



CONTROLE DA TUBERCULOSE - Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço

CONTROLE DA TUBERCULOSE

Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço



MINISTÉRIO DA SAÚDE



Centro de Referência
Professor Hélio Fraga



Detalhe da Capa: Paineis "Tratamento da Tuberculose",
Poty, óleo sobre madeira, 1957, 2,50 x 10 m,
Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga
Fotografia da capa: Augusto César Duarte

Poty Lazarotto

Curitibano do Capanema, é considerado o artista plástico de maior expressão do Paraná, Poty, no registro civil, Napoleão Potyguara Lazarotto, nasceu no mesmo dia do aniversário de Curitiba, 29 de março e faleceu no dia 08 de maio de 1998. Viveu 40 anos no Rio de Janeiro, na Rua Senador Vergueiro, no Flamengo, mas sempre ter perdido as raízes com sua estimadacidade.

O artista começou a trabalhar em sua arte aos oito anos e não parou mais, até morrer, aos setenta e quatro anos. Homem de hábitos simples, tímido, fortemente imaginativo, falava pouco mas possuía muitos amigos. Averso a entrevistas, mas era capaz de falar horas sobre cinema e gastronomia.

Poty foi um dos artistas brasileiros com maior número de obras monumentais espalhadas pelo Brasil. Trabalhou especialmente em concreto e madeira. Em seus murais e painéis, sempre colocava de forma clara os temas relacionados ao espaço em que os mesmos se localizavam, era um "mestre" em xilogravura.

No ano de 1957, o artista foi contratado pelo Conjunto Sanatorial de Curicica, para produzir um desenho gráfico muralista que retratasse a "História do Tratamento da Tuberculose". Poty utilizou sua técnica sobre madeira (aglomerado) e adotou tintas de PVA. O painel possui 10 metros de largura por 2,50 metros de comprimento. Hoje, ocupa uma parede do auditório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/FUNASA.

O mestre retratou as técnicas de tratamento, utilizadas pela medicina, através dos tempos, relatou cuidadosamente o sentimento humano (médico/paciente) e com o seu incontestável talento expressou a íntegra passo-a-passo o atendimento ao doente: o leite de cabra, as viagens marítimas e o pneumotórax. Também retratou o descobridor do bacilo da tuberculose, Robert Koch. Para quem desconhece a obra mencionada, dedicamos ao mestre, a reprodução da mesma, na capa desta edição.

Com o falecimento de sua amada esposa Célia Neves Lazarotto em 1985, Poty doou para a Fundação Cultural de Curitiba um verdadeiro museu de obras-de-arte colecionadas ao longo dos seus últimos anos. Foram cerca de 200 valiosas peças, entre óleos, desenhos e gravuras.

Posteriormente, em 1996, a obra que conta a História do Tratamento da Tuberculose, foi restaurada por Oneide Mascena, que utilizou materiais inéditos na aplicação em restauração, com resultados dignos de menção.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde
B823 Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira
de Pneumologia e Tisiologia.

Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-
serviço. 5. ed. – Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.

236 p. il.

Inclui bibliografia

I. Tuberculose. II. Título

CDD 616.995

CONTROLE DA TUBERCULOSE

**Uma Proposta de Integração
Ensino–Serviço**

5ª edição

Rio de Janeiro – RJ

2002



SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – A Saúde no Novo Milênio	17
1. A Situação Mundial e a Saúde	21
2. Uma Nova Saúde Pública – A Promoção de Saúde	22
3. Educação em Saúde	23
4. Reorganização do Sistema de Atenção Primária de Saúde	23
5. O Programa de Saúde da Família	23
6. A Integração das Ações de Controle da Tuberculose no PSF	24
7. A Todos Segundo as suas Necessidades	24
CAPÍTULO 2 – O Problema da Tuberculose	27
1. Introdução	31
2. A Epidemiologia da Tuberculose	31
2.1 A tuberculose, a epidemia de aids e a resistência bacteriana ao tratamento	31
2.1.1 Tuberculose um grande problema social	32
2.1.2 Características individuais se associam com a tuberculose	34
2.1.3 Tuberculose e aids	34
2.1.4 Tuberculose e a evolução da resistência aos quimioterápicos no mundo e no Brasil.....	36
2.2 Indicadores epidemiológicos da tuberculose.....	38
2.2.1 Mortalidade.....	39
2.2.2 Morbidade.....	40
2.2.3 Risco de infecção.....	41
2.3 Magnitude e tendência mundiais	42
2.3.1 Tendência mundial da tuberculose.....	42
2.3.2 A mortalidade mundial por tuberculose.....	43
2.4 A situação nas Américas e no Brasil.....	44
2.4.1 A mortalidade por tuberculose nas Américas	44
2.4.2 A mortalidade da tuberculose no Brasil.....	45
2.4.3 Incidência da tuberculose no Brasil	46
3. História Natural da Tuberculose	47
3.1 O agente infeccioso: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	47
3.2 O complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	48
3.2.1 Classificação e taxinomia	48
3.2.2 Características bacteriológicas	48
3.2.3 O genoma do <i>M. tuberculosis</i>	49
3.3 A fonte de infecção e a pessoa susceptível: o contágio.....	49
3.3.1 Influência do estado bacteriológico na transmissão e no adoecimento dos contatos	49
3.3.2 A intensidade do contato com o doente é o principal para o contágio	50
3.4 Diagnóstico e reconhecimento da cepa de <i>M. tuberculosis</i> : epidemiologia molecular.....	50
3.5 Etiopatogenia e imunidade	52
3.5.1 Introdução.....	52
3.5.2 A imunidade natural - defesas mecânicas e naturais.....	53
3.5.3 Mecanismos de escape à proteção imunológica do hospedeiro – imunossupressão – o modelo da infecção pelo HIV	55
3.5.4 Adaptação do bacilo ao homem - seus mecanismos	55
3.5.5 Resumo sobre o papel dos linfócitos no controle da tuberculose.....	56
3.6 O processo de infecção e adoecimento em tuberculose.....	57
3.6.1 Primoinfecção tuberculosa	57
3.6.2 Tuberculose primária.....	57
3.6.3 Tuberculose pós-primária ou do adulto	58
3.6.4 Vias de disseminação.....	58

CAPÍTULO 3 – Diagnóstico da Tuberculose.....61

1. Sinais e Sintomas	65
2. Probabilidade Social	65
2.1 Busca na comunidade	65
2.2 Busca na demanda	66
2.3 Busca entre contatos	66
3. Exames Complementares	67
3.1 O uso dos testes diagnósticos	68
3.1.1 Como interpretar os testes diagnósticos?.....	69
3.1.2 Sensibilidade, especificidade e valor preditivo de um teste diagnóstico	69
4. Métodos Bacteriológicos	69
4.1 Material e colheita	70
4.1.1 Conservação e transporte das amostras.....	70
4.2 Baciloscopia	71
4.2.1 Preparação do esfregaço	71
4.2.2 Coloração de Ziehl Neelsen.....	71
4.2.3 Observação microscópica	72
4.3 Cultura.....	72
4.3.1 Sistema MB/BacT	72
4.4 Teste de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose.....	72
5. Diagnóstico Radiológico da Tuberculose Pulmonar	73
5.1 A imagem radiológica na tuberculose primária.....	73
5.2 A imagem radiológica na tuberculose de reinfeção ou pós-primária.....	74
5.3 A evolução da lesão tuberculosa do ponto de vista radiológico	74
5.4 Apresentações radiológicas atípicas	74
6. Prova Tuberculínica	76
6.1 Aplicação do teste.....	76
6.2 Leitura do Teste.....	77
6.3 Efeito Booster.....	78
6.4 Causas de hiporreatividade à prova tuberculínica	78
7. Histopatológico	78
8. Outros Exames	78
8.1 Detecção do bacilo vivo - cultura	79
8.2 Detecção de componentes do hospedeiro	79
8.3 Detecção de componentes do bacilo.....	80
8.4 Diagnóstico rápido de resistência a drogas.....	81
9. A Discussão dos Achados para o Diagnóstico Clínico	82
9.1 Diagnóstico da tuberculose em criança	82
9.1.1 Tuberculose pulmonar	82
9.1.2 Tuberculose extrapulmonar	82
9.2 Tuberculose no adulto	84
9.2.1 Tuberculose pulmonar	84
9.2.2 Tuberculose extrapulmonar	85
9.3 Pacientes infectados pelo HIV.....	92
9.3.1 Radiologia	93
9.3.2 Perfil imunológico	93
9.3.3 Perfil laboratorial.....	94
10. Conclusão	94

