevenção & controle, Tuberculose/transmissão; Pessoal de saúde.

ABSTRACT

The purpose of this paper was to review the state of biosafety in tuberculosis control at health care facilities.

The transmission of tuberculosis has always been a concern, the growth of strains resistant to first-line antituberculosis drugs and the emergence of AIDS having intensified this concern. The risk of tuberculosis transmission varies depending on the bacterial load present in the droplets produced by a source case with active tuberculosis coughing, sneezing, or talking; the duration of contact with the source; and factors related to the environment in which the contact occurs. All biosafety measures aimed at reducing transmission are based on the knowledge of these factors.

Biosafety measures are divided into three groups: administrative, engineering, and personal protection. The administrative measures are considered the most important.

Keywords: Tuberculosis/prevention & control; Tuberculosis/transmission; Health personnel.

1. Gerência de Pneumologia Sanitária, Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Jorge Eduardo Pio. Avenida Afonso Cavalcanti, 455, Bloco 1, Sala 803, Centro Administrativo São Sebastião, Cidade Nova. CEP: 20211-901, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 3971-1639. E-mail: jorgee.pio@smsdc.rio.rj.gov.br.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença de fácil transmissão de pessoa a pessoa por intermédio das vias respiratórias. Apesar de essa informação ser conhecida há algumas décadas e das muitas publicações sobre o tema, na realidade, em nosso meio, pouco tem sido feito de forma objetiva e organizada em grande parte dos serviços de saúde no sentido de controlar essa transmissão, mesmo nos serviços especializados em doenças respiratórias. Com o advento da AIDS e o surgimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a vários tuberculostáticos, o controle da transmissão da infecção dentro dos serviços de saúde tornou-se ainda mais necessário e urgente em todo o mundo e, em especial, nos países com alta prevalência da doença (1-4). O risco de transmissão da tuberculose varia em função dos seguintes fatores: carga bacilar presente nas gotículas produzidas por um caso fonte com tuberculose ativa ao tossir, espirrar ou falar; tempo de duração do contato com a fonte; e fatores ligados ao ambiente onde esse contato ocorre que possam determinar a remoção das partículas infectantes (5). Todas as medidas de biossegurança direcionadas à redução da transmissão da infecção baseiam-se no conhecimento desses três fatores. O objetivo do presente artigo foi rever, de forma sucinta, as principais medidas de controle da transmissão da tuberculose.

MEDIDAS DE CONTROLE

Diversos estudos e documentos publicados por organizações de grande peso, como a Organização Mundial da Saúde e *Centers for Disease Control and Prevention* (6-8) classificam essas medidas de biossegurança em três grandes grupos: medidas administrativas, medidas de engenharia e medidas de proteção individual. Independentemente do tipo de serviço de saúde, recomenda-se que as medidas administrativas sejam priorizadas, pois, a partir de uma avaliação realizada a nível gerencial, serão definidos que tipos de medidas de engenharia e de proteção individual serão necessários em função do perfil do serviço; além disso, esse nível administrativo/gerencial é responsável pela avaliação e controle das medidas implantadas. As medidas de proteção individual podem ser consideradas as menos efetivas em relação às outras, pois essa efetividade depende da adesão do indivíduo aos equipamentos de proteção individual (EPI), o que pode variar bastante na dependência do tipo de equipamento, do tempo de uso e do próprio indivíduo.

MEDIDAS ADMINISTRATIVAS

As medidas administrativas devem ser consideradas como as mais importantes, devendo preceder a quaisquer outras medidas. Oferecem proteção a todos os indivíduos que frequentam um serviço de saúde, incluindo profissionais e usuários. Têm por base a avaliação do risco de infecção local, a identificação pre-

coce dos possíveis casos, a redução do tempo entre o diagnóstico e o início de tratamento e a definição das outras medidas identificadas como necessárias para o perfil de cada unidade (8,9).

