

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

IAN REHFELD DE ANDRADE
RAFAEL DE ALMEIDA RODRIGUES
SAULO KHOURY

**COMPARAÇÃO E APLICABILIDADE DE TESTES DIAGNÓSTICOS
PARA TUBERCULOSE PULMONAR NA PRÁTICA MÉDICA**

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

IAN REHFELD DE ANDRADE
RAFAEL DE ALMEIDA RODRIGUES
SAULO KHOURY

**COMPARAÇÃO E APLICABILIDADE DE TESTES
DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE PULMONAR
NA PRÁTICA MÉDICA**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho
de Conclusão de Curso II como um dos requisitos
para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professora Raquel Noboa

Ass. _____

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

IAN REHFELD DE ANDRADE
RAFAEL DE ALMEIDA RODRIGUES
SAULO KHOURY

**COMPARAÇÃO E APLICABILIDADE DE TESTES DIAGNÓSTICOS
PARA TUBERCULOSE PULMONAR NA PRÁTICA MÉDICA**

APROVADO PELA BANCA:

PROF. _____

PROF. _____

EM _____ DE _____ 2021

DUQUE DE CAXIAS

2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a todos que nos apoiaram para a realização do mesmo, ao Senhor, nossas famílias, nossos professores, nossos amigos e a ciência.

AGRADECIMENTOS

Em princípio, a nossa professora e orientadora, Raquel Noboa, por todo ensinamento e orientação para conhecimento e estudo do assunto deste trabalho, como de Pneumologia.

Aos nossos pais e familiares, nossos amigos e namoradas, em especial ao pai do Ian, Marco Antonio, pela ideia sobre o assunto e pela ajuda mediante ao trabalho.

À Mansão, pela estrutura física necessária para idealização e realização deste trabalho.

“A ARTE É LONGA E A VIDA É BREVE”

HIPÓCRATES

RESUMO

A Tuberculose é uma doença infecciosa, cuja etiologia mais importante é o *Mycobacterium tuberculosis*. Sua principal característica clínica é a lesão em parênquima pulmonar, e de transmissão é a inalação de partículas de aerossol contaminadas pelo Bacilo de Koch. O aerossol é produzido pela tosse, espirro ou fala de pacientes chamados ‘bacilíferos’, pois possuem bacilos no escarro. Na maioria das pessoas que tem contato com o bacilo, apenas 10% se infectam. Sendo 5% desses desenvolvem a tuberculose primária, que é definida as manifestações decorrentes da infecção primária com o agente infeccioso, nos primeiros 3 anos após primo infecção. No Brasil, a infecção costuma ocorrer na infância ou na adolescência, por ser um país endêmico. Os sintomas mais frequentes são febre baixa, tosse seca, com a presença de sudorese noturna, que costuma ser vespertina. Para o diagnóstico de tuberculose, é feita a associação de anamnese e exame clínicos apurados, em conjunto com exames de imagem e exame sorológicos que demonstrem o Bacilo de Koch presente no organismo. Este trabalho visa categorizar as diferenças técnicas de testes diagnósticos para a confirmação da Tuberculose. Evidenciando sua forma de execução, sua aplicabilidade clínica e comparar em relação a eficácia de cada técnica. Este é um trabalho qualitativo e descritivo, do tipo revisão bibliográfica, com estratégia de pesquisa na qual inclui a revisão na literatura de artigos científicos publicados em revistas especializadas e sites de notícia por meio de buscas nas bases de dados Scielo, ScienceDirect, BVS, PubMed e LILACS. Para a confecção deste, foram utilizados 37 artigos dos 53 selecionados inicialmente. No decorrer do texto, as técnicas diagnósticas foram divididas de acordo com a sua forma de atuação, sendo dividido em diagnóstico clínico, radiológico, bacteriológico, histológico, de infecção latente e em crianças para melhor abordagem do assunto. O Brasil pertence ao grupo de 30 países definido pela OMS como prioritário o controle da Tuberculose. Cerca de 10% dos casos novos de Tuberculose diagnosticados no Brasil apresentam coinfeção pelo HIV. A Tuberculose ainda é considerada a principal causa de morte em todo mundo por uma doença infecciosa. As pessoas com menor renda per capita costumam ser afetadas de forma desproporcional, deixando-as mais vulneráveis. O diagnóstico precoce e adequado, a identificação da tuberculose multirresistente, o tratamento eficaz e a prevenção com políticas públicas, são os pilares para o controle da doença.

Palavras chaves: Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnóstico; Infecção Latente; Infecção Multirresistente;

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease whose etiology is the most important *Mycobacterium tuberculosis*. Its main clinical feature is damage to the lung parenchyma, and its transmission is the inhalation of aerosol particles contaminated by the *Bacillus* of Koch. Aerosol is produced by coughing, sneezing, or speaking in patients called 'bacilliferous', as they have bacilli in their sputum. In most people who have contact with the bacillus, only 10% are infected. 5% develop primary tuberculosis, which is defined as manifestations resulting from the primary infection with the infectious agent, in the first 3 years after the first infection. In Brazil, the infection usually occurs in childhood or adolescence, as it is an endemic country. The most frequent symptoms are low-grade fever, dry cough, with the presence of night sweats, which is usually in the afternoon. For the diagnosis of tuberculosis, the association of anamnesis and accurate clinical examination is carried out, together with imaging and serological examinations that demonstrate the *Bacillus* of Koch present in the body. This work aims to categorize the technical differences in diagnostic tests for the confirmation of Tuberculosis. Evidencing its form of execution, its clinical applicability and comparing in relation to the effectiveness of each technique. This is a qualitative and descriptive work, of the bibliographic review type, with a research strategy, which includes the literature review of scientific articles published in specialized journals and news sites through searches in the Scielo, ScienceDirect, BVS, PubMed databases and LILACS. For the making of this, 37 articles of the 53 initially selected were used. Throughout the text, diagnostic techniques were divided according to their form of action, being divided into clinical, radiological, bacteriological, histological, latent infection and children's diagnosis for a better approach to the subject. Brazil belongs to the group of 30 countries defined by the WHO as a priority for tuberculosis control. About 10% of new cases of Tuberculosis diagnosed in Brazil are co-infected with HIV. Tuberculosis is still considered the leading cause of death worldwide from an infectious disease. People with lower per capita income are often disproportionately affected, leaving them more vulnerable. Early and adequate diagnosis, identification of multidrug-resistant tuberculosis, effective treatment and prevention with public policies are the pillars for disease control.

Keywords: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnosis; Infant Infection; Multi-Resistant Infection;

LISTA DE ABREVIATURAS

TB – Tuberculose
BK – Bacilo de Koch
RIF – Rifampicina
OMS – Organização Mundial da Saúde
MNT – Mycobacterium tuberculosis
BAAR – Bacilo álcool-ácido resistentes
RIPE – Rifampicina, Isoniazida, Piperamina, Etambutol
LAM – Lipoarabinomanano
CDC - Center for Disease Control
ZN – Ziehl-Neelsen
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
LBA – Lavado broncoalveolar
R – Rifampicina
H – Isoniazida
TRM-TB – Teste molecular rápido para Tuberculose
MODS – Observação microscópica direta
TC – Tomografia Computadorizada
MDR-TB – TB resistente a medicamentos
XDR-TB – TB extensivamente resistente a medicamentos
PHIV - Pessoas vivendo com HIV
TS - Teste de sensibilidade
ILTB – Infecção latente da Tuberculose
PPD – Teste tuberculínico
IFN- γ – Interferon Gama
IGRA – Interferon Gama Release Assay
QFT – QuantiFERON-TB
LED – Diodo emissor de luz

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Marcadores clínicos da TB

Figura 2: Indicação de busca ativa para casos de TB

Figura 3: Alterações radiológicas mais frequentes na TB primária

Figura 4: Aspectos radiográficos da TB. Em A, pequenas opacidades agrupadas localizadas na região infraclavicular direita. Em B, cavidade de paredes espessadas localizada no terço médio do pulmão direito associada a pequenos nódulos do espaço aéreo, também designados de lesões satélites, que documentam o aspecto clássico de disseminação broncogênica da doença.

Figura 5: Alterações radiológicas mais frequentes na TB secundária

Figura 6: Em A, nódulos do espaço aéreo, difusos, configurando o padrão de árvore em brotamento. Em B, cavidade de paredes espessadas associada a nódulos satélites e espessamento acentuado das paredes brônquicas localizados no segmento apical do lobo inferior direito. Em C, reformatação coronal exibindo cavidades de paredes espessadas e nódulos satélites, bilateralmente. Em D, padrão miliar com diminutos micronódulos de distribuição difusa.

Figura 7: Algoritmo diagnóstico para novos casos de TB pulmonar

Figura 8: Algoritmo diagnóstico para os casos de retratamento de TB pulmonar

Figura 9: Indicações de investigação na infecção latente de acordo com o Ministério da Saúde e a OMS

Figura 10: Incidência de tuberculose ativa em relação aos resultados basais de QTF e PPD em diferentes grupos de idade.

Figura 11: Vantagens e desvantagens da prova tuberculínica e dos ensaios de liberação de IFN- γ

Figura 12: Em A, radiografia exibindo opacidade no terço médio inferior direito associada a alargamento da linha paratraqueal do mesmo lado. Em B, corte tomográfico exibindo opacidade e obstrução extrínseca do brônquio por linfonomegalias, determinando a síndrome do lobo

médio. Em C, TC em janela de mediastino exibindo linfonomegalias com densidade heterogênea no hilo direito e mediastino posterior.

Figura 13: Em A, nódulos do espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento. Em B, linfonomegalia paratraqueal direta. Em C, espessamento acentuado do ceco (seta).

Figura 14: Achados clinicorradiológicos e história de contato em pacientes com tuberculose pulmonar na infância.

Figura 15: Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia e/ou teste rápido negativos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	17
3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	20
4. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	24
5. DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO	28
5.1 BACILOSCOPIA	30
5.2 TESTE MOLECULAR.....	33
5.3 CULTURA.....	40
6. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	47
7. DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO LATENTE.....	49
8. DIAGNÓSTICO NA INFÂNCIA	53
9. OBJETIVOS	56
10. MATERIAIS E MÉTODOS.....	57
11. DISCUSSÃO	58
12. CONCLUSÃO	61
13. REFERÊNCIAS	63

A554c Andrade, Ian Rehfeld de.

Comparação e aplicabilidade de testes diagnósticos para tuberculose pulmonar na prática médica / Ian Rehfeld de Andrade, Rafael de Almeida Rodrigues, Saulo Khoury. – Duque de Caxias, 2021.
69 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", Escola de Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2021.

"Orientadora: Professora Raquel Noboa".

Referências: f. 63-69.

1. Medicina. 2. Tuberculose. 3. Tuberculose - Diagnóstico. I. Rodrigues, Rafael de Almeida. II. Khoury, Saulo. III. Noboa, Raquel Fernandes de Barros. IV. Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy". V. Título.

CDD – 610

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, que atinge principalmente os pulmões, porém pode acometer outros órgãos e sistemas (FURIN *et al.*, 2019). A doença é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020). A TB ainda é considerada uma doença com alto índice de mortalidade e prevalência mundial, ou seja, aproximadamente 1,7 milhões de pessoas morrem anualmente e 9,6 milhões estão infectados com a mesma (FURIN *et al.*, 2019).

No Brasil, a doença ainda é um grave problema de saúde pública. A epidemia do HIV e a presença de bacilos resistentes tornam o cenário de difícil controle, sendo a forma extrapulmonar mais comum nesses pacientes (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020). A cada ano, são notificados aproximadamente 70 mil novos casos e ocorrem cerca de 4,5 mil mortes em decorrência da tuberculose (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020).

Sob este título, a National Tuberculosis Association publicou um panfleto estabelecendo os fatos a serem considerados nos casos que podem apresentar indicações de Tuberculose Pulmonar. Esse foi um dos primeiros relatos nos Estados Unidos informando sobre a doença, como diagnosticá-la e tratá-la. (NTA, 1926)

A forma pulmonar da TB, além de ser mais frequente, é a mais relevante para a saúde pública, principalmente pela positividade à baciloscopia, contribuindo para manutenção da transmissibilidade (SILVA *et al.*, 2020). É através da inalação de aerossóis, espalhados no ambiente durante a fala, espirro ou tosse das pessoas com tuberculose ativa, que ocorre a disseminação e consequente contaminação da população. Calcula-se que um único indivíduo possa contaminar de 10 a 15 pessoas em um ano, sendo que, a remissão da transmissão deve ser apenas considerada com a negativação da baciloscopia (SILVA *et al.*, 2020). Antes da negativação, medidas de controle como o uso de máscaras e ambiente arejado (entre outros) devem ser efetuadas como fatores que contribuem para diminuir a transmissibilidade.

A maioria das pessoas expostas à TB (90%) nunca irão desenvolver a doença, pois o bacilo pode permanecer no organismo em sua forma inativa ou latente; neste caso é considerado TB latente (ILTB) (MEDICOS SEM FRONTEIRAS, 2018). Entretanto, cerca de 10% das pessoas infectadas vão desenvolver a forma ativa e contagiosa da doença em algum momento de suas vidas (FURIN *et al.*, 2019); estas pessoas devem ser tratadas o quanto antes para evitar (ou diminuir a transmissibilidade).

O principal sintoma da tuberculose pulmonar é a tosse, seja ela seca ou produtiva. Sendo assim, recomenda-se que todo sintomático respiratório (pessoa com tosse por três semanas ou mais) seja investigado para tuberculose (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020). Além da tosse, outros sintomas também podem estar presentes, como: febre vespertina, cansaço/fadiga, sudorese noturna, emagrecimento.