CAPÍTULO 4 – Tratamento da Tuberculose	97
1. Introdução	101
2. A Maneira de Tratar o Paciente Assegura o Sucesso do Tratamento	102
3. As Bases Bacteriológicas	102
3.1 Aerobiose estrita.....	103
3.2 Multiplicação lenta	103
3.3 Alta proporção de mutantes resistentes	103
3.4 Fases do tratamento e persistência bacteriana	105
4. Medicamentos Antituberculose	106
4.1 Mecanismo de ação	107
4.2 Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação dos medicamentos.....	107
4.3 Vias de administração.....	108
4.4 Três regras básicas dos esquemas de tratamento	108
4.5 Monitorando o tratamento	108
5. Esquemas de Tratamento	109
5.1 Atenção para grupos especiais.....	109
5.2 Esquema I (E-1) - casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar	109
5.3 Esquema I R - Retratamento.....	111
5.4 Esquema III - falência do esquema I e do esquema IR reforçado	111
5.5 Conduta na falência do esquema III	112
5.6 Esquemas intermitentes.....	112
5.7 Perspectivas para novos tratamentos	113
6. Tuberculose Multirresistente	113
6.1 Mecanismos da resistência	114
6.2 Perspectivas de novos tratamentos para tuberculose multirresistente	114
6.3 Manejo dos pacientes com tuberculose multirresistente.....	114
6.4 Referência para tratamento da tuberculose multirresistente	115
7. Tratamento do Paciente Infectado pelo HIV/Aids	117
7.1 Considerações gerais	117
7.2 Tratamento da associação tuberculose HIV/Aids.....	118
7.3 Outras interações medicamentosas e efeitos adversos	121
8. Efeitos Colaterais no uso de Drogas Antituberculose	122
8.1 Outras reações	125
9. Situações Especiais	126
9.1 Hepatopatas	126
9.2 Nefropatas	126
10. Interações com Outros Medicamentos	127
11. Hospitalizando um Paciente em Tratamento	127
CAPÍTULO 5 – Prevenção	133
1. Quimioprofilaxia	137
1.1 Bases da quimioprofilaxia da tuberculose	137
1.2 Indicação da quimioprofilaxia.....	137
1.2.1 Fatores de risco	138
1.2.2 Quimioprofilaxia primária.....	138
1.2.3 Quimioprofilaxia secundária	138

1.3	Quimioprofilaxia na associação TB/HIV	138
1.4	Droga, doses e tempo da quimioprofilaxia	139
2.	Vacinação BCG	139
2.1	Conservação e validade	140
2.2	Dose e administração da vacina.....	140
2.3	Recomenda-se vacinar.....	140
2.4	Recomenda-se revacinar.....	140
2.5	Contra indicações da vacinação BCG.....	141
2.6	Evolução da lesão vacinal, eventos adversos e conduta	141
2.6.1	As complicações da vacina BCG.....	142
2.7	Vacina BCG - um paradigma da discussão sobre proteção de vacinas bacterianas	142
2.7.1	Vacina - uma questão de segurança.....	144
2.7.2	Países como o Brasil ainda vacinarão a população por muitos anos.....	145
2.8	Os estudos de genética do bacilo da tuberculose e o futuro do BCG	146
3.	Biossegurança	147
3.1	Introdução.....	147
3.2	Medidas de controle	148
3.2.1	Medidas administrativas	148
3.2.2	Medidas de controle ambiental	151
3.2.3	Medidas de proteção respiratória.....	151
3.3	Avaliação das medidas de controle de infecção.....	152
3.4	Controle dos profissionais de saúde	152

CAPÍTULO 6 – Controle da Tuberculose no Brasil..... 155

1.	Introdução	159
2.	Estrutura do Plano de Controle da Tuberculose	160
2.1	Competência de cada nível de governo	160
2.2	Estrutura operacional.....	162
3.	Planejamento	166
3.1	Programação de atividades	166
3.2	Acompanhamento.....	169
4.	Avaliação	170
5.	Vigilância Epidemiológica da Tuberculose	175
5.1	Vigilância epidemiológica.....	175
5.2	Avaliação epidemiológica	175
5.3	Vigilância epidemiológica da tuberculose multiresistente (TBMR).....	176
5.4	Sistema de informação	176

CAPÍTULO 7 – A Prática Clínica 179

1.	Orientações Gerais	181
2.	Casos Pulmonares em Adultos	181
2.1	Caso 1 -.....	181
2.2	Caso 2 -.....	187
2.3	Caso 3 -.....	190
2.4	Caso 4 -.....	195
2.5	Caso 5 -.....	197
2.6	Caso 6 -.....	199
2.7	Caso 7 -.....	201
2.8	Caso 8 -.....	204

3. Casos Extrapulmonares em Adulto	206
3.1 Caso 1 -.....	206
3.2 Caso 2 -.....	209
4. Casos de Associação Tuberculose e Aids	212
4.1 Caso 1 -.....	212
4.2 Caso 2 -.....	215
5. Casos em Crianças	218
5.1 Caso 1 -.....	218
5.2 Caso 2 -.....	222
5.3 Caso 3 -.....	225
5.4 Caso 4 -.....	227
Créditos 5ª Edição	231
Créditos 4ª Edição	232
Créditos 1ª Edição	233



Prefácio – 5ª Edição

O Centro de Referência Professor Hélio Fraga e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia apresentam às universidades brasileiras e aos Serviços de Saúde a 5ª Edição do livro Controle da Tuberculose - uma proposta de integração ensino e serviço. Foi patrocinada pelo Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde e resulta do trabalho criterioso de especialistas de todo o país. Mais que reunir informações prioritárias sobre o tema da tuberculose, seu conteúdo foi organizado para servir como prática didática tanto na graduação dos profissionais de saúde como na sua prática profissional rotineira.

Ao apresentar a nova edição, os parceiros da sua organização, buscaram manter a proposta pedagógica original, centrada na diretriz de que cabe à Universidade preparar profissionais e cientistas que tenham como objetivo de vida os temas de interesse da sociedade brasileira. Interesse este que se coaduna com a realidade dos serviços de saúde que os alunos de hoje irão encontrar na sua prática profissional. Na outra ponta a proposição procura aproximar, com doutrinas uniformes, os profissionais que atuam no cotidiano, aos objetivos gerais da saúde pública brasileira. A integração ensino e serviço, mais do que uma necessidade, passa então a ser uma prática com tempo quantificado e espaço qualificado. Simples observações sobre os currículos das escolas de medicina, por exemplo, em relação ao tema da tuberculose, demonstraram desuniformidade doutrinária, disparidade do tempo de atividade e distância da prática real dos futuros profissionais. Como sabemos a tuberculose é um grave problema de saúde pública tanto no Brasil como até mesmo nos países mais industrializados. A tuberculose foi a principal causa de morte na Europa e nos Estados Unidos até o início do século XX, desafiando e ocupando a posição de maior destaque na medicina desde Hipócrates até Robert Koch. Mas, mesmo com as descobertas até agora conseguidas, continua sendo a principal causa de morte por doença infecto-contagiosa, em adultos, em todo o mundo. Um terço da população mundial está infectada pelo bacilo tuberculoso, possibilitando este enorme reservatório de bacilos que, a cada ano, faz adoecer 8 milhões de pessoas e matar 2,9 milhões, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde - OMS. Destes 8 milhões de casos anuais, 7,6 milhões (95%) ocorrem em países em desenvolvimento, sendo o continente asiático responsável por 5 milhões (65%) do total de casos que ocorrem no terceiro mundo. Estima-se que a tuberculose cause 7% de todas as mortes e 26% de todas as mortes preveníveis no mundo, a maioria ocorrendo em indivíduos jovens.

No Brasil, estima-se que ocorram cerca de 100.000 casos novos de tuberculose anualmente, o que significa 1 milhão de casos em uma década. Isto situa nosso país em 14º lugar, em números absolutos. Também a mortalidade continua elevada no nosso país - ao redor de 6.000 óbitos por ano.