Algumas medidas comuns para qualquer perfil de unidade são as seguintes:

- Instituir um grupo para o controle da infecção
- Avaliar o risco de transmissão de tuberculose em toda a unidade e em locais específicos dentro da unidade (número de casos notificados, inquérito tuberculínico entre os profissionais e taxa de conversão)
- Definir onde e quais medidas devem ser implantadas
- Divulgar o resultado da avaliação de riscos
- Divulgar informações para a equipe sobre a infecção e as medidas de biossegurança definidas
- Avaliar e monitorar periodicamente o risco de infecção

MEDIDAS DE ENGENHARIA

As medidas de engenharia são consideradas as mais dispendiosas e, portanto, devem ser implantadas após uma avaliação criteriosa sobre o perfil da unidade de saúde e os tipos de serviços prestados na unidade. Sempre que possível, um estudo da ventilação do ambiente deve ser realizado com a utilização de um anemômetro, equipamento capaz de medir a velocidade do fluxo do ar, com o objetivo de avaliar como ocorre o fluxo de ar em termos de velocidade e volume entre o ambiente interno e o externo, além da medição do volume da sala, em metros cúbicos. Caso o fluxo de ar não seja capaz de remover no mínimo seis vezes o volume de um ambiente a cada hora, deve ser considerada a necessidade da abertura de janelas ou da instalação de ventiladores ou exaustores para se alcançar uma troca que deve ser superior a doze vezes o volume do ambiente a cada hora (10). Em ambientes onde ocorra a geração de aerossóis possivelmente contaminantes, é mandatória a instalação de filtros *high efficiency particulate air* (HEPA, filtros de alta eficiência na retenção de partículas no ar).

São medidas de engenharia:

- Implantar medidas que promovam a ventilação natural ou forçada dos ambientes (janelas, ventiladores e exaustores)
- Adequar a disposição do mobiliário de forma que o fluxo se faça da fonte de infecção para o ambiente externo ou para o filtro, sem circular pelo ambiente
- Nos ambientes onde sejam realizados procedimentos com geração de aerossol, é mandatório o uso de filtros HEPA (broncoscopia, escarro induzido, em centros cirúrgicos, etc.).

MEDIDAS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL

As medidas de proteção individual necessitam de orientação técnica para o usuário e contam com a adesão do usuário para serem efetivas (11). A simples

oferta de respiradores do modelo adequado sem outras medidas de biossegurança mais amplas pode causar uma sensação de segurança irreal. Os respiradores classificados pela agência americana de saúde e segurança do trabalho, como N95, são os mais adequados para o tamanho de partícula infectante na tuberculose (12); contudo, o Ministério do Trabalho e Emprego do Brasil, por meio da Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho, utiliza o critério da agência europeia de segurança no trabalho para classificar os respiradores fabricados em nosso país, e a OMS considera o respirador com classificação PFF2 desse órgão como equivalente ao N95. O respirador deverá ser utilizado obrigatoriamente nos locais ocorra a geração de aerossóis e em ambulatórios onde se concentrem um grande número de pacientes, independentemente de outras medidas de biossegurança.

São medidas de proteção individual:

- Uso do EPI correto, quando indicado (respiradores tipo N95 ou PFF2)
- Uso correto do EPI (adequação do modelo do equipamento ao tamanho do rosto e realização de um teste de vedação simples)

RECOMENDAÇÕES PARA AMBIENTES ESPECIAIS

Ambiente hospitalar de internação (1,8,13,14)

- Internação em quarto individual com ventilação adequada
- Os casos de multirresistência requerem isolamento em enfermaria separada, com quarto adequadamente ventilado ou, de preferência, com pressão negativa e controle de saída com filtro HEPA
- Uso de respirador N95 ou PFF2 pelos profissionais de saúde
- Uso de máscara cirúrgica no paciente, quando

houver necessidade de transporte a outra unidade

- Manutenção dessas recomendações por, no mínimo, duas semanas após o início de tratamento efetivo e acompanhamento com baciloscopia semanal até a negativação

Ambiente de terapia intensiva

- Manter suspeição clínica elevada e coletar secreção respiratória para pesquisa de BAAR e cultura para micobactéria
- Todo o caso suspeito deve ser colocado em quarto individual com pressão negativa e com instituição de precauções respiratórias
- Utilizar sistema fechado para aspiração endotraqueal
- Utilizar filtro bacteriano no circuito expiratório de ventilação mecânica