Diante do exposto, consideramos que a pesquisa bacteriológica é de fundamental importância em adultos, tanto para o diagnóstico precoce quanto para o controle de tratamento da TB. Resultados bacteriológicos positivos confirmam a tuberculose ativa em pacientes com quadro clínico sugestivo de TB e em sintomáticos respiratórios identificados através da busca ativa (BRITO *et al.*, 2021). Dentro os métodos bacteriológicos temos: Exame Microscópico Direto, Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) com Teste de Sensibilidade e Cultura. Para complementação diagnóstica, exame de imagens, como Radiografia e Tomografia Computadorizada de Tórax também são essenciais para verificar lesão ativa da TB. Também há o teste histológico e técnicas biomoleculares, que auxiliam na confirmação do diagnóstico (BRITO *et al.*, 2021).

O tratamento da TB deve durar no mínimo seis meses, sendo o mesmo oferecido de forma gratuita pelo SUS, podendo também ser feito através de um regime de Tratamento Diretamente Observado. O esquema terapêutico se baseia na utilização de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol. Se o paciente conseguir fazer seu diagnóstico de forma rápida e prática, o tratamento poderá ser realizado de forma adequada, também contribuindo para diminuir a transmissibilidade. (MOORE *et al.*, 2006)

Dentre as medidas de prevenção, podemos estratificar a importância da vacinação com BCG e o tratamento da ILTB. A primeira possui grande importância na proteção da criança em relação a formas mais graves da doença, como a TB miliar e a TB meníngea (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020). E a segunda para evitar o desenvolvimento de TB ativa, principalmente nos contatos domiciliares, crianças e populações de risco, como imunossuprimidos (FURIN *et al.*, 2019). Além dessas, o emprego de medidas anteriormente citadas, como o uso de máscaras, ambiente ventilado e luz solar, também são de extrema importância na prevenção e redução do contágio.

O padrão ouro para o diagnóstico de TB é o cultivo de *M. tuberculosis*. Pode ser realizado em uma variedade de amostras, como escarro e lavagens brônquicas, e também outras amostras não pulmonares. É muito mais sensível do que microscopia e permite a recuperação da bactéria para outros estudos, como teste de sensibilidade a drogas e identificação do MTB. (PALOMINO, 2005)

Em alguns casos, o diagnóstico de TB torna-se ainda mais problemático devido a vários fatores associados à imunossupressão em pacientes, uma vez que ocorre em pessoas infectadas pelo HIV ou no caso de infecção latente ou TB extrapulmonar. Devido a sua apresentação clínica inespecífica, o diagnóstico de TB também é problemático em crianças (PALOMINO, 2005). Descrever estes métodos e sua aplicabilidade na prática médica poderá contribuir para melhorar o diagnóstico da TB e, de alguma maneira, diminuir sua transmissibilidade.

2. INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Inicialmente, deve-se realizar a radiografia de tórax e a baciloscopia com BAAR, em paciente com suspeita clínica. O esfregaço possui alto valor preditivo positivo (> 95%) no Brasil, mas baixa sensibilidade (40-60%). No Brasil, a coloração de Ziehl-Neelsen é o método padrão-ouro. (CONDE *et al.*, 2009)

O diagnóstico bacteriológico é utilizado com frequência, sendo complementado por sinais e sintomas, aspectos radiológicos, podendo ser complementado com testes para produtos bacterianos que indicam a presença de *M. tuberculosis*. A OMS reforça a realização de testes diagnósticos e de sensibilidade a medicamentos. (FURIN *et al.*, 2019)

Independente dos testes realizados, é necessária uma busca ativa para encontrar paciente que possam estar com TB. A busca de casos é feita por estratégias de pesquisa para procurar pessoas que possam ter a doença. Em geral, são voltadas a grupos de alto risco, como contactos domiciliares, pessoas que vivem com HIV e pessoas que vivem em espaços conjugados. As estratégias incluem triagem sistemática, atividades de pesquisa baseadas na comunidade e implantação de novas tecnologias de triagem e diagnóstico. (FURIN *et al.*, 2019)

Os testes moleculares (GeneXpert) auxiliam no diagnóstico precoce da TB em aproximadamente 60% dos casos negativos para BAAR (em pacientes com cultura positiva) e a diferenciar MTB e MNT em pacientes com esfregaços positivos para BAAR (em regiões com alta prevalência de MNT). Esses testes devem ser usados apenas para investigar o diagnóstico de TB, portanto não recomenda-se o uso para monitoração do tratamento, nem como substituição da cultura para micobactérias. (CONDE *et al.*, 2009)

Como os testes diagnósticos são de difícil realização e ausentes em muitas cidades, o diagnóstico é estabelecido em achados epidemiológicos, clínicos e radiológicos. Nos locais onde não há a disponibilidade do teste molecular, a baciloscopia e a cultura devem ser realizadas. (SILVA *et al.*, 2021)

O teste Xpert MTB/RIF (Cepheid, CA, EUA), constitui o teste de escolha por conseguir identificar o material genético do MTB junto com mutações relacionadas a resistência à rifampicina, em locais com disponibilidade. Mesmo seu acesso sendo restrito, tem se mostrado um crescente aumento de sua presença em vários países. Uma versão mais sensível do ensaio, chamada Xpert MTB/RIF Ultra, foi desenvolvida. (FURIN *et al.*, 2019)

Boehme *et al.* (2011) descreve resultados animadores sobre o uso de um teste molecular automatizado para *Mycobacterium tuberculosis* e resistência à rifampicina (Xpert MTB/RIF). A resistência à rifampicina e a isoniazida geralmente ocorre ao mesmo tempo, enquanto a monorresistência à rifampicina é presente em certas populações. Ao ser encontrada a resistência, deve-se considerar novas medicações para o tratamento. (HEINRICH *et al.*, 2011)

Quando há uma busca ativa do caso, é relatado por estudos clínicos randomizados que descobriram um aumento de pessoas diagnosticada com TB quando usado o Xpert MTB/RIF. (FURIN *et al.*, 2019)

A prioridade da União Internacional contra a TB e as Doenças Pulmonares é estratégia de uma crescente cobertura e identificação de melhores métodos de baciloscopia, sendo a cultura bem estabelecida no mercado. (MOORE *et al.*, 2006)

Para a OMS, a cultura em meios sólidos ou líquidos é o método padrão ouro para o diagnóstico da TB. Também é usada na suspeita de tuberculose extrapulmonar. (SILVA *et al.*, 2021)

Para determinar o diagnóstico sorológico baseia-se na identificação de anticorpos produzidos pelo organismo contra o MTB. Consiste na reação antígeno-anticorpo, clonados ou purificados. Os testes são de fácil realização, porém apresentam baixa especificidade, podendo acontecer reação cruzada com outras bactérias. (SILVA JUNIOR, 2004)

As ferramentas laboratoriais para teste de sensibilidade a drogas (TS) incluem testes baseados em cultura (que fornecem informações fenotípicas) e testes moleculares (que fornecem informações genotípicas):

- Para encontrar resistência medicamentosa a TB, a cultura é o padrão ouro dos testes de sensibilidade fenotípicos. Compara-se o crescimento em meios que possuem a presença do fármaco com controle para detectar a resistência ao fármaco. O tempo para cultura positiva depende da carga de organismos, que pode ser menor em pacientes infectados pelo HIV.
- Os testes moleculares para resistência medicamentosa são mais velozes do que o TS baseado em cultura, tendo seu resultado em horas ou dias e são úteis para orientar as decisões iniciais sobre a terapia até que o TS baseado em cultura definitivo esteja disponível. (BERNARDO, 2021)

Para o uso da cultura na detecção da resistência medicamentosa, é necessário um laboratório treinado e com excelente estrutura, pois é um método lento e perigoso à exposição biológica (XIE *et al.*, 2017). Xpert MTB/RIF não fornece informações além da resistência à rifampicina, não sendo útil para detectar pacientes que possuem MDR-TB e XDR-TB, que é definida por TB resistente a RIPE; e aos agentes de segunda linha, como a fluoroquinolonas, respectivamente. A resistência da MTB a agentes de segunda linha e a isoniazida está associada a aproximadamente 25 mutações em seis genes e regiões promotoras. (XIE *et al.*, 2017)

O acesso aos testes continua sendo um problema para a maioria das pessoas que vivem com a doença, porém com políticas públicas de qualidade na comunidade, exaltando o direito das pessoas com a doença, pode-se encontrar uma redução da prevalência dessa doença milenar. (FURIN *et al.*, 2019)

MDR-TB e XDR-TB são estimadas como possíveis doenças mais mortais no mundo. Busca ativa, avanço e popularização dos testes diagnósticos são essenciais para combater esse patógeno indolente e curável, o MTB, que continua como um dos principais problemas de saúde mundial. (FURIN *et al.*, 2019)

3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A tuberculose se manifesta como uma síndrome, com características infecciosas, geralmente com curso crônico. Além dos sintomas respiratórios, a maioria dos pacientes também apresenta febre, fadiga, anorexia, perda de peso e sudorese noturna. Aproximadamente 85% dos pacientes têm doença pulmonar. (SILVA, *et al.*, 2021)

A tosse é um dos principais sintomas dos pacientes com tuberculose pulmonar e a duração desse sintoma é algo muito relevante dependendo da população. Portanto, é cabível a investigação da tuberculose, em pacientes com mais de 3 semanas com os sintomas. Em indivíduos em contato com pessoas com tuberculose, pessoas vivendo com HIV (PVHIV), pessoas privadas de liberdade, pessoas em situação de rua, pessoas que vivem em abrigos ou instituições de longa permanência, indígenas, profissionais de saúde, deve-se pesquisar se presença tosse por qualquer período. A tosse pode ser uma tosse seca no início e, em seguida, expectoração, hemoptise, dor torácica e dificuldades respiratórias, de acordo com a progressão da patologia. (SILVA, *et al.*, 2021)

Vale ressaltar que a Tuberculose quando acomete uma família, ocorre um caso em que o portador da doença dissemina o bacilo, ocorre a infecção de outras pessoas, mas nem todos ficam doentes. Existe uma forma de imunidade natural, mediada por fatores genéticos. (SIQUEIRA, 2012)

Pode acontecer de um paciente apresentar algum sintoma ou fazer uma radiografia de tórax como exame padrão para admissão em emprego, e a mesma mostra uma cicatriz típica da tuberculose, e o paciente nega qualquer contaminação anterior. Ou seja, em um exame rotineiro o paciente pode apresentar infiltrado característico de tuberculose, confirmado por uma Tomografia Computadorizada de tórax, e não apresentar sintomatologia e exame de escarro negativo. (SIQUEIRA, 2012)

Os principais sinais e sintomas da tuberculose, denominados “marcadores clínicos da tuberculose”, estão listados na Figura 1. Tais marcadores relacionados à radiografia de tórax

característica de tuberculose, conduzem para um diagnóstico provável da doença, mesmo que o esfregaço BAAR se apresente negativo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

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

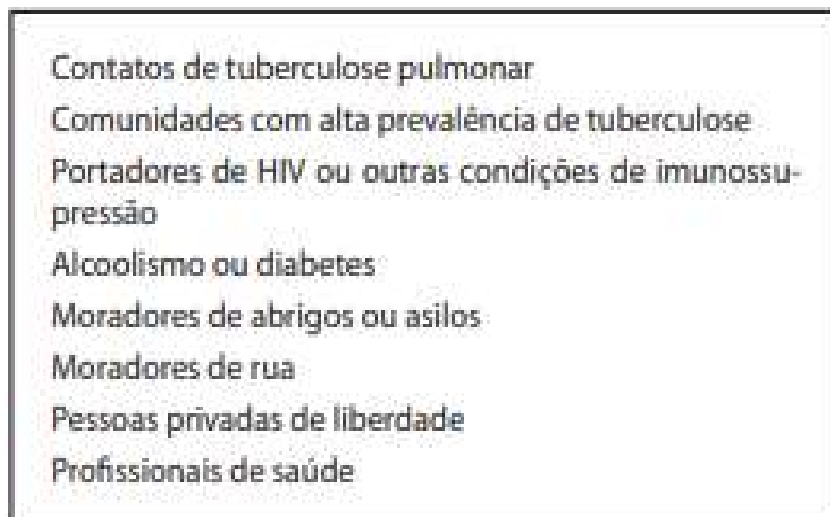
Fonte: SILVA *et al.*, 2021

A tosse persistente e é o primeiro sintoma da tuberculose, porém a maioria da população não procura a assistência de saúde ao ter esse sintoma. Também são relacionados à gripe, bronquite, asma ou qualquer outra condição patológica que não a tuberculose. (CONDE, *et al.*, 2009)

A busca por assistência médica só é realizada quando aparecem outros sintomas, o que aumenta muito o tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico da doença (STORLA *et al.*, 2008). A busca ativa é realizada principalmente por agentes do plano de saúde da família em comunidades com alta incidência de tuberculose. A partir da identificação de tosse associada a outros marcadores clínicos da doença, e os pacientes são classificados como sintomáticos respiratórios. A doença pode ser identificada em duas ou três amostras de escarro pela pesquisa de BAAR. (FAÇANHA *et al.*, 2009)

A busca ativa também deve ser estendida a outros grupos, como os mencionados no Figura 2. Indivíduos do sexo feminino, especificamente, possuem uma maior dificuldade para expectorar. Sendo assim, para estes casos, o escarro induzido pode auxiliar na coleta de material para análise microscópica. Jamais descartar a radiografia de tórax em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar, pois a mesma nos permite que casos paucibacilares não sejam

identificados. Caso a imagem da radiografia esteja de difícil análise, a TC de tórax pode auxiliar no diagnóstico. (MARRONE, 2005)