Considerando a gravidade social, pela dimensão que possui, a tuberculose passou a ser enfrentada como política pública, envolvendo a ação dos Estados Nacionais e dos Organismos Internacionais na busca do seu controle. A padronização dos esquemas de tratamento, a oferta universal destes e da vacina BCG, se transformaram em necessidade social e portanto com objetivos que visam reduzir drasticamente o curso da epidemia. Tal eixo de atuação implica, sobretudo, na prática dos profissionais de saúde, pois estes passam a ter um papel estratégico nas ações e na consecução dos objetivos. Não se pretende que os profissionais de saúde sejam o motor integral da justiça social, mas é preciso reconhecer que têm papel muito importante. A tuberculose não apenas resulta dos problemas econômicos e sociais, como, também, pode ser fator agravante ou mesmo gerador dos mesmos. Estabelece-se um círculo vicioso no qual, com frequência, na primeira abordagem, a tuberculose em si é um dos seus menores problemas. A situação familiar, as carências pessoais, as drogadições (particularmente o alcoolismo), a falta de assistência social, a miséria pecuniária, entre outros, tornam difícil estas pessoas dimensionarem adequadamente o fato de estarem com tuberculose. Daí, muitas vezes, resulta baixa adesão ao programa de tratamento. A integração ensino e serviço, sabemos, não é um simples instrumento de solução de problemas tão historicamente difíceis. Por isto, a responsabilidade do órgão gerenciador do tratamento da tuberculose cresce enormemente, tornando-se indispensáveis até mesmo medidas que configurem o cuidado integral, do indivíduo doente e de sua família. Por isso o Governo Brasileiro vem elaborando planos que incorporam as estratégias corretas para cada momento. Recentemente, quando da declaração da emergência mundial da doença, pela OMS, frente ao agravamento da situação pela epidemia de aids e aumento da multirresistência, o Brasil desenvolveu o Plano Emergencial que descentralizou recursos dirigindo-os para os municípios com maior incidência. Atualmente, com intuito de manter a agenda social e política do problema, o Ministério da Saúde preparou o Plano Nacional de Mobilização das Ações para Eliminação da Hanseníase e Controle da Tuberculose.

Ao médico, principalmente, e aos demais profissionais de saúde, cabe o papel de assistir ao paciente e ajudá-lo, também individualmente, a concluir o tratamento com êxito.

A integração de esforços implica que a Universidade Brasileira deve, agora mais do que nunca, comprometer-se na aquisição dos conhecimentos necessários para a busca de melhores soluções ao controle da tuberculose. Espera-se que, num futuro próximo, todos os setores ligados à assistência médica - Ministério da Saúde, Secretarias da Saúde (estaduais e municipais), Universidades e Sociedades Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e outras - reünam forças, interajam, estabeleçam projetos de longo prazo, e o Programa de Controle da Tuberculose no Brasil constitua-se num projeto consistente, seqüencial e irreversivelmente competente para a erradicação da doença.

Miguel Aiub Hijjar
Diretor do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA/MS

Luiz Carlos Corrêa da Silva
Presidente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Prefácio – 4ª Edição

As mudanças que estão ocorrendo na estrutura e na administração dos serviços de saúde no Brasil trouxeram enormes dificuldades ao desempenho operacional. As alterações na forma de financiamento e a ampliação das atribuições dos estados e municípios determinaram um rendimento variado nas diversas áreas do país, em geral agravando as deficiências existentes.

O Programa de Controle de Tuberculose que estava sendo descentralizado e incorporado aos serviços gerais de saúde, teve seu desempenho prejudicado pelo vácuo administrativo resultante da indefinição temporária e pela falta de medicamentos antituberculose que se registrou nesse momento de transição político-administrativa. Paradoxalmente, programas que buscaram atuar de forma mais vertical tiveram resultados mais favoráveis, nesse mesmo período, mercê de maior resolubilidade de suas gerências e conseqüente alocação de recursos específicos.

Por outro lado, as verbas destinadas ao setor saúde não aumentaram como era a expectativa geral, permanecendo a inversão per-capita vigente no país. Nesse quadro de flutuações administrativas e poucos recursos, torna-se ainda mais importante a tarefa de aprimorar o rendimento dos setores de ensino e de saúde, buscando uma integração adequada à nossa realidade.

Este livro, ora em sua terceira edição, tem cumprido seu papel, permitindo efetuar treinamento tecnologicamente correto, tanto na área de ensino médico, como na atualização dos profissionais de serviços de saúde.

Nas duas edições anteriores, foram distribuídos 25.000 exemplares que permitiram treinamento em 1990 e 1991 de 14.500 profissionais das unidades da federação. A partir de 1989, foi efetuada, em conjunto com o NUTES/UFRJ, a avaliação do material didático e de seu emprego nas escolas médicas públicas, mediante aplicação de questionários ao corpo discente e ao docente em cinco escolas médicas. Os resultados foram bons, segundo a opinião dos alunos e dos professores, com média de 80% de aceitação. Nos serviços de saúde, o material foi avaliado nas supervisões específicas e nos encontros macrorregionais de avaliação da tuberculose. A aceitação dos profissionais também foi muito boa. O objetivo deste livro é auxiliar os alunos e os profissionais de saúde em treinamento, daí a ênfase na avaliação do material. Ao mesmo tempo, procura-se manter atualizado o material didático.

Nesta edição, com tiragem de 10.000 exemplares, o conteúdo foi revisto após consulta aos autores do livro, incorporando-se as alterações decorrentes da evolução do conhecimento e da política própria da área. Assim houve acréscimo de novos avanços na área imunológica, foram atualizados os dados epidemiológicos e deu-se maior ênfase à quimioterapia intermitente e de novas drogas usadas no tratamento da tuberculose. Em razão do aumento da aids no Brasil e de sua estreita relação com a tuberculose, foram adicionados, ao capítulo que versa sobre este tema, os conhecimentos mais atuais disponíveis na literatura e as recomendações em vigor nas principais instituições nacionais e internacionais. Acreditamos que a associação tuberculose-aids deverá merecer especial atenção das equipes de saúde nas suas atividades de rotina.

Mais uma vez queremos destacar a fundamental participação do NUTES/UFRJ em todas etapas do trabalho, inclusive na avaliação do material, na revisão final e no processo de editoração. Esta cooperação tão estreita e produtiva tornou possível esta nova edição.

Esperamos continuar perseguindo o objetivo de melhorar o controle da tuberculose e facilitar a integração docente assistencial.

Germano Gerhardt Filho



Prefácio – 1ª Edição

A situação de saúde e a qualidade de vida de uma população são interdependentes, podendo-se inferir suas condições sócio-econômicas e culturais pela análise dos indicadores biológicos.

A nação brasileira apresenta um padrão sanitário variado onde patologias características de regiões sub-desenvolvidas coexistem com doenças freqüentemente encontradas nos países industrializados. A adoção de medidas capazes de reverter este quadro e tentar corrigir as injustiças sociais que atingem a maioria da população, é urgente e integra o conjunto de aspirações do momento que vive o país.

Os gastos com saúde no Brasil podem ser considerados modestos, quando se toma por base o Produto Interno Bruto e os recursos a ela destinados têm seu rendimento reduzido pela operação de serviços ineficientes e precários.

Os serviços de saúde do país, como um todo, carecem de uma organização estrutural regionalizada e hierarquizada e a multiplicidade institucional - federal, estadual e municipal - atuando descoordenadamente, agrava a deficiência do setor. Por outro lado, a falta de definição da área a ser coberta por cada serviço de saúde, exclui de qualquer atenção, importante parcela da população. Superpõe-se a essas circunstâncias o fato de sermos tecnologicamente dependentes da importação de insumos básicos para a produção de medicamentos e de equipamentos médicos capazes de colocar, à disposição da comunidade, os avanços da tecnologia.

Na outra ponta da questão, encontramos o ensino médico brasileiro afastado da realidade da rede de saúde e desenvolvido em serviços universitários próprios que, com freqüência, levam os alunos a se distanciarem das doenças mais relevantes de nosso quadro sanitário. Também é preciso criticar-se o conteúdo do ensino médico e chamar, permanentemente, a atenção para a responsabilidade universitária nas mudanças reclamadas pela população, como a realização de pesquisas que facilitem a interpretação do atual quadro de saúde e o desenvolvimento de tecnologia apropriadas para o modelo brasileiro.