Ambiente cirúrgico

- Postergar procedimentos eletivos até que o paciente não seja mais contagioso
- Utilizar sala cirúrgica com antessala. Para sala cirúrgica sem antessala, fechar a porta e reduzir ao mínimo o fluxo de pessoas
- Realizar o procedimento em horário de menor circulação
- Profissionais de saúde devem usar máscara N95

Ambiente de autópsia

- Frente a casos suspeitos ou conhecidos de tuberculose, os profissionais devem usar máscara N95
- A sala deve ter ventilação adequada, com pressão negativa e com 12 trocas/hora
- Exaustão da sala longe de janelas e de circulação de pessoas

REFERÊNCIAS

1. Curran ET. Tuberculosis and infection control: a review of the evidence. 2006.
2. Protecting health care workers from tuberculosis. 2008.
3. Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del CR, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1995; 122(2):90-95.
4. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995; 332(2):92-98.
5. Wenger PN, Otten J, Breeden A, Orfas D, Beck-Sague CM, Jarvis WR. Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among healthcare workers and HIV-infected patients. *Lancet* 1995; 345(8944):235-240.
6. Bock N, United States, Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health and Human Services; 2007.
7. Maciel EL, Prado TN, Favero JL, Moreira TR, Dietze R. Tuberculosis in health professionals: a new perspective on an old problem. *J Bras Pneumol* 2009; 35(1):83-90.
8. Franco C, Zanetta DM. Assessing occupational exposure as risk for tuberculous infection at a teaching hospital in Sao Paulo, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(4):384-389.
9. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med* 2006; 3(12):e494.
10. Atkinson J, Chartier Y, Pessoa-Silva C, Jensen P, Li Y, Seto W. WHO Guideline, Natural ventilation for infection control in health-care settings. World Health Organization 2009
11. Kenneth I. Shine, M.D., Bonnie Rogers, Dr.P.H., R.N., and Lewis R. Goldfrank, M.D. Novel H1N1 Influenza and Respiratory Protection for Health Care Workers. *N Engl J Med* 2009; 361:1823 - 1825
12. Radonovich LJ Jr, Cheng J, Shenal BV, Hodgson M, Bender BS. Respirator tolerance in health care workers. *JAMA* 2009;301:36-8.
13. Rothman RE, Hsieh YH, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(4):989-1017.
- (14) Jaramillo E, World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2008; Emergency update.

Artigo original

Tratamento da Tuberculose em Situações Especiais

Treatment of Tuberculosis in Special Settings

Silvana S. de Miranda¹

RESUMO

O objetivo deste artigo foi revisar o tratamento da tuberculose em situações especiais: pacientes com hepatopatias, nefropatias, diabetes, assim como em gestantes, nutrizes e soropositivos para o HIV.

Estão relacionadas às orientações de reintrodução dos fármacos em pacientes hepatopatas, as doses ajustadas para os nefropatas, o uso de hipoglicemiantes orais e insulina em diabéticos e o uso da rifabutina em pacientes com tuberculose/HIV, além do uso da piridoxina como prevenção e tratamento de efeitos adversos.

Com essas medidas, há uma melhora na qualidade de vida e no desfecho do tratamento dos pacientes com tuberculose em situações especiais.

Descritores: Tuberculose/terapia; Comorbidade; Toxicidade às drogas.

ABSTRACT

The objective of this paper was to review the treatment of tuberculosis in special settings: patients with liver disease, renal disease, or diabetes; pregnant or breastfeeding patients; and HIV-infected patients.

There are guidelines related to the reintroduction of antituberculosis drugs in patients with liver disease, doses adjusted for renal disease, use of oral hypoglycemics and insulin in diabetics, and the use of rifabutin in patients with tuberculosis/HIV co-infection, as well as the use of pyridoxine to prevent and treat adverse effects.

The use of the measures described can improve quality of life and treatment outcomes in patients with tuberculosis in special settings.

Keywords: Tuberculosis/therapy; Comorbidity; Drug toxicity.