Fonte: SILVA *et al.*, 2021

Alguns outros sintomas também são típicos da tuberculose. Febre, diferente da pneumonia aguda, não é elevada e ocorre no fim da tarde ou início da noite. No decorrer da noite o paciente pode apresentar excessiva sudorese (defervescência). A perda de peso é rápida e vigorosa, há casos de perda de 4 a 6 quilos em dois meses. A anorexia é bem comum. A fraqueza é bem notória, mesmo que a necessidade de reagir supere esse sintoma. A dor no peito nem sempre existe na forma pulmonar, mas quando acontece se apresenta de maneira moderada e contínua. (SIQUEIRA, 2012)

Dor aguda, intensa e inspiratória dependente indica derrame pleural. Expectoração de sangue e hemoptise franca, embora menos frequente, são os sintomas que fazem o paciente procurar ajuda médica mais rapidamente. A hemoptise severa pode levar o paciente a óbito. Na maioria das vezes, a dispneia não está presente ou apresenta-se discretamente. Se este sintoma for bem evidenciado, devemos considerar tuberculose em estágio avançado, grande derrame pleural causado por vários motivos ou outra doença pulmonar, como pneumocistose, em casos de portadores de HIV. (SIQUEIRA, 2012)

Se a rouquidão se sucede por mais de um mês, deve ser devidamente investigada, uma vez que pode ser causada por uma tuberculose laríngea, que se encontra associada a tuberculose pulmonar. Radiografia de tórax, juntamente com exames laboratoriais, auxilia no esclarecimento da causa e permite que o examinador tenha cautela para não ser infectado ao examinar o paciente. O histórico de contatos mais ou menos recentes com pacientes portadores tuberculose são de grande importância na pesquisa epidemiológica da doença. (SIQUEIRA, 2012)

A supressão imunológica é uma causa comum de surgimento da tuberculose. Uma pessoa portadora de tuberculose bacilífera pode infectar uma média de 10 a 15 pessoas por ano, e destas apenas 5-10% das pessoas que antes eram saudáveis ficarão doentes no decorrer da vida. No entanto, para pessoas portadoras de HIV, o risco de desenvolver a doença ativa é de 5 a 10% por ano. (PRADO et al., 2011)

Pacientes diabéticos, especialmente os que não fazem o tratamento correto, são mais suscetíveis a infecção pelo bacilo causador da tuberculose. O alcoolismo está intimamente relacionado à tuberculose, e é também um motivo comum para desistir do tratamento e, conseqüentemente, causa do óbito. Todos os pacientes que fazem parte do programa de terapia imunossupressora devem, obrigatoriamente, realizar uma radiografia de tórax e teste tuberculínico ou teste de liberação de interferon-gama, este se for positivo, denota a necessidade de tratar a tuberculose na sua forma latente. (SILVA *et al.*, 2010)

4. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Os exames de imagem que constituem o diagnóstico radiológico são a radiografia e a tomografia computadorizada de tórax. Os métodos são necessários pois fornecem informações relevantes à forma de manifestação, sua expansão e evolução durante o tratamento. No que se refere à Tuberculose, opta-se pela radiografia de tórax, por ser um exame de fácil realização, acessibilidade, baixo custo e baixa dosagem de radiação, e, portanto, é o método preferido de avaliação inicial. (SANCHEZ *et al.*, 2005)

Ainda que tenha uma baixa especificidade para diagnóstico, a radiografia é muito útil para definir a forma de apresentação, na avaliação superficial de possíveis lesões e na evolução no processo de tratamento. A radiografia de tórax também é utilizada na triagem no diagnóstico da tuberculose, principalmente na população que vive em confinamento, onde a incidência desta doença é extremamente alta. (SANCHEZ *et al.*, 2005)

As rotinas básicas de imagem para pacientes com suspeita de tuberculose incluem as incidências anteroposterior e de perfil esquerdo. Em caso de dúvidas sobre a interpretação do ápice pulmonar podemos lançar mão da radiografia apicolordótica (incidência de Fleischner). Caso haja suspeita de derrame pleural na parte inferior do pulmão podemos fazer uso de uma ultrassonografia do tórax. (CAPONE, *et al.*, 2010)

As alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando as seguintes situações: tuberculose primária e tuberculose secundária ou de reinfecção. A tuberculose primária é mais frequente em crianças, mas pode também ocorrer em adultos. Na infância, em razão da dificuldade de se estabelecer o diagnóstico baciloscópico, os métodos de imagem têm papel ainda mais relevante. (SILVA *et al.*, 2021)

Entre as múltiplas formas de apresentação da doença, os achados radiográficos mais comuns são representados por alterações, sendo elas: opacidade(s) parenquimatosa(s), segmentar(es) ou lobar(es), e linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais, que determinam

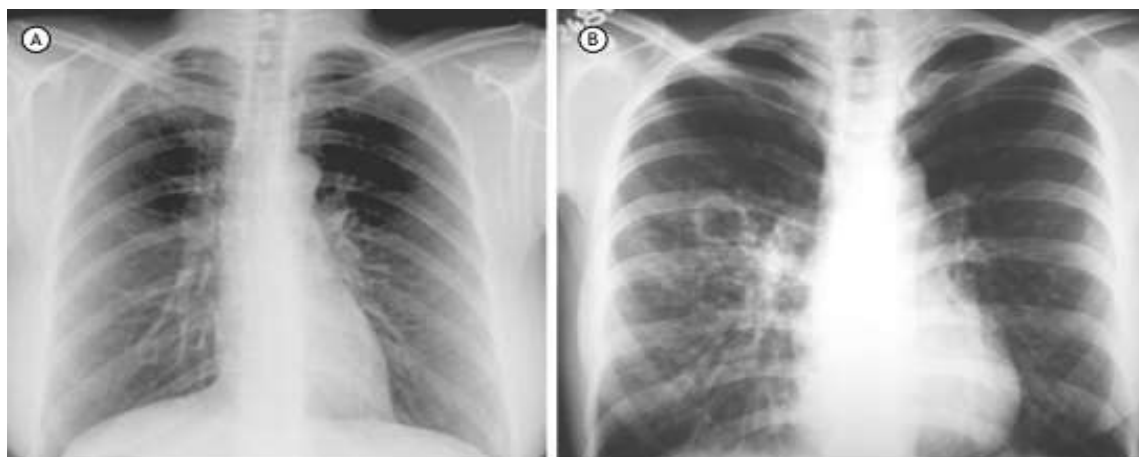
redução volumétrica do pulmão (epituberculose), sendo a síndrome do lobo médio a expressão mais conhecida. Eventualmente são observadas imagens cavitárias associadas ao padrão de disseminação brônquica e padrão difuso/ miliar, bem como comprometimento de outros locais, como a pleura. (Figura 3) (SILVA *et al.*, 2021)

- Linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais
- Redução volumétrica (atelectasias parciais)
- Opacidades parenquimatosas segmentares, lobares ou de todo pulmão
- Cavidades associadas a nódulos do espaço aéreo (disseminação broncogênica)
- Micronódulos difusos (padrão miliar) em crianças não vacinadas com BCG

Fonte: SILVA *et al.*, 2021

A forma de apresentação secundária da doença, ou reinfecção, é forma mais comum em adolescentes e adultos, e as manifestações pulmonares podem ocorrer em aproximadamente 85 a 90% dos casos. São diversos os achados radiológicos possíveis, mas geralmente aparecem estágios iniciais, nodulares, pneumônicas, presença de cavitações, presença de pseudotumor e extrapulmonares. (CONDE, *et al.*, 2011)

As áreas mais afetadas do parênquima pulmonar são os lobos superiores em seus segmentos apicais e posteriores e nos lobos inferiores em seus segmentos apicais. Normalmente nota-se que há mais de um lobo comprometido e se apresentam bilateralmente. Eles se manifestam como lesões múltiplas, como agrupamento de pequenas lesões nodulares, opacidades heterogêneas segmentares ou lobares, lesões nodulares de 1 a 3 de diâmetro, lesão cavitária de parede espessa de difusão brônquica e áreas fibróticas. (Figura 4) (CONDE, *et al.*, 2011)



Fonte: SILVA *et al.*, 2021

Mesmo a radiografia de tórax sendo o método mais significativo de imagem rastreio e acompanhamento dos pacientes em TB, a Tomografia Computadorizada (TC) também pode ser feita. (HATİPOĞLU, *et al.*, 1996)

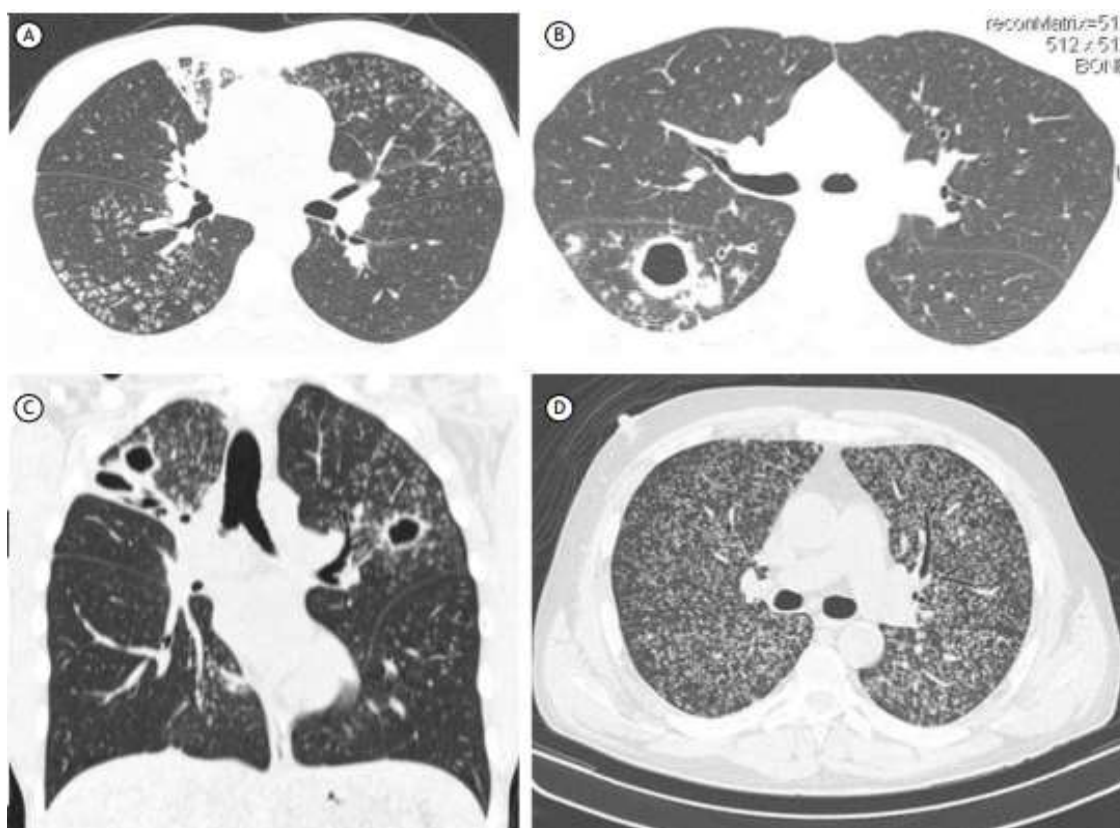
A tomografia computadorizada além de ser mais sensível é ainda mais específica do que uma radiografia de tórax, denotando alterações no parênquima pulmonar em estágios iniciais da doença que são imperceptíveis na radiografia de tórax, esta deve ser executada em pacientes com sintomas respiratórios evidentes com alterações mal estabelecidas ou interrogadas em que eles se apresentem em um cenário clínico-epidemiológico direcionado a uma possibilidade de tuberculose. (HATİPOĞLU, *et al.*, 1996)

Sua realização está indicada em: pacientes com suspeita clínica e exame baciloscópico negativo, em pacientes com suspeita e a radiografia de tórax não tenha sido resolutive, nos casos de maior avaliação do mediastino, nos pacientes que apresentam alterações difusas e nos que apresentam lesões extensas que necessitam de intervenção cirúrgica. A TC, ao contrário da radiografia, pode demonstrar alterações sugestivas de atividade que ocorrem no lóbulo secundário, como pequenos nódulos de espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou caprichosamente dispostos em trevo (“sinal do trevo”). A TC sempre acrescenta informações. Há um padrão tomográfico compatível com tuberculose ativa, caracterizado por consolidação

(com ou sem broncograma aéreo), nódulos, cavitações, nódulos de espaço aéreo (árvore em brotamento) e alterações brônquicas, como espessamento das paredes e dilatação. (Figura 5 e 6) (SILVA, *et al.*, 2021)

- Envolvimento bilateral frequente, comprometendo mais de um lobo, e há multiplicidade de lesões
- Tênuas opacidades nodulares agrupadas, de difícil visualização, localizadas com mais frequência nas regiões apicais, intercleido-hilares e axilares
- Opacidades parenquimatosas heterogêneas comprometendo mais de um segmento ou lobo
- Opacidade lobar associada a linhas que convergem para o hilo (convergência hilar)
- Nódulo(s) medindo de 1-3 cm de diâmetro com limites bem definidos
- Cavidade(s) de tamanho variado com espessura de paredes acima de 3 mm, associada(s) ou não a opacidades parenquimatosas e nódulos satélites
- Distorção arquitetural consequente a áreas de fibrose e fibroatelectasias predominando nos lobos superiores

Fonte: SILVA *et al.*, 2021



Fonte: SILVA, *et al.*, 2021

5. DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

É essencial o uso da baciloscopia do escarro para o diagnóstico de TB. O esfregaço BAAR identifica os pacientes bacilíferos, que mantem a transmissão da doença. Porém, o teste molecular Xpert MTB/RIF tem vantagens em relação a baciloscopia por apresentar resultados em aproximadamente 2 horas, sendo necessária somente uma amostra de escarro. (SILVA *et al.*, 2021)

Nos pacientes com baciloscopia negativa, a cultura aumenta a identificação da doença em 20-40%. Os métodos para cultura que utilizam a semeadura em meios sólidos, como o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh. Por apresentarem baixo custo e índice de contaminação, são os mais utilizados. (SILVA *et al.*, 2021). A baciloscopia, o teste molecular e a cultura consistem nos principais exames para encontrar a bactéria no paciente.