É mister enfatizar a importância da associação do sistema formador como utilizador. Aliás, tentativas nesta direção foram feitas com a adoção das chamadas áreas docentes-assistenciais que se caracterizam por uma definição geográfica e integração dos serviços. Infelizmente, houve pouco desenvolvimento neste caminho. Agora, busca-se a integração tendo por base uma ação programática de saúde, como estratégia alternativa para a aproximação dos dois segmentos.

Com essa finalidade, escolheu-se o Programa Nacional de Controle da Tuberculose o qual, testado com êxito, há vários anos, apresenta-se integrado na rede de serviços de saúde. Trata-se de um programa unificado com definição de funções a nível nacional, regional e distrital, subordinado a uma disciplina de programação com padrões técnicos e assistenciais bem definidos; e mais, garante a distribuição gratuita de medicamentos e outros insumos necessários à assistência médica, permitindo o acesso universal da população às suas ações. Deve-se ainda registrar que este programa determinou uma redução da mortalidade, da morbidade e da infecção tuberculosa no país.

Este livro poderá servir ao ensino médico de uma maneira global uma vez que contém matéria didática em microbiologia, patologia, clínica e saúde pública, dando ao aluno uma visão holística da tuberculose. Outra característica importante é de ter sido desenvolvido com a colaboração estreita e especial de professores universitários e de técnicos do programa, contemplando a maioria dos profissionais que atuam na área.

Esta integração através do controle da tuberculose contribuirá para que o aluno de graduação médica forme-se dentro da prática rotineira dos serviços de saúde existentes no Brasil, favorecendo um melhor desempenho profissional e facilitando o controle da endemia.

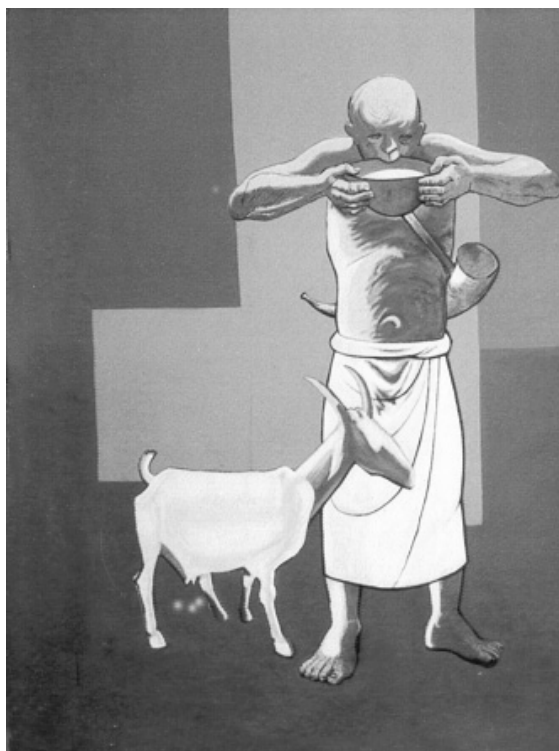
Após o lançamento do livro, deverá ser feita uma avaliação de sua utilidade bem como buscar-se-á sugestões que permitam melhorá-lo progressivamente.

Espera-se que este caminho agora tentado - integração do sistema docente-assistencial na realidade do sistema de saúde - seja uma iniciativa vitoriosa.

Germano Gerhardt Filho

Capítulo 1

A SAÚDE NO NOVO MILÊNIO



*“Havia a lenda de que a tuberculose preferia os artistas.
Os artistas eram pobres, o dinheiro da comida eles gastavam em tintas...”*

Trecho da composição de Aloysio de Paula.

CAPÍTULO 1

A SAÚDE NO NOVO MILÊNIO:

Principais conceitos a serem trabalhados:

- A saúde é um propósito da humanidade.
- As doenças e os agravos à saúde deterioram as condições sócio-econômicas, além de serem causadas pelas injustiças sociais.
- A tuberculose, no caudal da pobreza, ameaça a civilização igual a violência e o terrorismo mundial.
- As condições fundamentais para a saúde são: paz, habitação, educação, alimentação, renda, ecossistema estável, recursos sustentáveis, justiça social e equidade.
- Uma solução para cada realidade.
- A educação para saúde é a aquisição de informações, aptidões e atitudes.
- A saúde é um direito de todos e dever do Estado: é direito Constitucional do Brasil.
- O Programa de Saúde da Família atua sobre uma base territorial precisa, responsabilizando-se por um determinado número de famílias, com atividades centradas em prevenção de agravos e promoção da saúde, assistindo ao dia a dia das pessoas, compartilhando seus problemas de vida.
- A prática das equipes de Saúde da Família atende questões centrais no controle da tuberculose: vacinação de recém nascidos, diagnóstico precoce dos doentes, o término com sucesso do seus tratamentos, a vigilância epidemiológica e a quimioprofilaxia.
- A todos segundo suas necessidades: reduzir a tuberculose é um propósito da humanidade, uma promoção de saúde, um valor do novo milênio.

|

1. A Situação Mundial e a Saúde

Inicia-se um novo milênio. O terceiro milênio da idade da fé, na qual o princípio da solidariedade e do amor prepara o homem para a paz e elevação. É também o décimo primeiro milênio da idade do bronze, quando o homem inicia seu domínio sobre a natureza. Afinal se misturam a fé e a razão, aparente contradição, preparando a transcendência sobre o mito do sofrimento e da simples sobrevivência. A transcendência do ser ético, dono do seu destino, construtor de seu bem estar físico, social e mental. Construção que afinal é seu esforço pela saúde. Seria o milênio da saúde para todos?

A saúde é um propósito inerente ao milênio, mas o homem moderno visualiza no horizonte pesadas nuvens de intemperança. Assistiu-se ao gigantesco êxodo rural em busca das cidades, em todos os continentes e povos. O fenômeno da globalização com a rápida comunicação e o encurtamento das distâncias em função dos velozes meios de transporte. Está aí o acúmulo exagerado de riquezas em certos países, em detrimento de milhões de pessoas e a desmesurada exploração dos recursos naturais. Levam à degradação ambiental, à poluição, ao saneamento básico precário, aos baixos níveis sociais e econômicos, à violência social, à pouca educação e à fome, com epidemias se alastrando. Negam os propósitos históricos e desmontam as conquistas da fé e da razão.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 11 milhões de crianças menores de cinco anos, morrem, anualmente, pelas péssimas condições de vida dos países pobres. Relatório sobre o **Progresso Econômico e Social**, do Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID), aponta que 10% da população mais rica do Brasil detém 47% da renda nacional, e os 50% mais pobres apenas 10%. O país tem uma das piores distribuições de renda do planeta. A renda média per capita da população mais rica da América Latina é 160% maior do que a classe imediatamente abaixo, enquanto nos Estados Unidos a diferença cai para 60%. Um quarto da renda do continente se concentra em 5% da população, situação pior do que a encontrada na África.

A concentração da renda deteriora a saúde, isto, num círculo vicioso, corrompe o processo social e a economia. A tuberculose e a aids, adoecendo e matando as faixas etárias mais produtivas, se concentram nos países pobres, retardando seus crescimentos econômicos. As Nações Unidas, o Fundo Monetário Internacional e o Banco Mundial, mudando o discurso, mostram-se favoráveis à diminuição da pobreza em cada país e pleiteiam um novo pacto da convivência do mundo globalizado. A cúpula do G8 (os oito países mais industrializados), endossa as Nações Unidas que reconhece que *“a saúde é a chave da prosperidade; as boas condições de saúde levam ao crescimento econômico, enquanto as más conduzem à pobreza.”* Estas organizações adotaram três metas críticas até o ano 2010: reduzir 25% da infecção hiv/aids dos jovens, 50% das mortes e prevalência da tuberculose e 50% da malária em todo o mundo.

A tuberculose, no caudal da pobreza, ameaça a civilização igual a violência e o terrorismo mundial. Se o curso não for mudado, nos próximos vinte anos, surgirão um bilhão de novas infecções, duzentos milhões de doentes e trinta e cinco milhões de mortes. Na globalização, com os transportes rápidos, com as migrações para as cidades e entre os países, a tuberculose deteriora a situação humana não apenas entre pobres, como ressurgiu, agressiva, nos países mais ricos. Veja-se, na década de 90, o que ocorreu na principal potência do planeta, os Estados Unidos da América.