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Silvana Spíndola de Miranda. Faculdade de Medicina da UFMG, Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia. CEP: 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel. 55 31 3409-9599. E-mail: silvanaspindola@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O tratamento da tuberculose em pacientes portadores de comorbidades ou que desenvolvem toxicidade à medicação deve ser avaliado de maneira diferenciada; assim, é importante definir quando essa situação se apresenta para que haja uma condução adequada do tratamento. A dosagem dos medicamentos, o tempo de tratamento e a piora ou o surgimento de efeitos adversos devem ser levados em consideração para diminuir o desconforto do paciente. Dessa forma, uma adequada conduta reduz o risco de recidiva, abandono e resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos utilizados. Em geral, os pacientes que desenvolvem efeitos adversos menores devem manter o tratamento antituberculose e usar medicação para o alívio dos sintomas, sem a necessidade de mudança no tratamento. Para aqueles pacientes que apresentam efeitos adversos maiores, a droga responsável deve ser interrompida e reiniciada quando possível. Esses pacientes devem ser acompanhados em locais de referência por profissionais experientes. Na presente revisão, iremos abordar o tratamento de pacientes com hepatopatias, nefropatias e diabetes, além de gestantes, nutrízes e soropositivos para o HIV.

HEPATOPATIAS

Os medicamentos de primeira linha — rifampicina, isoniazida e pirazinamida — podem causar dano hepático em um paciente com ou sem doença hepática prévia. O etambutol raramente causa hepatotoxicidade. A rifampicina pode levar a icterícia assintomática, sem evidência de hepatite. Uma atenção especial deve ser dada a pacientes alcoolistas, com doença hepática atual ou prévia, aqueles com infecção pelo HIV ou aqueles que fazem uso de medicamentos que podem interagir com os medicamentos antituberculose e que aumentarão a toxicidade hepática. Os seguintes exames laboratoriais devem ser solicitados nesses casos citados acima: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas, fosfatase alcalina e marcadores para hepatites virais (1-4).

A decisão de interromper, trocar ou reintroduzir os medicamentos antituberculose irá depender do fato de o paciente estar na fase intensiva ou na de manutenção, da gravidade da doença hepática e da gravidade da tuberculose (1-4).

Se o tratamento for interrompido e a tuberculose for grave, se a normalização de AST e ALT não ocorrer até a quarta semana no caso de tuberculose não grave e se a reintrodução dos medicamentos causarem o retorno dos sintomas maiores e novas alterações hepáticas, medicamentos não hepatotóxicos devem ser introduzidos, como a estreptomina e fluoroquinolonas — ofloxacina ou levofloxacina. Caso a opção seja pela reintrodução, a primeira medicação a ser introduzida

deve ser rifampicina mais etambutol, seguidas por isoniazida e, por último, pirazinamida (1-4).

Uma importante avaliação deve ser aventada em relação aos exames laboratoriais: se há aumento das bilirrubinas e da fosfatase alcalina com pouco aumento da ALT, isso indica colestase, mas se há um aumento somente da ALT, é provável o dano nos hepatócitos. O aumento da AST pode ser também causado por alteração de células dos músculos, coração e rim. Dentre os medicamentos do esquema básico, a pirazinamida é mais hepatotóxica; assim, em casos graves de dano hepático, a sua utilização deve ser evitada. Porém, a utilização da rifampicina e da isoniazida deve ser tentada pela sua eficácia no tratamento. O aumento das enzimas hepáticas pode ocorrer pela própria tuberculose e melhoram após o início do tratamento, sem indicação de mudança no tratamento. É importante descartar outras causas de hepatite antes de defini-la como hepatite pelo regime antituberculose (1-4).

As condutas a serem seguidas são as seguintes:

1) Caso de paciente com hepatopatia prévia (hepatite viral aguda, hepatite crônica ou hepatopatia alcoólica)

a) Sem cirrose

i) ALT/AST acima de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), deve ser utilizado um dos seguintes esquemas*: 2SRE/7RE, 2SHE/10HE ou 3SEO/9EO

ii) ALT/AST < 3 vezes o LSN, deve ser utilizado o esquema básico

b) Com cirrose

i) Nesses casos, as normas do Ministério da Saúde orientam a utilização do esquema 3SEO/9EO