Precisa-se estudar e entender melhor a bactéria, compreender os fatores que influenciam seu crescimento e virulência. A maioria dos avanços tem ocorrido na área de testes moleculares (FURIN *et al.*, 2019). 57% dos pacientes com TB são diagnosticados com testes bacteriológicos. É necessário aumento da qualidade e acessibilidade dos métodos. (LANGE; MORI, 2010)

A lipoarabinomanano (LAM) é uma das diversas proteínas que são liberadas quando o BK se replica. É possível a sua identificação através do teste de LAM urinário cujo uso tem sido associado a uma redução da mortalidade por tuberculose. Sua vantagem é a administração simples, porém apresenta uma baixa sensibilidade. Seu benefício se demonstra, principalmente, em pacientes hospitalizados com HIV que apresentam contagem de linfócitos CD4 com menos de 200 células por μL . (FURIN *et al.*, 2019)

O LAM urinário é um teste com bom custo benefício, e é atualmente recomendado para todos pacientes que possuem HIV e uma contagem de CD4 menor que 100 células. Ensaios de LAM de uma maior sensibilidade foram desenvolvidos e mostram grande promessa para o diagnóstico rápido de tuberculose, mesmo entre pessoas sem HIV, incluindo crianças e aqueles em regime ambulatorial. (FURIN *et al.*, 2019)

O uso de ureia oral no diagnóstico de TB acontece pela detecção do antígeno na tosse, que demonstrou sensibilidade e especificidade moderadas. Pode ser utilizado como um teste complementar, sem substituir a baciloscopia e cultura. (SAKTIAWATI *et al.*, 2019)

Pela sua facilidade, o teste de ureia oral pode ser usado como um método de triagem. Pacientes com resultados positivos podem ser encaminhados a testes mais específicos. Sua proposta futura é diagnosticar TB em pacientes com baciloscopia negativa, acelerando o diagnóstico e diminuindo seu custo. (SAKTIAWATI *et al.*, 2019)

A adenosinadeaminase (ADA), uma enzima liberada pelo linfócito ativado, presente em casos de TB. É método colorimétrico, simples, e deve ser utilizado. (SILVA JUNIOR, 2004). A ADA tem sido considerado um promissor marcador, pelo seu baixo custo, apesar de ser um método indireto. (PALOMINO, 2005)

5.1 BACILOSCOPIA

A baciloscopia direta do escarro é um método simples, de baixo custo, rápido e seguro, que deve ser realizado em todos os laboratórios habilitados. Deve ser solicitado, aos pacientes que apresentem sintomas respiratórios típicos de TB e/ou alterações radiológicas. (SILVA JUNIOR, 2004)

O escarro deve ser obtido por tosse, espontânea ou induzida. O escarro deve apresentar 5 a 10 mL, sendo o ideal para investigação diagnóstica. Deve ser coletado em uma área com controle apropriado. (BERNARDO, 2021)

O microscópio óptico detecta o BK após coloração com o meio Ziehl-Nelsen com fuschine. É barato, muito sensível para as formas bacilíferas e permite quantificar a BAAR de acordo com sua carga (-, +, ++, +++). Apresenta maior dificuldade quando realizado em crianças e em pacientes com HIV. Apresenta sensibilidade de 70% e baixa especificidade. O microscópio de fluorescência e especialmente o microscópio LED permite destacar BK após coloração com auramina ou dugum. Além de ser um método mais barato, apresenta sensibilidade dele é de 84% com uma especificidade de 97%. (JABRI *et al.*, 2016)

O método com uso de auramina apresenta um menor tempo para sua execução em comparação com a técnica de Ziehl-Neelsen (1-2 min vs. 10-15 min). Apresenta acurácia semelhante, porém há necessidade de uso de equipamentos caros, sendo recomendada em laboratórios que realizam mais de 100 análises diárias. (LIMA *et al.*, 2018)

A microscopia com fluorescência como auramina-radomina é um pilar na identificação do MTB e é sustentada pela OMS. Sua disponibilidade é recente e novos avanços na tecnologia do LED aumentaram sua aplicação (NYENDAK *et al.*, 2014). O método fluorescente pode ser ampliado de menor forma, aumentando sua taxa de detecção. No entanto, é mais caro do que a coloração ZN convencional. (PALOMINO, 2005)

Apresenta-se como mais sensível com uma menor especificidade em relação a microscopia convencional. Com os novos métodos, um exemplo chamado de diodo emissor de

luz ultrabrilhante (Lumin™, LifeEnergy®, Alemanha) pode aumentar mais sua acurácia. Estudos operacionais são necessários para determinar o equilíbrio entre o benefício do aumento da sensibilidade e os custos em termos de complexidade e riscos biológicos potenciais. (LANGE; MORI, 2010)

A baciloscopia possui uma menor sensibilidade quando o paciente apresenta lesão mínina, comparado a presença de lesões com cavitações extensas. Também apresentar menor sensibilidade em pacientes com HIV. A microscopia de fluorescência pode aumentar a sensibilidade em 10% quando comparada à com luz convencional. A centrifugação e/ou sedimentação do escarro também aumentam a sensibilidade da baciloscopia. (SILVA *et al.*, 2021)

Para a realização da baciloscopia, deve-se coletar duas amostras de escarro, uma quando o paciente com suspeita de TB está com um profissional da saúde e outro ao acordar. A indução de escarro com solução salina hipertônica está indicada por apresentar rendimento diagnóstico semelhante ao da broncoscopia com lavado broncoalveolar. Realização de três induções de escarro em dias diferentes é mais custo-efetivo para o diagnóstico de TB pulmonar do que a broncoscopia. (CONDE *et al.*, 2009)

As amostras induzidas podem se apresentar de forma diferente da espontânea, devendo ser processada por pessoas treinadas com uso de equipamentos de proteção apropriados em uma cabine de isolamento. (BERNARDO, 2021) A broncospia geralmente é realizado somente após outros testes bacteriológicos retornarem negativos, nos casos de hemoptise por tuberculose, no caso de urgência diagnóstica e para afastar diagnósticos alternativos. (BERNARDO, 2021). Também pode-se utilizar lavagem gástrica e coleta de LBA para baciloscopia e cultura. (SILVA *et al.*, 2021)

Em locais com poucos recursos, a técnica de indução do escarro apresenta-se com ótimo benefício para garantir a alta sensibilidade, onde outros métodos não podem ser utilizados. Teve um bom desempenho, com poucos custos adicionais. Um novo dispositivo chamado ‘flauta pulmonar’ foi desenvolvido e sua utilização necessita de mais estudos. (LANGE; MORI, 2010)

As amostras geralmente são enviadas simultaneamente para esfregaço e cultura, pois os dados da cultura são essenciais para a confirmação do diagnóstico. A baciloscopia de escarro tem sua limitação pela necessidade de 5 mil a 10 mil bacilos por mililitro presente em uma amostra para identificar o BK. Um esfregaço negativo não exclui o diagnóstico de TB, principalmente com alta suspeita clínica. (BRODIE; SCHLUGER 2005)

Estudos compararam a indução do escarro com a aspiração gástrica. Em pacientes incapazes de expectorar ou com baciloscopia negativa, a indução do escarro foi superior a lavagem gástrica na obtenção de uma amostra adequada para cultura. (BRODIE; SCHLUGER 2005)

A baciloscopia é o teste de escolha devido sua rapidez, fácil acesso e menor custo, principalmente em países em desenvolvimento. Sua indicação depende de diversos fatores, como qual método microscópico, a localização da lesão e seu estágio. (JABRI *et al.*, 2016)

Para verificar a eficácia do tratamento para a TB, deve ser realizada a baciloscopia mensal de controle, sendo indispensável nos 2º, 4º, 6º meses de tratamento (SILVA JUNIOR, 2004). Após a verificação das baciloscopias feitas, são critérios de falência terapêutica: BAAR (+) ao final do tratamento; BAAR (++)/+++ até o 4º mês de tratamento; BAAR voltar a ser positivo (+) e se manter por 2 meses. Caso haja falência terapêutica, tem indicação de coletar cultura com teste de sensibilidade no antibiograma, para avaliar resistência medicamentosa.

A transmissão da TB estará presente até que sejam feitos diagnósticos mais precoces e os pacientes tratados corretamente. A falha medicamentosa aumenta sua morbimortalidade, constitui uma transmissão continua da doença e apresenta as piores formas da doença, que são MDR-TB e XDR-TB. O teste de sensibilidade é essencial para garantir que não haja falha medicamentosa, porém apresenta acurácia diferente em pacientes com esfregaço positivo e negativo. (MOORE *et al.*, 2006)

5.2 TESTE MOLECULAR

Os testes moleculares são desenvolvidos para ampliação e identificação de sequência do DNA específicas do MTB. Kits padronizados já estão disponíveis no mercado. A precisão dos métodos diagnósticos para TB é heterogênea. A amostra costuma apresentar seu resultado com alta rapidez, em cerca de 2 horas. (CONDE *et al.*, 2009)

Os NAAT oferecem uma ferramenta molecular rápida e importante no diagnóstico da TB, porém ainda subutilizada por sua acessibilidade. Identifica MTB com alta especificidade, mantendo uma alta sensibilidade. A recomendação do CDC é que seja realizado um NAAT na amostra de escarro de todos os pacientes com suspeita de TB, seja esfregaço positivo ou negativo. (NYENDAK *et al.*, 2014)

Como podem detectar o DNA de bactérias vivas ou mortas, o teste permanece positivo mesmo após o final do tratamento. Portanto, seu uso é apropriado para investigação diagnóstica, não podendo ser usado para monitorização de resposta ao tratamento. Seu valor preditivo negativo pode servir na decisão de interromper o isolamento respiratório, além de investigações de contato. (BERNARDO, 2021)

Seu mecanismo de ação é pela liberação de íons de subprodutos do pirofosfato que é ligado ao manganês, superando a calceína, que é o indicador fluorescente. Ao se ligar ao magnésio residual, gera uma fluorescência com maior força. Esse método demonstrou sensibilidade de 97-100% em amostras com esfregaço e cultura positivas, embora com esfregaço negativo e cultura apresentado uma sensibilidade de 49% e especificidade de 99% (NYENDAK *et al.*, 2014). De acordo com Xie (2017), o ensaio preserva a sensibilidade mesmo em escarro com esfregaço negativo. (XIE *et al.*, 2017)

O GeneXpert possui potencial de atualização para executar novos ensaios experimentais com uso de softwares atualizados, com calibração de 10 cores, que permitem instrumentação simultânea. Essa tecnologia permite o avanço cada vez maior na detecção precoce. (XIE *et al.*, 2017)

Em 2017, a OMS endossou o uso do Xpert Ultra como substituto do Xpert em todos os casos, quando estiver disponível. (BERNARDO, 2021). Apresenta maior sensibilidade para identificar o MTB em amostras com BAAR negativo e cultura positiva, em crianças e pacientes com HIV, e em formas extrapulmonares. (BERNARDO, 2021)

O Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid) foi desenvolvido para melhorar o diagnóstico molecular da TB, pois possui uma maior sensibilidade, especialmente em casos com baciloscopia negativa. Possui sensibilidade semelhante à cultura líquida, e está disponível no Brasil. Em sua versão, os resultados são descritos como MTB não detectado (negativo), MTB detectado (positivo) e MTB detectados. Dependendo do contexto clínico, este último resultado pode ser considerado positivos, principalmente em pacientes com HIV e crianças com 10 anos ou menos (SILVA *et al.*, 2019). Na maioria dos pacientes, esse resultado deve ser considerado como inconclusivo e deve prosseguir a investigação diagnóstica (SILVA *et al.*, 2019). O ensaio não tem valor no monitoramento da resposta à terapia. (BERNARDO, 2021)

São sistemas integrados, automatizados com uso de cartuchos, para identificação molecular rápida do MTB e mutações à resistência à rifampicina. Xpert MTB/RIF constitui uma ferramenta fundamental para o aumento na detecção de TB e a resistência medicamentosa. (XIE *et al.*, 2017). Sua contribuição ao diagnóstico de TB extrapulmonar é notável, pois apresenta sensibilidade é de 77,3% e sua especificidade é de 98,2%. Verificou-se melhor detecção na urina e fezes com uma sensibilidade que se aproxima 100% comparado a 69% para tecidos. (JABRI *et al.*, 2016)

Em 2015, a Cepheid havia anunciado o Gene Xpert portátil, chamado Gene Xpert Omni. Em 2018, também lançou outro método portátil, o Gene Xpert Edge. Se apresentou como ótimo com seu uso em ambientes descentralizados. Os cartuchos disponíveis para seu estão os ensaios Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra e Xpert HIV-1. (FURIN *et al.*, 2019)

Desde 2011, a OMS reforça o uso do Xpert MTB/RIF para diagnóstico e teste de sensibilidade da TB, mesmo em pacientes com HIV. Sua sensibilidade em relação à resistência à rifampicina é de 95%. No Brasil, é chamado de TRM-TB e está indicado para diagnosticar

novos casos de TB pulmonar e laríngea, seja por escarro espontâneo, induzido, LBA ou lavado gástrico, em adultos e adolescentes. (SILVA *et al.*, 2019)

Os testes moleculares rápidos podem diagnosticar precocemente TB em aproximadamente 60% dos casos com baciloscopia negativa e cultura positiva e diferenciar MTB de MNT. (CONDE *et al.*, 2009)

O ensaio de sonda de linha é outro teste molecular em material respiratório que a OMS endossa seu uso. Consegue identificar o MTB e a resistência medicamentosa, além da rifampicina, pode encontrar à isoniazida, à fluoroquinolonas e medicações injetáveis (SILVA *et al.*, 2019). De acordo com Silva (2019), a sensibilidade e a especificidade desse teste foram de 96,7% e 98,8% na avaliação de resistência à rifampicina, respectivamente, enquanto essas foram de 90,2% e 99,2% em relação à resistência à isoniazida. (SILVA *et al.*, 2019)

A alta especificidade se baseia na sequência específica do MTB, e estudos mostraram não existir reação cruzada com outros 89 patógenos respiratórios. (HEINRICH *et al.*, 2011).