Observadas as nuvens que pesam no horizonte do milênio, a humanidade, carregando sua herança histórica, se voltará para desanuviar seu ambiente, firmando princípios nos quais ela é o centro interessado.

A Conferência Ministerial sobre Tuberculose e Desenvolvimento Sustentável, de março de 2000, firmou a **Declaração de Amsterdã para Deter a Tuberculose** que identifica suas implicações sócio econômicas, com soluções envolvendo toda a sociedade, tecnologia eficaz e acessível, incorporada à atenção básica de saúde. Definiu a luta contra a tuberculose como um bem público mundial e se comprometeram a acelerar este propósito em seus países.

Mais de cinquenta anos de políticas contra a tuberculose no Brasil. Na década de 70 ampliada pela descentralização e integração nos serviços de saúde estadual e municipal. Um novo esforço se faz pela incorporação do controle da tuberculose às atividades dos Programas de Saúde da Família (PSF) e o de Agentes Comunitários de Saúde (PACS).

2. Uma Nova Saúde Pública – A Promoção de Saúde

Dado o complexo quadro atual, misturando questões globais com as locais, de problemas grandes para a sociedade ou pequenos demais para os governos, são novos os modos para modificá-lo: desenvolver a integração das diversas áreas do conhecimento e os setores governamentais, econômicos e sociais, gerando políticas que correspondam às necessidades de cada realidade, com o *envolvimento de governos, organizações não governamentais, academia, indústria, fundações, etc.*

Primeiro, reconhecer os determinantes econômicos e sociais da saúde e segundo, alargar a prática científica e social dos profissionais. Rompem-se as barreiras das disciplinas e das especializações, dando lugar à abordagem multidisciplinar, respeitando os avanços da medicina, integrando as ciências humanas e sociais. Esta abordagem leva o propósito no sentido da promoção de saúde.

Ainda se confunde muito promoção da saúde com prevenção de doenças, uma prática mais restrita. A promoção, além da ausência da doença, busca que a população viva em ambiente saudável, protegida contra riscos de adoecer. Sua abrangência é, entre outras, a qualidade do ar, da água e do ambiente em geral; respeita a cultura e a liberdade de crença; realiza o debate crítico e democrático sobre o estilo de vida da população, procurando soluções consensuais para hábitos danosos à saúde.

Na 1ª Conferência Internacional de Promoção da Saúde de Ottawa, em 1986, no Canadá, reconhece-se os componentes sociais, econômicos, políticos e culturais sobre as condições de saúde. A **Carta de Ottawa** centra-se em 5 diretrizes: políticas públicas saudáveis, recursos de saúde comunitária, condições ambientais favoráveis a saúde, educação e reorientação dos serviços de saúde. Reconhece que as condições fundamentais para a saúde são: paz, habitação, educação, alimentação, renda, ecossistema estável, recursos sustentáveis, justiça social e equidade. A equidade é central, reduzindo diferenças no estado de saúde das populações, assegurando oportunidades igualitárias, capacitando as pessoas a realizar seu potencial de saúde.

Outros fóruns internacionais definiram a promoção da saúde como o processo em que as pessoas adquirem maior controle sobre sua própria saúde. É a magnitude na qual um indivíduo ou grupo realiza suas aspirações e necessidades e simultaneamente dominam os meios e processos de realização. Estes aspectos estão em importantes documentos:

- Declaração de Adelaide (Austrália), 1988, que tratou das Políticas Públicas Saudáveis.
- Declaração de Sundsvall (Suécia), 1991, sobre ambientes favoráveis à saúde e o desenvolvimento sustentável à qualidade de vida.
- Declaração de Bogotá (Colômbia), 1992, adequação das linhas de promoção da saúde às realidades dos países em desenvolvimento, em particular da América Latina.
- Declaração de Jacarta (Indonésia), 1997, a Promoção da Saúde no Século XXI.

Todos estes pressupostos permitem a conceituação da saúde, no desenvolvimento humano, como “*o recurso que cada pessoa dispõe para viver, produzir, participar, conhecer e reger sua existência.*”

A cada realidade, sua solução. Ao geral da humanidade, o consenso democrático dos povos. A ONU e a OMS promovem eventos e documentos, como a RIO 92, a AGENDA 21 e a COPASAD (Conferência Pan-Americana sobre Saúde e Ambiente, 1995) que adotam políticas para romper o ciclo vicioso doença e pobreza. Ir além da redução da pobreza, pondo a saúde, educação, emprego e renda não apenas como instrumentos e sim como estruturas do desenvolvimento social. A Constituição Brasileira de 1988, por exemplo, tem um capítulo inteiro sobre saúde como direito fundamental do povo.

No novo milênio, afinal o homem que domou o ambiente, precisa domar a si próprio, amar a vida como uma razão principal e reconhecer sua face na natureza como a extensão de si. A expressão prática desse domínio é a qualidade de vida que se traduz no equilíbrio do ambiente ao passo dos seus propósitos, abandonando a rota atual que o leva aos riscos ecológicos globais, que ameaçam a sua vida e a das futuras gerações.

Ao profissional de saúde cabe se posicionar, continuamente, junto aos movimentos sociais, aos grupos de interesses locais, às organizações que enfocam problemas específicos; em áreas de riscos industriais ou biológicos; grupos ecológicos atuando nos níveis regionais, nacionais e mesmo internacionais, na busca incessante da saúde.

3. Educação em Saúde

A Educação em Saúde é uma face da promoção da saúde. Alia a aquisição de informações e aptidões básicas com o senso de identidade, autonomia, solidariedade e responsabilidade dos indivíduos por sua própria saúde e da comunidade. Combina conhecimentos, aptidões e atitudes. Capacita o indivíduo com metodologias adequadas às suas necessidades, voltadas para o desenvolvimento de múltiplas atividades, de acordo com o perfil do município e da região. Oferece informações de qualidade sobre saúde, condições de vida de sua comunidade de modo a motivar sua utilização.

O sistema de saúde deve realizar a humanização do atendimento, com educação permanente, melhorando a rede do SUS, tanto nos conteúdos técnicos quanto no contato dos profissionais com a população que demanda esses serviços.

4. Reorganização do Sistema de Atenção Primária de Saúde

A Constituição Federal diz que a saúde é um direito de todos e um dever do Estado. A melhor capacidade de resposta para os problemas de saúde e os seus determinantes se faz associando ações de promoção às práticas de prevenção de doenças e agravos mais prevalentes. Tal estratégia visa modificar os modos de planejamento e execução dos programas tradicionais na perspectiva da promoção da saúde, buscando a comunidade nas definições das políticas públicas, executadas por vários setores, estrategicamente focada na saúde e não na doença. Os Conselhos Estaduais e Municipais de Saúde devem operar baseados nos princípios que norteiam o Sistema Único de Saúde (SUS): a universalidade e a igualdade.

É central no SUS o princípio da integralidade, assegurando a todo brasileiro que a complexidade de seu problema será equacionada em todos os aspectos. A estratégia para melhor cumprir o princípio é o da descentralização de recursos no território nacional aonde as pessoas vivem e trabalham. A outra é a hierarquização tecnológica e científica de modo a garantir o acesso dos indivíduos aos benefícios do avanço da ciência e da tecnologia. A tática para chegar-se a tal é o da referência e contra-referência, na qual todo indivíduo que demanda os serviços básicos, que cuidam permanentemente de sua saúde, terão garantidos o acesso a recursos mais complexos e aos primeiros retornarão, uma vez resolvido o seu problema.

Pelas razões expostas, pode-se compreender que uma representação gráfica da organização da integralidade, seria o de uma pirâmide com uma larga base de serviços de atenção primária de saúde. Em seguida, em cada região estariam definidos os recursos de nível secundário (hospitais, exames complementares mais complexos) e os terciários (especializados etc.). Sendo assim, a reorganização da atenção primária de saúde passa a ser uma prioridade nacional no momento e todo o esforço centra-se neste sentido. A tradução política do governo brasileiro para tanto é o **Programa de Saúde da Família** como se verá a seguir.