2) Caso de pacientes sem hepatopatia

a) Icterícia assintomático acima de 5 vezes o LSN das ALT/AST: aguarda-se até a dosagem das ALT/AST reduzir abaixo de 3 vezes o LSN e reintroduzir rifampicina e etambutol; após 3-7 dias, reintroduzir isoniazida; e após 3-7 dias, reintroduzir pirazinamida. Nos casos de tuberculose grave ou quando não houver a diminuição das ALT/AST em até 4 semanas, utilizar o esquema 3SEO/9SE. A toda reintrodução, deve ser realizada a dosagem de ALT/AST.

b) Com sintomas (dor abdominal ou vômitos incoercentes) ALT/AST acima de 3 vezes o LSN: aguarda-se até a normalização das ALT/AST e reintroduzir rifampicina e etambutol; após 3-7 dias, reintroduzir isoniazida; e após 3-7 dias, reintroduzir pirazinamida. Nos casos de tuberculose grave ou quando não houver a diminuição das ALT/AST em até 4 semanas, utilizar o esquema 3SEO/9SE.

O medicamento responsável pela alteração hepática deve ser suspenso, e a reintrodução deve seguir os esquemas abaixo:

- Se rifampicina: 2HZES/10HE
- Se isoniazida: 2RZES/4RE
- Se pirazinamida: 2RHE/7RH

*Na descrição dos esquemas, utilizamos as seguintes abreviaturas: R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomina; e O: ofloxacina.

O uso da ofloxacina pode ser substituído pelo da levofloxacina, apesar de não haver evidência científica quanto à dosagem. O Ministério da Saúde indica, para pacientes acima de 50 kg, ofloxacina 800 mg/dia e levofloxacina 750 mg/dia em uma única tomada (2).

NEFROPATIAS

O tratamento da tuberculose em nefropatas depende do *clearance* da creatinina para a redução da dose ou para o aumento do intervalo entre as doses. A rifampicina e a isoniazida são eliminadas quase que inteiramente por excreção biliar ou metabolizadas em compostos não tóxicos. Há uma excreção renal significativa com o etambutol e com os metabólitos da pirazinamida; assim, esses medicamentos devem ser ajustados. Um regime sem etambutol pode ser uma boa escolha para esses pacientes. Devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade da estreptomina, esse medicamento deve ser evitado; porém, se for necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado. Se possível, o nível sanguíneo do fármaco deve ser monitorado (2,3,5).

Abaixo é descrito o cálculo do *clearance* da creatinina:

a- *Clearance* da creatinina = (140 – idade) x (peso em Kg) dividido por 72 x creatinina sérica (mg%) para homens.

b- *Clearance* da creatinina = (140 – idade) x (peso em Kg x 0,85) dividido por 72 x creatinina sérica (mg%) para mulheres.

A dose deve ser dada por kg de peso corpóreo e ajustada segundo a Tabela 1.

Tabela 1 - Dosagem dos medicamentos para tuberculose em pacientes com nefropatias.

Medicamentos	Ajuste da medicação de acordo com o <i>clearance</i> da creatinina		
	> 50 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min
Rifampicina	Não	Não	Não
Isoniazida (alterar a dosagem)	Não	100% ou reduzir para 75 % da dose	Reduzir para 50% da dose
Pirazinamida (alterar o intervalo entre as doses)	Não	Não	Dose em 24h ou em 48h
Estreptomina (alterar o intervalo entre as doses)	Não	Dose em 24h ou em 72h	Dose em 72h ou em 96h
Etambutol (alterar a dosagem)	Não	100% da dose ou reduzir em 50%	Reduzir a dose em 50% ou 25%

DIABETES

O tratamento da tuberculose de pacientes portadores de diabetes mellitus é o esquema básico. Porém, para aqueles que estão em uso de hipoglicemiantes

orais, deve-se aumentar a dose e realizar um controle rigoroso da glicemia, que deve ser mantida abaixo de 160 mg/dL. O Ministério da Saúde orienta a troca do hipoglicemiante por insulina para um melhor controle da glicemia, devido à interação com a rifampicina, que leva à diminuição da ação do hipoglicemiante. O tempo de tratamento dos pacientes com diabetes insulino-dependentes, quando do diagnóstico de tuberculose, pode ser prolongado — esquema 2RHZE/7HE (1-3).