Acredita-se que os testes moleculares podem detectar TB em pacientes com cultura negativa, porém a especificidade não pode ser determinada. (HEINRICH *et al.*, 2011)

A resistência à rifampicina é localizada no gene *rpoB* e acontece pela inibição da RNA polimerase que depende de DNA. Há também destruição das vias de formação do ácido micólico, que é formado pela enoil acil redutase. (NYENDAK *et al.*, 2014)

Assumindo que a cepa além de resistente à rifampicina, também é à isoniazida, pois apresentam resistências concomitantes em cerca de 90% das amostras. As medicações que seriam as opções para tratamento são: etambutol, pirazinamida, fluoroquinolonas e outros agentes. (HEINRICH *et al.*, 2011)

Novos testes NAATs estão sendo desenvolvidos, sendo eles: RealTime MTB (Abbott, IL, EUA), FluoroType MTBDR (Hain Lifescience, Nehren, Alemanha) e BD MAX MDR-TB (Beckton, Dickinson and Company, NJ, EUA), Truenat MTB baseado em chip

(Molbio Diagnostics, Goa, Índia) (FURIN *et al.*, 2019). Novos estudos sobre a precisão de novos métodos, como o ensaio de tira GenoType® MTBDR (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha) está sendo desenvolvidos. (CONDE *et al.*, 2009)

O BD MAX MDR-TB é um teste qualitativo automatizado identificação bacteriológica e resistência a R e H por expectoração ou em sedimentos de expectoração de pacientes que iniciaram a terapia medicamentosa nos últimos 3 dias. Usa a reação em cadeia da polimerase em tempo real e sondas de hibridização específicas de alvos fluorogênicos para detectar DNA específico, incluindo mutações de resistência nos genes *rpoB*, para R e *katG*, para H e na região do promotor *inhA* associada com MDR-TB. (BERNARDO, 2021)

Nos Estados Unidos, foi aprovado os testes NAATs para uso em doenças pulmonares com baciloscopia positiva, sendo eles: teste Gen-Probe Amplified Mtb Direct (GP-AMTD), Roche Amplicor Mtb test (versão automatizada COBAS Amplicor) e o BD-Probetec Direct (Becton Dickinson). Os testes de segunda geração da Gen-Probe (E-AMTD) e Roche (AMTD2) também podem ser utilizados. Em amostras com esfregaço positivo, a sensibilidade combinada é de 96%. Nestes testes a sensibilidade com BAAR negativo variou entre 66 a 72%. Na prática, o uso da tecnologia NAAT aumentou a sensibilidade para diagnosticar e identificar o MTB, com sensibilidade de 83%, 75% e 87%, para casos com baixa, média e alta suspeita clínica, respectivamente. (NYENDAK *et al.*, 2014)

Ressalta-se que a técnica molecular utilizada (Amplicor®) ainda não pode ser usado em esfregaços negativos, pois apresentou sensibilidade variável. Em comparação a cultura em amostras negativas, apresentou um resultado melhor que a cultura, ponderando que nesse estudo, a sensibilidade da cultura foi menor do que consta na literatura. Além disso, apresenta vantagem na identificação simultânea de MNT, para diferenciar de MTB. (LIMA *et al.*, 2018)

Outro método disponível que apresenta detecção simultânea, é o INNO-Lipa Rif.TB (LiPA; Innogenetics, Ghent, Bélgica), que tem uso baseado na ampliação da região 16S-23S do ribossomo, em ensaios de sonda de linha, demonstrando excelentes resultados (PALOMINO, 2006). Seu enfoque é a resistência à R como marcador de um possível paciente com MDR-TB. (NYENDAK *et al.*, 2014)

Os ensaios MTBDR apresentaram sensibilidade de 98,4 e especificidade de 98% para resistência à R. Já em relação à H, apresentou sensibilidade de 88,7% e especificidade de 99,2%. (NYENDAK *et al.*, 2014)

O ensaio Genotype MTBDRplus também detecta mutações no gene RpoB, no gene katG e no gene inhA. Sua sensibilidade foi semelhante ao método convencional de cultura. Em relação a H, sua sensibilidade foi considerada menor que o ideal em 85%. (LANGE; MORI, 2010)

O MTBDRsl é um ensaio de sonda de linha capaz de identificar resistência à fluoroquinolonas e medicações injetáveis, sendo detectado mutações no gene gyrA e no gene rrs, respectivamente. Permite rapidamente o diagnóstico de XDR-TB em 85% dos casos. (BERNARDO, 2021)

Uma desvantagem dos testes moleculares rápidos é que não conseguem identificar resistência à R em mutações em genes diferentes do rpoB. Assim, há pacientes que podem possuir a resistência e não serem detectados. Estudos afirmam que esse gene é responsável por 95% das mutações relacionadas a resistência (HEINRICH *et al.*, 2011). Assim, quando encontrado resistência à R, deve-se investigar resistência aos outros medicamentos.

Estudos sugerem que mutações nesse gene podem detectar resistência a R em situações onde não são encontradas por métodos de cultura líquida, mas ainda detectados por cultura sólida. Concorde-se que os testes moleculares não substituem a cultura, mas podem ser uma ferramenta veloz e com universalidade em relação a resistência medicamentosa. (HEINRICH *et al.*, 2011)

Deve-se iniciar um agente de segunda linha quando encontrada resistência a R. Pela dificuldade na detecção da resistência completa, o paciente pode ser exposto sem necessidade a medicações injetáveis para TB. A detecção adicional de resistência à isoniazida aumentaria substancialmente a utilidade deste teste. (HEINRICH *et al.*, 2011)

Ensaio de sonda de linha, estão sendo proporcionalmente mais recomendados pela OMS, pelo seu sequenciamento do genoma por completo e detecção de resistência medicamentosa completa (FURIN *et al.*, 2019). Os métodos incluem piro sequenciamento, sequenciamento Sanger e sequenciamento de próxima geração. (BERNARDO, 2021)

A MDR-TB é definida pela resistência a R e H, sendo geralmente consequência de falha terapêutica, seja por má adesão, por resistência medicamentosa, mas normalmente é por medidas ineficazes. (XIE *et al.*, 2017) Está associada a maior morbimortalidade e maior incidência. Seu tratamento tem regime de 9 a 12 meses, em alternativa aos convencionais de 18 a 24 meses, porém necessita de identificação de sensibilidade as medicações. Fluoroquinolonas, aminoglicosídeo, capreomicina são as principais medicações do tratamento. (XIE *et al.*, 2017)

Os testes de sensibilidade tem as mesmas indicações que a cultura. Laboratórios brasileiros utilizam sistema automatizados com cultura líquida (Sistema BACTEC MGIT 960; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), o que reduz o tempo necessário para obtenção dos resultados para 10 dias. (CONDE *et al.*, 2009)

De acordo com Heinrich (2011), os testes moleculares não visualizaram nenhuma reação cruzada de MTB com MNT ou na resistência à rifampicina, questionando sua capacidade de diferenciação. Porém constatou que consegue detectar o MTB mesmo com presença de MNT no escarro. (HEINRICH *et al.*, 2011) As mutações mais comuns foram nos genes *katG*, *gyrA*, *rrs*, *inhA*. (XIE *et al.*, 2017)

Em pacientes com monoresistência, o valor preditivo positivo de resistência às outras medicações foi de 94%. Imagina-se que um resultado positivo para R deva ser usado como triagem para busca de pacientes com MDR-TB e XDR-TB (XIE *et al.*, 2017). Para a OMS, os testes moleculares de sensibilidade as drogas deve possuir sensibilidade de 95% e especificidade de 98%, respectivamente. (XIE *et al.*, 2017)

O método de sequenciamento do genoma completo será o método preferido dos testes para avaliação da resistência medicamentosa (FURIN *et al.*, 2019). A acurácia dos métodos de sensibilidade medicamentosa está reduzida quando a baciloscopia se encontra negativa. Com

uma testagem de suscetibilidade inadequada, irá ocorrer falha terapêutica. (HEINRICH *et al.*, 2011)

Portanto, foi visto que a sensibilidade do teste molecular para identificar resistência medicamentosa foi menor que a dos métodos baseados em cultura (XIE *et al.*, 2017). Segundo Xie (2017), essa diferença ocorre, em geral, pois há mecanismos desconhecidos para detecção da resistência do método molecular e uma baixa concentração necessária para obter o resultado na cultura. (XIE *et al.*, 2017)

5.3 CULTURA

A cultura é considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico de TB, especialmente em pacientes paucibacilares. Sua sensibilidade varia de 60 a 90%, e sua especificidade é 100%. Permite a realização do diagnóstico com BAAR ou teste moleculares negativos, considerados difíceis de realização. Além disso, permite obter um antibiograma e avaliar a sensibilidade a medicações. O rendimento diagnóstico é aumentado em 20-40% com o uso da cultura. (JABRI *et al.*, 2016)

É indicado o uso da cultura em pacientes suspeitos com baciloscopia persistentemente negativa, quando há suspeita de resistência medicamentosa, em pacientes com HIV, ou por suspeita de doença por MNT, entre outros. (SILVA JUNIOR, 2004)

Casos com indicação para cultura:

- Clinicamente suspeitos de TB com esfregaços negativos para BAAR
- Suspeitos de TB com base em descobertas de raios-X
- Retratamento
- Infecção por HIV
- Populações vulneráveis (presidiários, profissionais de saúde e indivíduos sem-teto, bem como indivíduos residentes em abrigos, hospitais psiquiátricos e casas de repouso)
- Suspeita de resistência medicamentosa (CONDE *et al.*, 2009)

Existem as culturas de meios sólidos e líquidos. Os meios sólidos mais utilizados são Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. Este último é recomendado em laboratórios de baixa complexidade, pois não necessita do uso de centrífuga (CONDE *et al.*, 2009). Esses métodos fenótipos permitem a completa identificação da espécie, que consiste na diferenciação do MTB em relação ao MNT. (SILVA *et al.*, 2021)

Entretanto, o meio LJ, aprovado pela OMS, segue como o método mais utilizado no Brasil, e tem a vantagem de armazenar a cepa para estudos posteriores. Assim, mesmo com empregos dos novos métodos, é necessária a realização da cultura convencional. (LIMA *et al.*, 2008)

A cultura LJ e o sistema automatizado MBBact (bioMérieux) são considerados métodos de referência em países em desenvolvimento e desenvolvidos, respectivamente. (MOORE *et al.*, 2006)

As culturas precisam apenas de 10 a 100 organismos para detectar o MTB. Assim, apresenta uma sensibilidade excelente. Por aumentarem a sensibilidade diagnóstica, em todas amostras deveriam ser realizadas a cultura, situação que é impossível na situação do país. (BRODIE; SCHLUGER 2005)

A cultura LJ pode detectar o MTB em menos de um mês, mas necessita de uma incubação que pode ter duração de 6 a 8 semanas para serem considerados negativos. As culutas líquidas em conjunto com ensaios de linha de sonda permitem a rápida identificação e fornecem resultados em menos de 2 semanas em amostras com BAAR positivo e demoram um pouco mais quando BAAR negativo. (BRODIE; SCHLUGER 2005)

O ideal é que as amostras seja armazenadas em um meio sólido em conjunto com um meio líquido. O método de LJ servem de segunda alternativa na detecção do MTB em cepas que não crescem em outros meios. Os sistemas automatizados de cultura líquida devem ser reavaliados quanto ao crescimento pelo menos a cada dois a três dias; certos métodos fornecem a atividade em tempo real com notificação em caso de crescimento. O crescimento dos meios sólidos deve ser examinado uma ou duas vezes por semana. (BERNARDO, 2021)

A descoberta na década de 80, do sistema BACTEC (BACTEC TB-460; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) foi um avanço exponencial, pois permitiu acelerar a identificação do MTB para poucos dias, em relação as semanas da cultura por convencional. Porém pelo uso de radioisótopos e custo elevado de seu uso, ainda não possui uma grande acessibilidade. (PALOMINO, 2006)

Ao ser detectado o crescimento, a amostrada deve ser encaminhada ao laboratório para identificação por métodos bioquímicos, hibridização do DNA e avaliar a sensibilidade medicamentosa. (BERNARDO, 2021)

De acordo com Palomino (2006), em seu estudo a sensibilidade de cada meio de cultura para o crescimento do MTB foi de 93% para o MGIT, 76% para o Middlebrook 7H11, 79% para cultura LJ e 75%. (PALOMINO, 2006)

Culturas com sistemas automatizados estão presentes e demonstram boa eficácia. Dentre estes, podemos citar:

- O método do tubo indicador de crescimento de micobactérias (MGIT): este é um método manual e automatizado (Bactec 960 TB). Substituiu o Bactec 460 que usava produtos radioativos. O princípio é baseado na presença de um sal de rutênio, um elemento que fica fluorescente na luz violeta, cuja fluorescência aumenta quando a concentração de oxigênio dissolvido induzida pela multiplicação bacteriana;
- O método BacT/Alerta: é uma técnica automatizada com base na acidificação do meio causada pelo metabolismo bacteriano que resulta na mudança de cor de o pellet contido no fundo da garrafa;
- O método Versa TREK: é um método que consta com sistema automatizado que detecta o crescimento bacteriano através de sensores de pressão. A técnica é baseada em detecção de mudanças de pressão no topo de uma garrafa fechada monitorando as mudanças na produção ou consumo de gás devido ao crescimento microbiano. (JABRI et al., 2016)