5. O Programa de Saúde da Família

O PSF objetiva levar ações de promoção, prevenção, e recuperação da saúde para perto da família, utilizando uma equipe formada por médico, enfermeiro, auxiliar de enfermagem e agente comunitário de saúde. As atividades se centram na atenção primária como pré-natal, planejamento familiar, controle da hipertensão, diabetes, doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose, hanseníase etc. Buscam o envolvimento da comunidade de forma integral e contínua. O atendimento pode ser na unidade básica de saúde ou no domicílio. Seu eixo é da criação de vínculos de co-responsabilidade, entre profissionais e a população.

A Unidade Básica de Saúde da Família atuará sobre uma base territorial precisa, responsabilizando-se por determinado número de famílias. Elas são cadastradas e vinculadas (adscrita) a cada equipe, recomendando-se o máximo de 4.500 pessoas. Numa mesma Unidade pode atuar uma ou mais equipes, dependendo da concentração de famílias no território sob sua responsabilidade. Busca-se substituir as práticas tradicionais de assistência, focada nas doenças, por um trabalho de prevenção de doenças e promoção da qualidade de vida. Uma tática é a visita domiciliar, com acompanhamento personalizado, tendo o contato direto com a realidade de vida da comunidade, assistindo ao dia a dia das pessoas, compartilhando seus problemas de vida e saúde. Deve estar vinculada à rede de serviços, de forma que se garanta atenção integral com referência para clínicas e serviços de maior complexidade, sempre que o estado de saúde da pessoa assim exigir.

6. A Integração das Ações de Controle da Tuberculose no PSF

O controle da tuberculose requer uma ação permanente, sustentada e organizada, com um sistema em que a porta de entrada pode estar situada tanto em um nível mínimo como em um de alta complexidade, contanto que ao doente, quando necessário, seja assegurado o direito de fluir para os níveis de maior qualificação. Em 1960, O Comitê de Peritos em Tuberculose da OMS, recomendou que as atividades sobre esta doença devam se integrar ao sistema de saúde vigente e não existir como uma ação isolada, como os antigos dispensários e sanatórios. Mais tarde, em 1964, aquele Comitê, no seu oitavo informe propôs três postulados básicos para as ações de controle: deveriam ser permanentes e com cobertura nacional, estar adaptadas às necessidades da população e integradas às demais ações dos serviços gerais de saúde pública.

O controle da tuberculose tem na simplificação das técnicas e na integração das ações sua estratégia fundamental. A OMS, em 1986, reunindo técnicos das áreas de tuberculose e atenção primária apontaram, no documento *A luta contra a tuberculose parte integrante da atenção primária de saúde*, os caminhos para uma ação integrada.

No Brasil, o processo de integração das ações de controle da tuberculose começou cedo, evoluiu lentamente. Contudo, a cobertura geográfica é abrangente a cobertura partiu de 17% dos municípios, na década de 70, para cerca de 80%, atualmente. Porém, uma outra descentralização, para as Unidades de Saúde é necessária - em 1998, apenas 27,6% dos estabelecimentos do sistema público integravam o Programa, sendo, em sua maioria, centros de saúde. O próximo passo é o da integração das atividades de controle da tuberculose nas equipes de saúde da família, realizando as modificações conceituais necessárias.

No campo político do governo, esta integração é buscada através do planejamento e da gestão conjunta das atividades, destacando-se a capacitação do pessoal, a definição de competências e o estabelecimento da malha de ligações entre os dois programas. Uma medida central é a disposição dos sistemas de referência e contra referência da tuberculose para atender o crescimento gerado pelas equipes de saúde da família. As práticas das equipes de saúde da família atendem questões centrais no controle da tuberculose, que são a vacinação de recém nascidos, o diagnóstico precoce, o término com sucesso do tratamento dos doentes, a vigilância epidemiológica e a quimioprofilaxia.

7. A Todos Segundo as suas Necessidades

O princípio que a frase acima identifica foi objeto de debates ideológicos no século XX, mas no novo milênio se revela um patrimônio essencial da paz e da transcendência humana. Reduzir a tuberculose não pode ser a redução de perspectivas, com a simplificação desleixada dos processos necessários ao seu controle. A simplificação não é um sinal de empobrecimento de recursos, discriminando os mais pobres ou acentuando sua distância daqueles mais ricos, que podem pagar o que quiserem para atingir seus objetivos. Afinal, a simplificação identifica racionalidade: o simples, como o definem os dicionários é: o que não é duplo, não constituído de partes ou substâncias diferentes; que não tem ornatos ou elementos acrescentados. O simples é o necessário, não é o enfeite, respeitando-se o valor histórico como beleza cultural de uma peça rococó.

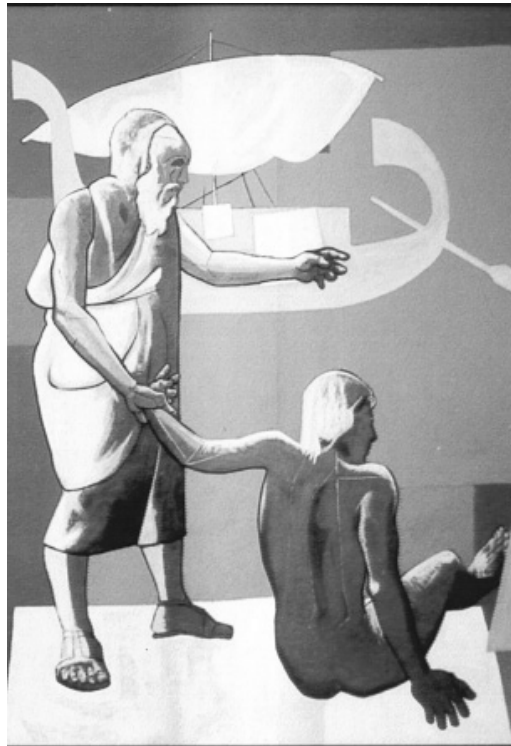
Não se pode seguir uma contundente simplificação dos métodos de ação, que já produziu a falácia: “o controle da tuberculose está agora ao alcance de todos os países independentemente de sua situação epidemiológica e sócio-econômica”. Não tardou muito para que do otimismo de sua eliminação, se passasse a formular sua manutenção sob estado de controle e, por último, a declará-la, doença reemergente. Reduzir a tuberculose, afinal, é um propósito da humanidade, uma promoção de saúde, um valor do novo milênio.

Bibliografia

1. Buck C. Depois de Lalonde: a criação da saúde. In: Organização Panamericana de Saúde. Promoção da Saúde: uma antologia. Washington: 1996 (publicação científica; 557).
2. Declaração de Alma-Ata. In: Cuidados primários de saúde. Relatório da Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde. Alma-Ata, URSS, 6-12 de setembro de 1978. Brasília: Organização Mundial de Saúde/Fundo das Nações Unidas para a Infância; 1979.
3. Declaração de Jacarta sobre Promoção da Saúde no Século XXI. In: Quarta Conferência Internacional sobre Promoção da Saúde; 21-25 de junho de 1997. Jacarta, República de Indonésia.
4. Lalonde M. O conceito de "campo de saúde": uma perspectiva canadense. In: Organização Panamericana de Saúde. Promoção da Saúde: uma antologia. Washington: 1996. (publicação científica; 557).
5. Organização Panamericana de Saúde. Ministério da Saúde. Cidades saudáveis: em busca de novos referenciais de promoção de saúde para os municípios. Brasília: outubro 1994 (mimeo).
6. Promoção da Saúde: Carta de Ottawa, Declaração de Adelaide, Declaração de Sundsvall, Declaração de Bogotá. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.

Capítulo 2

O PROBLEMA DA TUBERCULOSE



“A colapsoterapia trouxe duas noções fundamentais sobre a tuberculose – que é uma doença curável e que não há clima eletivo para o seu tratamento.”

Trecho da composição de Aloysio de Paula.