GESTANTES E NUTRIZES

O tratamento da tuberculose em nefropatas dependo tratamento para tuberculose nas gestantes e nutrizes é realizado com o esquema básico, porém com especial atenção aos efeitos adversos. A neurite periférica e a crise convulsiva após o nascimento e em crianças sendo amamentadas por mães com tuberculose sem o uso da piridoxina pode acontecer. Assim, o seu uso é recomendado para a mãe (40-50 mg/dia) e para o filho (5-10 mg/dia). Há contraindicação do uso da etionamida, aminoglicosídeos e quinolonas; porém, essas últimas podem ser usadas quando a paciente é portadora de cepas multirresistentes do *M. tuberculosis*, desde que o benefício seja maior que os riscos (2,3,6).

PACIENTES PORTADORES DO HIV

O tratamento do paciente com tuberculose portador do HIV segue as mesmas recomendações dos pacientes que não são coinfetados. É importante, portanto, solicitar a todos os pacientes com tuberculose a sorologia anti-HIV para que se faça uma melhor conduta do tratamento da coinfeção, a fim de impedir a maior mortalidade desses pacientes. Além disso, esses indivíduos terão acesso mais rápido à terapia antirretroviral (ARV) quando necessário (2,7).

Sempre que possível, a rifampicina deve fazer parte do esquema antituberculose, pois esse medicamento tem maior eficácia, diminui a recidiva, a falência e a letalidade. Os ARVs que devem ser utilizados, quando indicados, são os inibidores de protease associados a dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRAN), ou três ITRAN, pois são compatíveis com a rifampicina. O uso da rifabutina em substituição à rifampicina deve ser individualizado e seguir a melhor opção da terapia ARV. O tratamento com ARVs deve ser iniciado em torno de 30 dias após o tratamento da tuberculose, quando indicado (forma cavitária de tuberculose e virgem de tratamento para tuberculose e HIV). É necessária uma especial atenção na conduta terapêutica desses pacientes devido à possibilidade de efeitos adversos e de interação medicamentosa, que aumentam ou diminuem os efeitos tanto dos medicamentos da tuberculose como dos ARVs (7-10).

Em pacientes portadores do HIV em uso de ARVs e que iniciam o tratamento da tuberculose, pode haver a síndrome da reconstituição imune, na qual o paciente apresenta febre, emagrecimento, linfadenite e, no radiograma de tórax, consolidação pulmonar, infiltrados e nódulos, devido a uma intensa reação inflamatória. Nesses casos, não há a necessidade da suspensão da medicação, mas deve-se incluir o uso de corticoides (7-11).

A piridoxina (vitamina B6) deve ser dada para pacientes alcoolistas atuais ou antigos, diabéticos, grávidas e pacientes portadores do HIV na dose de

40-50 mg/dia para evitar neurite periférica e convulsões, devido ao efeito adverso da isoniazida e do etambutol (1-3).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os pacientes que deverão utilizar esquemas especiais devem ser acompanhados em locais de referência, onde profissionais da saúde têm experiência para a condução adequada dos casos. Os pacientes devem ter um acompanhamento multiprofissional para que tenham uma melhor adesão e é sempre recomendado o tratamento supervisionado.

REFERÊNCIAS

1. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048.
2. Ministério da Saúde. 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.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:603-62.
5. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: a preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(9):1028-32.
6. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(1):65-79.
7. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005;19(14):1481-6.
8. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-52.
9. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (Centers for Disease Control and Prevention). Division of Tuberculosis Elimination. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
10. World Health Organization. TB/HIV: A Clinical Manual. Geneva: World Health Organization; 2004.
11. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-11):1-77. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2005;53(51):1203. Dosage error in article text.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ** ISSN-1415-4315, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria homepage do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na www.sopterj.com.br. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respecti-

vas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas: Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências:

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um * e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar ** e realizar uma anotação mais detalhada. As referências marcadas com * ou ** devem ter sido

publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem * ou ** não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ou anotados.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada*. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb*, 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Profa. Dra. Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD – Professora Titular UFRJ: pmmrocco@gmail.com
Endereço de Pulmão RJ - pulmaorj@gmail.com