A tecnologia MGIT tem potencial para obter resultados em menos de uma semana. Permite a sensibilidade mesmo em concentrações mínimas das medicações.. Atualmente, a OMS endossa o uso de culturas líquidas, quando viáveis. (NYENDAK *et al.*, 2014)

Recentemente, foi feito um avanço na automatização do sistema MGIT, que o transformou em BACTEC MGIT 960. É um método não invasivo, não radiométrico, com tubos que lêem automaticamente o sistema. Em um estudo multicêntrico, o sistema BACTEC MGIT 960 foi superior em comparação com o sistema radiométrico BACTEC TB-460 e cultura LJ. (PALOMINO, 2006)

O E-test é um sistema comercial (AB BIODISK, Solna, Suécia) com base em tiras com gradientes impregnados de antibióticos para a determinação da susceptibilidade aos medicamentos permite a leitura das concentrações inibitórias mínimas diretamente em placas de ágar. (PALOMINO, 2006)

O Indicador Colorimétrico Redox é uma cultura líquida em microplaca. A resistência é detectada por uma mudança na cor do indicador, que é diretamente proporcional ao número de micobactérias viáveis no meio. A identificação do crescimento do MTB baseia-se no giro do indicador. Apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 98% para estabelecer resistência à R e H, respectivamente. Requer equipe treinada e capacitada e condições de segurança mais rígidas. (JABRI *et al.*, 2016)

A cultura por MODS é um teste de sensibilidade por meio de cultura líquida. Seu princípio é baseado na observação microscópica do crescimento do MTB na forma de cordas em meio líquido e na presença de diferentes drogas contra os bacilos a serem testadas. Apresenta baixo tempo médio para positivar. (JABRI *et al.*, 2016)

A cultura MODS utiliza o líquido Middlebrook 7H9 que contém drogas contra a TB. Na Etiópia, a detecção pela cultura MODS de MDR-TB foi excelente, com sensibilidade e especificidade de 95 e 100%, respectivamente, quando comparada com o sistema MGIT 960. (NYENDAK *et al.*, 2014)

A ausência de contaminação pelo isolamento determina a alta especificidade da cultura MODS. Tendo sua indicação, principalmente, por sua maior sensibilidade e velocidade de identificação da MTB em relação a cultura LJ. (MOORE *et al.*, 2006)

Caso a cultura MODS permaneça negativa por 3 semanas, há indicação para ser descartada, pois possui 99,7% de chance de realmente ser negativa. Seu teste de sensibilidade para MDR-TB não consegue ser realizado (MOORE *et al.*, 2006)

Ainda existem outros métodos de cultura líquida, sendo eles: o sistema manual Septi-Chek AFB (Becton Dickinson Microbiology Systems, Franklin Lakes, NJ), o MB Bac T

(Biomérieux, Durham, NC), Extra Sensing Power (ESP) e sistema Myco-ESPCulture II (Trek Diagnostic Systems, Cleveland, OH) e Kit de Suscetibilidade BacT/ALERT MB (Organon Teknika, Durham, NC). (BRODIE; SCHLUGER 2005)

A aplicação de ensaios com fagos na cultura ou no escarro, está sendo usada para identificar o MTB e avaliar resistência aos medicamentos com maior velocidade. Os resultados podem ficar disponíveis em até 2 dias, com sensibilidade semelhante ao método de cultura sólida. (PALOMINO, 2006)

Os fagos representam o número de MTB viáveis. O ensaio TB FASTPlaque (BIOTEC, Ipswich, Suffolk, Reino Unido), é um teste comercial baseado nesta tecnologia, que foi proposto como um teste que se for utilizado em conjunto com a microscopia de esfregaço, poderia aumentar a eficácia do diagnóstico de TB. (PALOMINO, 2006)

Para o FASTPlaque TB, foi encontrado uma sensibilidade e especificidade de 87,4 e 88,2% em amostras com baciloscopia positiva, respectivamente. Em amostras negativas, apresentou sensibilidade e especificidade de 67,1 e 98,4%, respectivamente. (PALOMINO, 2006)

O ensaio de redução de nitrato é baseado na capacidade do MTB reduzir nitrato em nitrito, que é identificado quando adicionado um reagente químico a cultura. Cultiva-se o MTB com antibióticos e avalia a redução do nitrato em 10 dias de aplicação. Cepas suscetíveis, impossibilitadas pelo antibiótico, não irão corar o meio, deixando-o hialino. Cepas resistentes deixaram o meio em cor rosa-avermelhada, por essa redução. O teste apresenta boa sensibilidade para detectar sensibilidade em todas as medicações. Sua vantagem é que pode ser usado no meio onde o bacilo está sendo cultivado pela cultura. (PALOMINO, 2006).

Os métodos colorimétricos parecem mais apropriado para laboratórios de referência com as instalações e condições de biossegurança para manipular pequenos volumes de culturas líquidas em formato de microplaca. O ensaio baseado em fago pode ser implementado em laboratórios de diagnóstico micobacteriológico com pessoas apropriadamente treinadas,

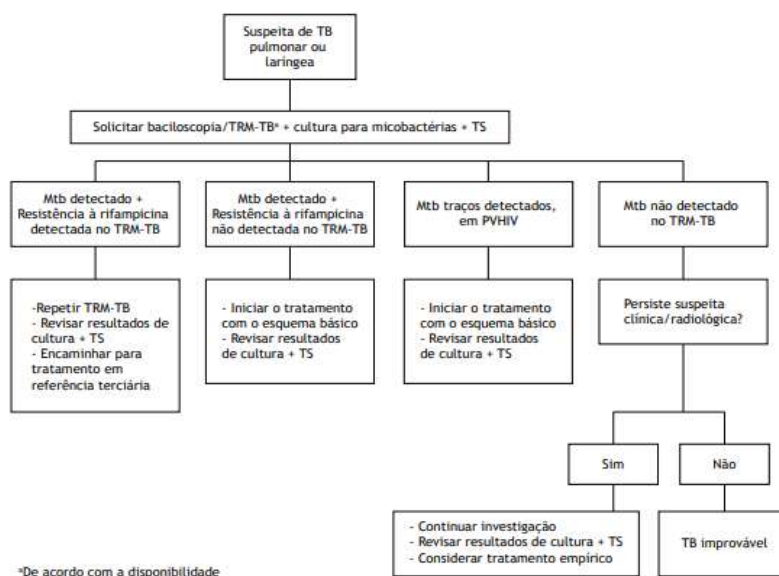
enquanto a ensaio de redução de nitrato é ideal para implementação no diagnóstico de TB em laboratórios que realizam rotineiramente a resistência medicamentosa. (PALOMINO, 2006)

Na suspeita de resistência medicamentosa a todos os medicamentos de primeira linha. (BERNARDO, 2021) Os fármacos em que são avaliados a resistência são estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Quando se trata de um caso de MDR-TB são testados fármacos de segunda linha. (SILVA *et al.*, 2021)

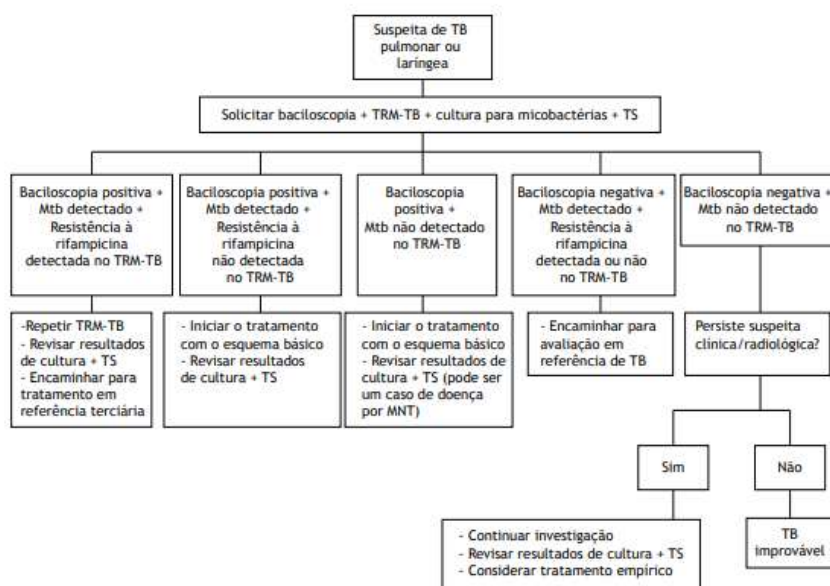
A presença de resistência à H deve levar ao TS para fluoroquinolonas. Se for a R ou qualquer outro medicação de primeira linha, devem ser solicitados TS para os medicamentos de segunda linha: amicacina, estreptomicina, fluoroquinolonas, cicloserina, ácido para-aminossalicílico, etionamida, rifabutina, bedaquilina, linezolida e clofazimina, quando disponíveis. (BERNARDO, 2021)

A cultura líquida permite a detecção da MTB e avaliação da sensibilidade as medicações de uma forma veloz e os estudos demonstram uma maior sensibilidade. A sua desvantagem acaba sendo no seu maior custo, maior complexidade e menor acessibilidade. Por esses motivos, ainda não se vê esse método com frequência no país, restando a cultura sólida para ser realizada, em pacientes que possuem indicação. (BRODIE; SCHLUGER 2005)

Foi criado um algoritmo diagnóstico para os novos casos e de retratamento para tuberculose pulmonar (Figura 7 e 8). (SILVA *et al.*, 2021)



Fonte: SILVA *et al.*, 2021



Fonte: SILVA *et al.*, 2021

6. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

O exame histopatológico é um método utilizado a partir da biópsia de fragmentos de tecidos acometidos pelo MTB, importante para o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar. O granuloma com necrose caseosa é a lesão histopatológica vista na TB, composto por histiócitos epitelioides em torno de um centro necrótico, acompanhado de um número variável de macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas (células gigantes de Langhans) e linfócitos, encontrados em até 80% dos casos. (SILVA *et al.*, 2021)

Em pacientes imunodeprimidos, quando o processo inflamatório é incompleto, granulomas não necróticos também podem estar presentes. Os granulomas sem necrose caseosa devem ser interpretados com cautela e em conjunto a suspeita clínica, visto que podem ser encontrados em outras doenças granulomatosas pulmonares e sistêmicas, como na silicose, micoses e sarcoidose. (SILVA *et al.*, 2021) Em pacientes imunodeprimidos, a baciloscopia do tecido pulmonar costuma ser positiva, e nos pacientes imunocompetente, ser negativa. (SILVA *et al.*, 2021)

O método tem maior utilização na investigação da TB extrapulmonar. A presença de BAAR na lesão é confirma o diagnóstico de tuberculose (SILVA JUNIOR, 2004). Biópsias feitas por broncoscopia, laparoscopia, colonoscopia ou laparotomia, envolve vários locais, como mucosa brônquica, pleura, fígado, gânglio, peritônio, íleo. O estudo microscópico dessas amostras é tão específico para a tuberculose quanto a cultura positiva do fragmento. (JABRI *et al.*, 2016)

Quando outros testes não conseguem diagnosticar a TB, a biópsia pulmonar pode confirmar o diagnóstico. As amostras coletadas permitem estudos microbiológicos e exames histopatológicos. Devem ser coletadas com e sem fixador; as amostras sem fixador são necessárias para a cultura. (BERNARDO, 2021)

A microscopia da biópsia de tecido geralmente demonstra inflamação granulomatosa. Os centros de granulomas tuberculosos também são conhecidos por serem "parecidos com queijo"; organismos podem ou não ser vistos com BAAR. A cultura é necessária para

estabelecer a identificação do MTB e realizar testes de sensibilidade aos medicamentos, sendo padrão-ouro para o exame histopatológico. (BERNARDO, 2021)

7. DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO LATENTE

Infecção latente é definida quando o paciente possui a infecção pelo BK, mas manifesta a doença. É o tempo entre o primeiro contato e a TB ativa. (SILVA *et al.*, 2021)

A infecção latente está presente em 25% da população mundial, mas a sua presença não significa que essas pessoas vão evoluir para a doença ativa em qualquer momento da vida. O mecanismo mais comum de ativação da TB é por reativação do BK inativo. (SILVA *et al.*, 2021)

A progressão para a doença ativa acontece, principalmente, de 2 a 5 anos após a exposição (LIMA *et al.*, 2020). Todos os contatos próximos são considerados pacientes de alto risco para ILTB, sendo o rastreamento e o acompanhamento desse grupo essencial. Nos dois anos a partir da primo-infecção, há um maior risco de desenvolver uma forma mais agressiva da doença. Também foi registrado acometimento do sistema imunológico, podendo gerar uma reinfecção (SILVA *et al.*, 2021)

Os principais fatores relacionados a reinfecção são o uso de medicações e a coinfeção com o HIV. Pacientes que possuem imunossupressão por uso de imunobiológicos, precisam de um acompanhamento intensivo (SILVA *et al.*, 2021). Em pacientes coinfectados, observou-se um aumento de 26 a 31 vezes de maior morbimortalidade em relação a pacientes apenas com TB (SANTOS *et al.*, 2017). Os inibidores de TNF- α (anticorpos anti-TNF- α e proteínas de ação recombinante com bloqueio da ação do TNF- α), são considerados medicações de risco para o desenvolvimento da ILTB em TB. Outros medicamentos que devem ser avaliados o uso, pelo risco da doença ativa em pacientes com HIV, são: corticoides, metotrexato e leflunomida (SILVA *et al.*, 2021). A OMS e o MS estabelecem a avaliação de critérios em conjunto, formando um sistema de pontuação para investigação diagnóstica da ILTB. (Figura 9) (SILVA *et al.*, 2021)