CAPÍTULO 2

O PROBLEMA DA TUBERCULOSE:

Principais Conceitos a serem trabalhados:

- A tuberculose ocorre com maior frequência nos agrupamentos humanos com piores condições sócio-econômicas e isso é válido para populações de quaisquer tamanho: países mais pobres têm mais tuberculose (a diferença na incidência entre pobres e ricos é de 7 vezes), as regiões mais atrasadas, os espaços urbanos mais precários e os grupos humanos submetidos a regimes especiais
- No espaço urbano os seguintes locais têm alto potencial de reprodução da tuberculose: favelas, mocambos, alagados, invasões, populações agrupadas em calamidades públicas, populações que vivem em ambientes socialmente fechados (escolas, creches, presídios, casas correccionais, abrigos sociais ou idosos etc.).
- O ambiente social de reprodução da tuberculose é o mesmo do HIV/Aids.
- As populações indígenas possuem elevado risco de evolução da endemia.
- Na esfera do indivíduo são fatores associados à tuberculose: infecção pelo HIV, adoecimento por sarampo, desnutrição, alcoolismo crônico e uso de drogas imunossupressoras.
- A resistência do bacilo da tuberculose aos quimioterápicos se constitui grave ameaça sobre a saúde pública pois: se relacionam à qualidade do atendimento ao paciente, a migração contribui para aumentar as taxas de resistência e a co-infecção TB-HIV desempenha papel importante.
- A multirresistência aos quimioterápicos é consequência de falhas no tratamento tais como: irregularidade, abandono do tratamento antes prazo e prescrições inadequadas.
- Os indicadores que demonstram a força da tuberculose numa população se valem de dados de pessoas infectadas pelo bacilo, de pessoas doentes e de mortes que a tenham como causa. Tais indicadores guardam uma relação de valores, de modo que dado um determinado risco de se infectar pelo bacilo da tuberculose, se pode prever a incidência de pessoas bacilíferas, de meningite por tuberculose e mortes por tais causas.
- Recentemente em várias partes do mundo, inclusive nos países mais industrializados, houve um ressurgimento da tuberculose com aumento do número de casos de modo consistente, com evidência de que esse incremento continuará.
- Nas Américas houve uma redução de 58,6% na mortalidade por tuberculose entre as década de 60 e 90, mas as diferenças entre os países pobres e os ricos continuam imensas (14 vezes).
- O bacilo da tuberculose é muito sensível à luz solar, resiste bem à dessecação e aos agentes químicos. É aeróbio e por isso se multiplica bem nos pulmões, mas pode sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias de onde ressurgirão após estado de dormência.
- As pessoas positivas ao exame direto do escarro são os principais doentes envolvidos com a transmissão da doença, dependendo particularmente da intensidade do contato com o outro susceptível.
- O desenvolvimento da lesão da tuberculose é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à virulência da cepa inalada e ao desenvolvimento da hipersensibilidade pelo hospedeiro e indiretamente proporcional à imunidade natural e adquirida.
- A evolução do processo de infecção e adoecimento em tuberculose compreende os seguintes conceitos: primoinfecção (foco pulmonar primário), tuberculose primária (evolui do foco primário até cinco anos após) e tuberculose pós-primária (tuberculose de reativação endógena ou exógena por bacilos mais virulentos).
- A tuberculose se dissemina pelas seguintes vias: linfohematogênica (responsável pelas formas extrapulmonares), hematogênica (formas disseminadas), contigüidade (formas pleurais a partir do pulmão) e intra-canalicular (vias aéreas altas a partir do pulmão, sistema genital a partir do rim, endométrio e peritônio a partir das trompas).

|

1. Introdução

“Para que um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) reduza efetivamente o problema, produzindo um impacto epidemiológico, é necessário que 70% dos casos pulmonares bacilíferos sejam diagnosticados e que 85% sejam curados pela quimioterapia; caso contrário mantém-se a endemia.” Styblo

A tuberculose é um grave problema de Saúde Pública, principalmente na idade mais produtiva das pessoas, destruindo a vida dos cidadãos mais frágeis socialmente. Acompanha a humanidade há milênios, é sensível à ação dos profissionais, o que é uma vantagem para a sociedade e uma grande responsabilidade para todo o pessoal da saúde. Por esta razão os profissionais de saúde, desde sua formação, particularmente nos grandes centros urbanos, convivem com esta realidade e devem estar preparados para atuar sobre ela.

Diagnosticar e tratar o mais rápido possível a tuberculose é uma grande medida prática para salvar vidas e recuperar a saúde dos enfermos. Antes da quimioterapia, 50% dos doentes não tratados morriam, 25% tornavam-se crônicos e 25% curavam-se espontaneamente. Hoje o método de redução da tuberculose na sociedade é a busca de casos novos e o seu tratamento adequado.

Os modernos tratamentos com quimioterápicos têm uma eficácia de cura muito alta, atingindo quase a totalidade dos pacientes. Mesmo aos que não respondem adequadamente ao tratamento, existem esquemas próprios para resolver seu problema. Um tratamento completo, com cura e sem recidiva da doença, dura, no mínimo, seis meses de duração e por isso o médico e a equipe ficam dedicados a este durante todo o período. Os profissionais devem, então, promover um tratamento adequado, evitando-se o uso irregular dos remédios e o abandono do uso das drogas antes do seu término.

É papel do médico estimular, realizar e acompanhar eventuais problemas decorrentes do uso da vacina BCG e da quimioprofilaxia. Estas duas medidas são muito importantes para a prevenção da evolução da tuberculose, agindo nas formas primárias da doença e protegendo pessoas já infectadas, que tenham risco de adoecer nos próximos tempos.

Além do domínio em ciência e tecnologia da diagnose e terapêutica, os profissionais necessitam usar outras informações centrais para o sucesso das suas práticas. Devem reconhecer como a tuberculose evoluiu na sociedade, seu comportamento em relação aos dois sexos, como atinge crianças, adultos jovens e os mais velhos; como se alastra nas camadas socialmente mais sofridas, quais situações são mais arriscadas e assim por diante. O médico precisa dominar informações sobre a magnitude e tendência do problema na sua área de atuação e saber se comportar frente aos problemas que atingem as pessoas durante o tratamento.

A seguir se aprofundará estes aspectos, especialmente identificando que o papel dos profissionais de saúde é central em tudo isso, inclusive no processo de notificar às autoridades de saúde os diagnósticos de casos de tuberculose que tenham realizado bem como a evolução do seu tratamento, pois estes dados se transformam em informações que lhes serão úteis sob a forma de indicadores que revelam o problema e a sua tendência na comunidade.

2. A Epidemiologia da Tuberculose

2.1 A tuberculose, a epidemia de aids e a resistência bacteriana ao tratamento

O raciocínio do médico tanto no esforço de diagnosticar um problema, como de tratá-lo, deve levar em consideração três elementos fundamentais: o perfil social do indivíduo, suas características individuais e a regularidade do tratamento. Ele precisa não apenas saber como esses elementos influenciam como um conceito geral, mas particularmente reconhecê-los em sua região de atuação e atentar para o perfil individual dos seus pacientes. Vejamos porque.

O risco de uma pessoa ser infectada pelo bacilo da tuberculose e desta evoluir até a doença ou à morte, se constitui um processo complexo do ponto de vista da ciência. A tuberculose acompanha o homem desde as civilizações mais antigas que deixaram registros. Sejam em documentos encontrados ou estudos de múmias,

a doença tem sido observada no passado dos povos de várias raças e nos diversos continentes. Tudo indica que seus riscos se ampliaram na proporção do adensamento das populações ao passo do sentido gregário que essas passaram a ter desde a revolução agrícola. A urbanização, com a decorrente aproximação e a convivência prolongada dos indivíduos, tem sido importante fator de multiplicação da tuberculose.

Além do movimento histórico da tuberculose, ela tem mostrado grande desenvolvimento de acordo com o ambiente social, pois os elementos que traduzem este, estão intimamente afetados na transmissão e evolução da doença. Embora a tuberculose seja um problema geral da civilização, atingindo indistintamente as pessoas, ela guarda importantes características sociais.

2.1.1 Tuberculose: um grande problema social

Nas Américas, as taxas de incidência da tuberculose em 1990-1997 foram bem distintas, com notáveis diferenças entre as regiões mais desenvolvidas e os países em desenvolvimento. No quadro 1, verifica-se que os maiores coeficientes de incidência são observados nos países mais pobres das Américas, reproduzindo a situação mundial.