Condição	MS Brasil	OMS
Contatos de adultos e crianças com TB pulmonar e laringea (nos últimos dois anos)	/	/
HIV com LT CD4+ $\geq$ 350 células/mm ³	/	/
Uso de inibidores de TNF- α ou CTC (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)	/	/
Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB	/	Não mencionado
Pré-transplante com provável terapia imunossupressora	/	/
Silicose	/	/
Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas	/	Não mencionado
Neoplasias em terapia imunossupressora	/	Não mencionado
Insuficiência renal em diálise	/	/
Diabetes mellitus	/	Não indicado
Baixo peso (< 85% do peso ideal)	/	Não indicado
Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax	/	Não mencionado
Tabagismo ($\geq$ 1 maço por dia)	/	Não indicado
Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência	/	/

Fonte: SILVA *et al.*, 2021

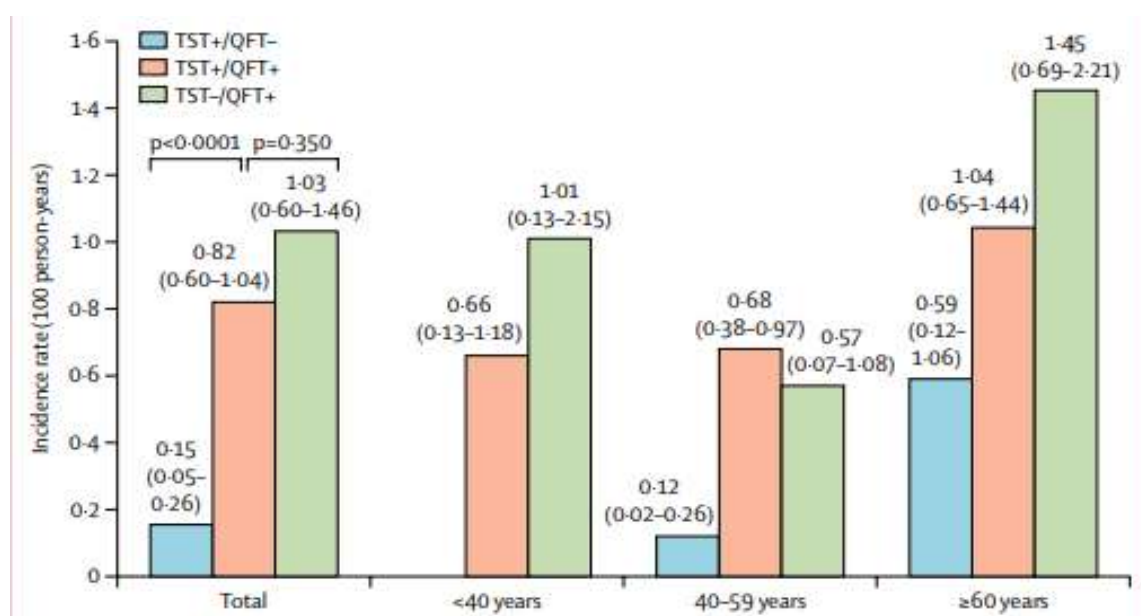
As técnicas utilizadas e aprovadas para rastrear a ILTB são: o PPD e o IGRA. São testes que detectam a resposta à exposição e não encontrar o antígeno de forma latente. Ambos não conseguem avaliar entre a forma ativa e a latente, nem para acompanhamento do quadro. (SILVA *et al.*, 2021)

O PPD é a técnica que possui maior disponibilidade e tem um maior uso. Identifica uma hipersensibilidade tardia, a reação a um hapteno, promovidas por células T e que apresenta um resultado positivo com aparecimento de reação dérmica caso infectado pelo MTB (ADAMS.STARKE. 2021). A execução do IGRA é feita pela resposta ao antígeno pela mensuração de IFN- γ , *in vitro*, que são mediados por linfócitos T ao contato com certos antígenos produzidos pelo MTB. (SILVA *et al.*, 2021)

QuantiFERON-TB (QFT; QIAGEN, Hilden, Alemanha) é o IGRA que possui permissão de seu uso pela ANVISA, atualmente. Porém ainda não é encontrado no SUS, sendo o PPD, o único método utilizado para diagnóstico e acompanhamento da ILTB na rede pública. (SILVA *et al.*, 2021)

Nenhum dos dois testes são precisos para suspeitar de TB, todavia, em pacientes de alto risco, o IGRA mostrou estar positivo com maior prevalência (GAO *et al.*, 2017). Pacientes que possuem PPD positivo possuem menor risco de desenvolver TB do que pacientes que apresentem IGRA positivo. (GAO *et al.*, 2017)

O PPD pode ser influenciado por diversas condições, como idade avançada, MNT, a BCG, podendo mascarar uma progressão da TB ativa, por resultar em maiores casos de falsos-negativos (GAO *et al.*, 2017). O QFT apresentou-se como um marcador com melhor suspeita de doença ativa em relação ao PPD, por apresentar um maior valor preditivo positivo. (GAO *et al.*, 2017). Os estudos relatam que as pessoas que apresentaram PPD negativo e QTF positivo, observou-se uma maior incidência de TB, indicando maior sensibilidade do QFT, se tornando o método de escolha em pacientes de alto risco. (Figura 10) (GAO *et al.*, 2017)



Fonte: GAO *et al.*, 2017

O IGRA apresenta vantagens por necessitar de um treinamento profissional simples e coleta de sangue em uma visita. O PPD necessita de baixo custo e pode ser feito em unidades de saúde, dispensando laboratórios. A acessibilidade e a disponibilidade dos testes são fatores fundamentais para a escolha do teste a ser realizado em nosso meio. (Figura 11) (SILVA *et al.*, 2021)

Prova tuberculínica	IGRA
Treinamento difícil	Treinamento simples
Retorno para leitura	Única visita para coleta de sangue
Não necessita estrutura laboratorial	Estrutura laboratorial
Baixo custo financeiro	Elevado custo financeiro
Sem resultado “indeterminado”	Possibilidade de resultados indeterminados
Sofre efeito de BCG e MNT	Antígenos específicos do Mtb

Fonte: SILVA *et al.*, 2021

Indivíduos que apresentam PPD ou IGRA positivos, é contraindicado um novo tratamento em caso de novo contato com MTB. A explicação dessa medida se deve aos testes apenas demonstrarem contato prévio ao antígeno e não podendo detectar a presença do MTB. (SILVA *et al.*, 2021)

8. DIAGNÓSTICO NA INFÂNCIA

É estimado pela OMS que a tuberculose acomete mais de um milhão de pessoas no mundo, sendo 10% de todos os casos pela doença. São registrados 200 mil óbitos de pessoas de 0 a 14 anos de idade, sendo 80% dos óbitos em idade inferior a 5 anos, e 17% em pacientes com HIV. (SILVA *et al.*, 2021)

Em crianças menores de 4 anos foi observada uma maior taxa de incidência de TB em relação a crianças que tinham entre 5 e 14 anos, sendo menos de 10% possuindo HIV de forma concomitante. Na maioria dos casos, pacientes com idade inferior a 10 anos apresentam dificuldade na identificação do MTB no exame de escarros, por serem paucibacilares e menor eficácia na realização do escarro induzido. (SILVA *et al.*, 2021)

Devido ao seu grau de imunossupressão, pacientes com HIV podem apresentar diversas apresentações de TB, sendo disseminadas e mais graves. (SILVA *et al.*, 2021). Para realização do diagnóstico, é reunido informações da história, sinais e sintomas, execução do PPD, e exame de imagem em busca de alterações. O diagnóstico bacteriológico se torna menos efetivo pela criança apresentar, geralmente, TB não bacilífera. (Figura 11 e 12) (SILVA *et al.*, 2021)



Fonte: SILVA *et al.*, 2021



Fonte: SILVA *et al.*, 2021

Crianças apresentam alterações nos exames de imagem, como adenomegalias unilaterais hilares e padrão miliar, além de maior contato com pessoas portadoras da doença ativa. Em pacientes dessa faixa etária, é observado uma infecção insidiosa, sem sinais locais, apresentando sudorose, anorexia, emagrecimento ou não obtenção de peso, podendo chegar a desnutrição, tendo relação com a progressão da TB. A doença ativa nos adolescentes se assemelha a do adulto. (Figura 14) (SILVA *et al.*, 2021)

		Crianças ^a	Adolescentes ^a
Quadro clínico	Febre persistente		
	Perda de peso (ou falta de ganho de peso)		
	Irritabilidade		
	Tosse persistente		
	Expectoração (às vezes sanguinea)		
Contato	História de contato com tuberculose		
Imagens radiológicas	Gangliopulmonar		
	Opacidade		
	Nódulos		
	Escavações		
	Derrame pleural		
	Padrão miliar		

Fonte: SILVA *et al.*, 2021

Criou-se um sistema de pontuação reunindo os principais critérios sugestivos para realização do diagnóstico em crianças e adolescentes, caso apresentem esfregaço BAAR e/ou teste molecular negativos. Devido à grande dificuldade em se realizar o diagnóstico em crianças, o Ministério da Saúde criou um sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, uma vez que, possuam baciloscopia e/ou teste rápido negativos. A Figura abaixo ilustra o sistema citado. (Figura 15) (SILVA. *et al.*, 2021)

Quadro clínico	Quadro radiológico	Contato de adulto com tuberculose	PT	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas (15 pontos)	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 o uso de antibióticos para germes comuns (15 pontos)	Próximo, nos últimos dois anos (10 pontos)	PT entre 5-9 mm (5 pontos) PT ≥ 10 mm (10 pontos)	Desnutrição grave (5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas (0 pontos)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas (5 pontos)	Ocasional ou negativo (0 pontos)	PT < 5 mm (0 pontos)	Peso ≥ percentil 10 (0 pontos)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos (10 pontos)	Radiografia normal (5 pontos)			

Fonte: SILVA *et al.*, 2021

A TB infantil é diagnóstica na maioria dos casos, geralmente, pela união dos critérios apresentados, principalmente baseado na clínica apresentada, sendo o diagnóstico laboratorial dificilmente positivo, especialmente em crianças com 0 a 5 anos. A avaliação clínica é essencial para o diagnóstico de TB em crianças e adolescentes, mesmo com avanços nos testes, de exposição ao antígeno e de escarro. (ADAMS.STARKE. 2021)

9. OBJETIVOS

3.1 GERAL

3.1.1. Estudar a funcionalidade, as características e as aplicações clínicas dos testes diagnósticos para Tuberculose Pulmonar.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1. Identificar os pilares do diagnóstico de Tuberculose;

3.2.2. Avaliar a acurácia de cada teste tomando como base os resultados relatados nos artigos selecionados;

3.2.3. Correlacionar o uso do GeneXpert MTB/RIF com outros métodos diagnósticos;

10. MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto estará baseado na abordagem qualitativa e descritiva do tipo revisão bibliográfica. A estratégia de pesquisa inclui a revisão na literatura de artigos científicos publicados em revistas especializadas e sites de notícia por meio de buscas nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), ScienceDirect, Biblioteca virtual em saúde (BVS), Public/Publisher MEDLINE (PubMed), UptoDate e outras.

Os descritores utilizados na busca foram: “Tuberculose pulmonar/diagnóstico”, “Tuberculose pulmonar/transmissão”, “Diagnóstico por imagem”, “Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pulmonar”, “Interpretação Clínica Atual do Teste do PPD”, “Teste Rápido Molecular para Tuberculose”, “TRM-TB”, “Importância do Uso do Teste Rápido Molecular no Diagnóstico da Tuberculose”, “Tuberculose na infância” sem filtro para período, idioma em inglês, francês e português. Não foram utilizados filtros para tipos de estudos.

Após a seleção de 53 artigos, foi realizada uma leitura inicial de seus resumos a fim de verificar a coerência com o tema a ser pesquisado e, obedecendo aos critérios de inclusão, foram selecionados um total de 37 artigos utilizados no trabalho.

11.DISSCUSSÃO

A tuberculose continua sendo a principal causa de morte por doença infecciosa entre adultos em todo o mundo, com mais de 10 milhões de pessoas que adoecem de tuberculose a cada ano. (FURIN *et al.*, 2019)

A OMS estabeleceu a estratégia *End TB Strategy*, que tem como objetivo acabar com a pandemia de tuberculose até 2030. É movida por três pilares principais. O primeiro pilar é o conjunto de diagnóstico precoce, tratamento e tratamento preventivo de pessoas de alto risco. O segundo pilar é política pública e sistemas de apoio. E por fim, o terceiro pilar é intensificação de pesquisas e inovações. (SILVA *et al.*, 2020)

A *End TB Strategy*, aprovada pela OMS em 2014, definiu metas para a prevenção, atenção e controle da tuberculose. Essas metas pretendem reduzir a incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e reduzir em 95% o número de óbitos. No Brasil, houve uma queda na incidência entre 2010 e 2016 e aumento entre 2017 e 2018, sendo que, em 2019, o coeficiente de incidência foi de 35,0 casos/100.000 habitantes. O coeficiente de mortalidade foi de 2,2 óbitos/100.000 habitantes em 2019, variando de 2,2 a 2,3 óbitos/100.000 habitantes, desde 2010. (SILVA *et al.*, 2021). Muito desse avanço na incidência dos casos de Tuberculose, se deve a um avanço na identificação da população de alto risco com busca ativa, associando suas manifestações clínicas, achados radiológicos e com avanço do testes bacteriológicos. (REID *et al.*, 2019)

Dentre as metas, busca-se redução em 90% da mortalidade e 80% na incidência da doença. Mesmo com avanços no diagnóstico e aumento no sucesso do tratamento, a tuberculose ainda é muito prevalente no mundo. Embora há uma diminuição na incidência e mortalidade da TB, a doença ainda é um importante problema de saúde pública. Na América Latina, a incidência vem diminuindo 1,7% ao ano desde 2000, consideravelmente abaixo da queda anual de 5,3% necessária para atingir as metas propostas. (SILVA; MIGLIORI; MELLO, 2019)

Identificam-se grandes desafios: o desenvolvimento de um teste acessível, confiável, simples e seguro para detecção de TB nas populações mais vulneráveis, detectando a doença no primeiro contato com o sistema de saúde. Avanço no desenvolvimento de testes rápidos de sensibilidade aos medicamentos, para substituir a cultura e orientar o algoritmo de tratamento (BARREIRA, 2018). Para contribuir no diagnóstico e tratamento adequados, precisa-se de melhores e mais universais testes diagnóstico para responder à falha na identificação da resistência medicamentosa. (BARREIRA, 2018)

Para o diagnóstico da doença ativa, há a necessidade de suspeita clínica, exames radiológicos, uso de métodos para detectar o BK. A baciloscopia carece de sensibilidade e especificidade, e a cultura é uma ferramenta lenta, dificultando o diagnóstico de forma eficaz. O GeneXpert se tornou o método mais recomendado para a identificação da bactéria. (BRODIE; SCHLUGER 2005)

Novas ferramentas diagnósticas são urgentemente necessárias para interromper a transmissão da tuberculose e da tuberculose multirresistente, como detecção rápida e sensível de tuberculose e tuberculose multirresistente. Parceria Stop TB visa reduzir em 50% a prevalência de tuberculose e mortes resultantes. Estratégias de controle existentes oferecem oportunidades importantes para interromper a transmissão. (MOORE *et al.*, 2006)

O GeneXpert MTB/RIF é o método preconizado pelo MS para substituir a baciloscopia. Entretanto, apenas alguns municípios brasileiros dispõem desse teste. Alguns estudos concluem que o GeneXpert não elimina a necessidade de métodos bacteriológicos tradicionais (baciloscopia e cultura) e de outros métodos moleculares rápidos, sendo a cultura do escarro diagnóstico padrão-ouro. (LIMA *et al.*, 2017)

Em amostras de Lavado Bronqueoalveolar, o Xpert MTB/RIF teve melhor desempenho do que a pesquisa de BAAR para o diagnóstico de casos de pacientes incapazes de produzir escarro com quantidade suficiente. Pode apresentar um impacto no manejo dos casos, em particular, em casos diagnósticos mais difíceis. Quando o teste Xpert MTB/RIF produz resultados discordantes de outras ferramentas, essas diferenças devem ser analisadas cuidadosamente. (BRITO *et al.*, 2021)

A TB é resultado de uma desordem do sistema imunológico, podendo ser causada por doenças crônicas, em especial o HIV, drogas imunossupressoras, envelhecimento, uso de drogas lícitas e ilícitas, entre outras causas. Afeta primordialmente populações vulneráveis, onde a dificuldade de diagnóstico e tratamento se encontra aumentada. (BARREIRA, 2018)

Dessa forma, a análise de cada teste diagnóstico, dentre sua aplicabilidade, sua eficácia e seu momento de uso foram discutidos no trabalho.

12. CONCLUSÃO

A Tuberculose é um problema de saúde pública e sua identificação precoce, em conjunto com realização de exames diagnósticos, um conhecimento e boa adesão para o tratamento são métodos fundamentais para diminuição de sua prevalência. Para evitar que a infecção se transforme na doença ativa, fazemos busca ativa e realização de testes para identificação de infecções latentes e prevenção de seu surgimento.

Para o diagnóstico da tuberculose, a investigação inicia-se com a procura de manifestações clínicas associadas ao paciente, analisando seu risco de ter se contaminado com o BK, em conjunto com exames de imagem em busca de alterações típicas.

Para ter o diagnóstico de certeza da TB, necessita-se de encontrar o MTB no corpo do paciente, caracterizando-se pelo diagnóstico bacteriológico. Dentro as principais alternativas temos: baciloscopia, que devemos reservar para acompanhamento da remissão da doença, teste molecular e cultura do escarro, que são os exames padrão-ouro para confirmação diagnóstica e avaliação de sensibilidade a medicação. Pode-se feito o uso de biópsia para investigação histopatológica, mais usada quando o diagnóstico pela visualização da bactéria não é confirmado, ou em caso de TB extrapulmonar.

Para a infecção latente e para o diagnóstico em crianças, foram criadas tabelas de pontuação para estabelecer o diagnóstico, pois constituem formas mais difíceis de serem encontradas, seja pela infecção latente, onde são usados testes em conjunto com informações de contactantes próximos ou manifestações clínicas; seja no diagnóstico da criança, pela sua incapacidade de produzir escarro e apresentação clínica inespecífica, são feitos escores de pontuação, para avaliação do diagnóstico.

Em alguns casos, o diagnóstico de TB torna-se ainda mais problemático devido a vários fatores associados à imunossupressão em pacientes, uma vez que ocorre em pessoas infectadas pelo HIV.

Durante o diagnóstico, temos de realizar testes de sensibilidade para analisar a suscetibilidade dos pacientes aos medicamentos usados para o tratamento da doença, para identificação de tuberculose resistente, multirresistente e extensivamente multirresistente. Esse método é fundamental pois uma das principais falhas terapêuticas do tratamento da TB é uma má adesão associada com uma resistência medicamentosa.

A avaliação conjunta de todos os fatores, com políticas públicas, campanhas de vacinação, controle da transmissão, conhecimento sobre seus sintomas, aumento de acessibilidade as novos métodos diagnósticos e investimento em pesquisa para desenvolvimento de novos métodos, com correto diagnóstico e tratamento, são necessárias para diminuição dessa epidemia que nos assola a tantos anos, pois a TB, sendo uma doença infecciosa contagiosa mais prevalente do mundo, deve e pode ser muito bem diagnosticada, tratada e erradicada.

13. REFERÊNCIAS

BRODIE, D., & Schluger, N. W. (2005). The Diagnosis of Tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, 26(2), 247–271. doi:10.1016/j.ccm.2005.02.012

REID, M. J. A., Arinaminpathy, N., Bloom, A., Bloom, B. R., Boehme, C., Chaisson, R., ... Ditiu, L. (2019). Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(19)30024-8

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Rede Brasileira de Avaliação Tecnologia e Saúde. XPERT® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. BRATS [Internet]. 2011 set [citado 2015 dez 27];4(16):1-14. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/institucional/brats?download=92:n16-xpert-mtb-rif-no-diagnostico-da-tuberculosepulmonar>.

ATEHOURTÚA S, Ramírez F, Echeverri LM, Peñata A, Ospina S. Xpert MTB/RIF test performance assay in respiratory samples at real work settings in a developing country. *Biomedica*. 2015 jan-mar;35(1):125-30.

SILVA, Denise Rossato et al. Tuberculosis series 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 20200027-20200027, 17 mar. 2020. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200027>.

Brito GMX, Mafort TT, Ribeiro-Alves M, Reis LVT, Leung J, Leão RS, et al. Diagnostic performance of the Xpert MTB/RIF assay in BAL fluid samples from patients under clinical

suspicion of pulmonary tuberculosis: a tertiary care experience in a high-tuberculosis-burden area. J Bras Pneumol. 2021;47(2):e20200581

LIMA, Taiza Maschio de; BELOTTI, Naiara Cristina Ule; NARDI, Susilene Maria Tonelli; PEDRO, Heloisa da Silveira Paro. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. Revista Pan-Amazônica de Saúde, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 65-76, jun. 2017. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232017000200008>.

MEDICOS SEM FRONTEIRAS. Tuberculose, 2018. Disponível em: <https://www.msfc.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/tuberculose>
MINISTERIO DA SAÚDE. Tuberculose: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção, 2020 . Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>

MCADAM, K. P. W. J. (1995). Book Review Clinical Tuberculosis Edited by P.D.O. Davies. 426 pp., illustrated. New York, Chapman & Hall, 1994. \$99.95. 0-412-48630-X Tuberculosis: Current concepts and treatment Edited by Lloyd N. Friedman. 366 pp., illustrated. Boca Raton, Fla., CRC Press, 1994. \$179.95. 0-8493-4825-0 Tuberculosis: Pathogenesis, protection, and control Edited by Barry R. Bloom. 637 pp., illustrated. Washington, D.C., ASM Press, 1994. \$72. 1-55581-072-1. New England Journal of Medicine, 332(16), 1106–1109. doi:10.1056/nejm199504203321620

CONDE, Marcus. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: III Brazilian Thoracic Association Guidelines on TB. Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília, v. 3, p. 20, 25 ago. 2009. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/927/pt-BR/iii-diretrizes-para-tuberculose-da-sociedade-brasileira-de-pneumologia-e-tisiologia>.

FURIN, J., Cox, H., & Pai, M. (2019). Tuberculosis. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(19)30308-3

DIAGNOSTIC STANDARDS OF THE NATIONAL TUBERCULOSIS ASSOCIATION.

(1926). *The Boston Medical and Surgical Journal*, 194(23), 1101–1101. doi:10.1056/nejm192606101942310

HEINRICH Norbert. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Jan 13 [cited 2021 Sep 7];:182-185. DOI Rapid Molecular Detection of Tuberculosis. (2011). *New England Journal of Medicine*, 364(2), 182–185. doi:10.1056/nejmc1011919 . Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1011919>

MOORE, D. A. J., Evans, C. A. W., Gilman, R. H., Caviedes, L., Coronel, J., Vivar, A., ... Friedland, J. S. (2006). Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB. *New England Journal of Medicine*, 355(15), 1539–1550. doi:10.1056/nejmoa055524

XIE, Y. L., Chakravorty, S., Armstrong, D. T., Hall, S. L., Via, L. E., Song, T., ... Alland, D. (2017). Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 377(11), 1043–1054. doi:10.1056/nejmoa1614915

SILVA, Denise Rossato. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], ed. 3, 2021. DOI <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210054> 1/13. Disponível

em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/jbp2021-0054PT637553149241582267.pdf>.

BARREIRA, Draurio. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Brasília, p. 1-10. 15 fev. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2018.v27n1/e00100009/>. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000100009>

PALOMINO, J. C.. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *European Respiratory Journal*: SERIES “CONTROVERSIAL ISSUES IN TUBERCULOSIS”, [s. l], v. 26, n. 2, p. 9-21, 7 jul. 2005.

MODS Assay for the Diagnosis of TB. (2007). *New England Journal of Medicine*, 356(2), 188–189. doi:10.1056/nejmc063088

SILVA JUNIOR, Jarbas Barbosa da. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 57-86, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132004000700003>.

NYENDAK, Melissa R. et al. New Diagnostic Methods for Tuberculosis. U.S. National Library Of Medicine: National Center for Biotechnology Information, Bethesda, p. 1-12, 13 jan. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889480/>.

LANGE, Christoph; MORI, Toru. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 220-240, fev. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01692.x>.

JABRI, H., Lakhdar, N., El Khattabi, W., & Afif, H. (2016). Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*, 72(5), 320–325. doi:10.1016/j.pneumo.2016.06.003

LIMA, Stella Sala Soares; CLEMENTE, Wanessa Trindade; PALACI, Moisés; ROSA, Reinaldo Vieira; ANTUNES, Carlos Maurício de Figueiredo; SERUFO, José Carlos. Métodos convencionais e moleculares para o diagnóstico da tuberculose pulmonar: um estudo comparativo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 1056-1062, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132008001200011>.

SILVA, Denise Rossato; MIGLIORI, Giovanni Battista; MELLO, Fernanda Carvalho de Queiroz. Tuberculosis series 2019. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 45, n. 2, p. 1-6, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190064>.

SAKTIAWATI, A. M. I., Putera, D. D., Setyawan, A., Mahendradhata, Y., & van der Werf, T. S. (2019). Diagnosis of tuberculosis through breath test: A systematic review. *EBioMedicine*. doi:10.1016/j.ebiom.2019.07.056

BERNARDO, John. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. *Uptodate*, [s. l], v. 1, n. 1, p. 1-32, jun. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults?search=tuberculose%20diag>

%C3%B3stico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

STORLA DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health. 2008;8:15

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.

MORRONE N. Diagnosis of tuberculosis in individuals with respiratory symptoms: commentary on the II Guidelines of the Brazilian Society of Pulmonology and Phthisiology and the Ministry of health. J Bras Pneumol. 2005;31(4):350-55.

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.

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

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

GAO, Lei; LI, Xiangwei; LIU, Jianmin; WANG, Xinhua; LU, Wei; BAI, Liqiong; XIN, Henan; ZHANG, Haoran; LI, Hengjing; ZHANG, Zongde. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-

based, multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 1053-1061, out. 2017. Elsevier BV.

SANTOS, Danielle Talita dos; GARCIA, Maria Concebida; COSTA, Arlete Alves Nunes Fragoso da; PIERI, Flávia Meneguetti; MEIER, Denise Andrade Pereira; ALBANESE, Silvia RIBEIRO, Paulino; ARCÊNCIO, Ricardo Alexandre; DESSUNTI, Elma Mathias. Infecção latente por tuberculose entre pessoas com HIV/AIDS, fatores associados e progressão para doença ativa em município no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 33, n. 8, p. 2-28, 21 ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

LIMA, Otávio Caliari; SOUZA, Fernanda Mattos de; PRADO, Thiago Nascimento do; ANDRADE, Romildo Luiz Monteiro; MACIEL, Ethel Leonor Noia. Analysis of the incidence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection among primary health care professionals in two Brazilian capitals. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 2-33, 2020. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ADAMS, L, & Starke, J. (2021). Tuberculosis disease in children. In C Fordham von Reyn (Ed.), Edwards, M (Ed.), *Up ToDate*. Acessado em novembro 09, 2021, por www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?search=tuberculose%20na%20infancia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1