Quadro 1 - Taxa de incidência de tuberculose - América Latina, 1997

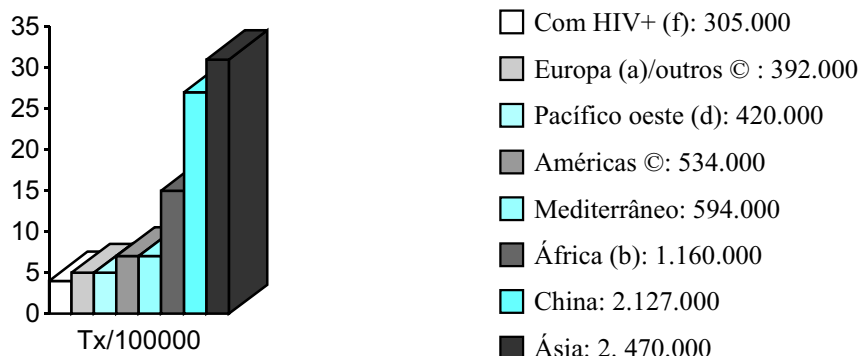
>85/10.0000	25-85/100.000	<25/100.000
Bolívia	Argentina	Costa Rica
República Dominicana	Brasil	Cuba
Equador	Chile	Porto Rico
El Salvador	Colômbia	Uruguai
Guatemala	México	Caribe Inglês
Haiti	Nicarágua	
Honduras	Panamá	
Peru	Paraguai	
	Venezuela	

O número de casos de tuberculose, de 1990 a 1997, manteve-se praticamente sem alteração, tanto no que se refere à descoberta de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera, como no total de casos pulmonares com e sem confirmação bacteriológica. As explicações, além do limite dos serviços de diagnóstico e tratamento, incluem o crescimento populacional na região, no período, sem o aumento de ofertas de serviços e um precário sistema de notificação de casos novos na maior parte das Américas. Apesar desse estacionamento, não se pode ignorar o possível impacto da quimioterapia que vem sendo utilizada há vários anos em alguns países, inclusive no Brasil, com relativa efetividade.

O mesmo se verifica quando se comparam os indicadores de tuberculose nos vários países do mundo. De acordo com a estimativa da OMS, cerca de cem milhões de pessoas são infectadas por tuberculose a cada ano e, nos países subdesenvolvidos, entre 30% e 60% dos adultos estão infectados. Do universo de infectados, 8 a 10 milhões desenvolverão a doença durante a vida, sendo que cerca da metade apresentará formas contagiantes. O quadro completa-se com três milhões de óbitos conhecidos e determinados, anualmente, pela tuberculose. O número de casos de tuberculose atinge valores de milhões na Ásia e na China; os menores valores são observados nos países do Mercado Comum Europeu, EUA, Canadá, Japão, Nova Zelândia e Austrália (Gráfico 1).

No Gráfico 1 observa-se a coincidência de grandes concentrações de pessoas infectadas pelo HIV em regiões de alta prevalência da tuberculose, especialmente nos países em desenvolvimento. O mesmo padrão social observado entre os países se reproduz entre as várias regiões e estados e, nos municípios, o mesmo se verifica.

Gráfico 1
Estimativas da OMS. Número de casos de tuberculose e taxa esperada, 1990
(SUDRE, 1992).



^{3a} Calculado usando o RAI de 1.5-2.2% na África; 0.5-1.5% nas Américas e Mediterrâneo Oriental; e 1.00-2.25% Sudeste Asiático e regiões do Pacífico Oeste.

RAI= Risco Anual de Infecção = $1 - (1-p)^{1/a}$, onde: p= prevalência da infecção e a = idade média do grupo.

^{4b} Inclui todos os países na região da OMS./ ^o Inclui todos os países da região da OMS, exceto Canadá e Estados Unidos. / ^c Incluído todos os países da região da OMS do Pacífico Oeste, exceto China, Japão, Austrália, e Nova Zelândia. / ^e Estados Unidos, Canadá, Japão, Austrália, e Nova Zelândia.

^f Distribuição do HIV relacionado com casos de tuberculose por regiões são as seguintes: África 238000 casos (78%); América Latina 30000 casos (10%); Europa e países industrializados 17000 (6%); Mediterrâneo Oriental 693 casos (0.2%); e Sudeste Asiático e Pacífico Oeste 20000 casos (6%).

Na Tabela 1 observa-se grande variação geográfica dos coeficientes de mortalidade, que foram maiores nas estimativas para a África (91 a 100/100000) e menores para os Estados Unidos, Canadá, Japão, Austrália, e Nova Zelândia (1.4/100000). Verifica-se que as estimativas para as Américas são muito superiores às dos países desenvolvidos.

Tabela 1 - Mortalidade por Tuberculose, 1997

Região	Óbitos
África	540.000
Américas	66.000
Mediterrâneo Oriental	141.000
Sudeste Asiático	705.000
Pacífico Oeste ^e	355.000
Europa ^g	64.000
Totas as regiões	1.871.000
Relacionados com HIV ⁱ	151.000

Fonte: Dphil, CD-JAMA, 1999

Sendo assim, no Brasil, as taxas de tuberculose na regiões sócio-economicamente mais frágeis, como o Norte e Nordeste, possuem indicadores mais elevados que as demais. Em 1998, a incidência de tuberculose verificada no Brasil foi de 51,3/100.000. Entretanto, a grande diversidade de situações epidemiológicas dentro do país faz com que esta incidência não traduza a realidade dos centros onde a prevalência da tuberculose é um grave problema. Por exemplo, em 1998, na cidade do Rio de Janeiro, esta incidência foi de 160/10000, ou seja, foi 4 vezes superior à média nacional. Mesmo no Rio de Janeiro, se avaliados grandes bolsões de pobreza, como favelas, verificar-se-á maior gravidade da situação.

Observando o comportamento da transmissão da doença (*ver História Natural da Tuberculose - subtítulo 3*) e as características individuais associadas à tuberculose, é possível entender porque a tuberculose é um problema social. A lista abaixo indica alguns elementos:

Renda Familiar Baixa
Educação Precária
Habitação Ruim/Inexistente
Famílias Numerosas

Adensamentos Comunitários
Desnutrição Alimentar
Alcoolismo
Doenças Infecciosas Associadas
Dificuldade de Acesso aos Serviços de Saúde
Fragilidade da Assistência Social

Tomando por base a listagem, pode-se inferir quais os locais no espaço urbano que têm alto potencial de reprodução da endemia de tuberculose que seriam: favelas, mocambos, alagados, invasões, populações agrupadas em calamidades públicas, populações que vivem em ambientes socialmente fechados (escolas, creches, presídios, casas correccionais, abrigos sociais ou idosos etc.), pessoas infectadas pelo HIV (*vide Tuberculose e aids - item 2.1.3*). No espaço periurbano e rural as populações indígenas possuem elevado risco de evolução da endemia.

2.1.2 Características individuais se associam com a tuberculose

Entre outras características, destacamos as seguintes que o médico necessariamente tem de computar no seu raciocínio: idade, estado imunológico e nutricional e doenças intercorrentes. A tuberculose é uma doença que atinge principalmente as pessoas na idade produtiva entre 15 e 59 anos (70%), tendo características distintas segundo as faixas de idade. Entre 15 e 29 anos ela reflete a tuberculose primária de pessoas recém-infectadas e portanto quando ela tem elevado índices, há uma grande possibilidade de haver muitas fontes de infecção na região (*ver História Natural da Tuberculose*). Os estados imunológico e nutricional (desnutrição em criança) guardam íntima relação e toda avaliação, mesmo que não aprofundada do ponto de vista laboratorial, deve ser feita pelo médico como elemento de raciocínio. Várias doenças, principalmente por interferência nas defesas imunológicas, podem afetar a evolução da tuberculose como o caso do sarampo e mais recentemente, como veremos a seguir a epidemia de aids. O alcoolismo crônico em razão do seu cortejo, envolvendo queda da imunidade, desnutrição, fragilidade social, exposições a situações de risco, entre outros é um importante problema associado à tuberculose, tanto pela sua maior incidência quanto a sua recuperação, inclusive os aspectos comportamentais associados a tratamentos prolongados como é o caso. O uso de drogas imunossupressoras se constitui um elevado risco em pessoas já infectadas, que passam a estar mais sujeitas ao adoecimento.

2.1.3 Tuberculose e aids

O aparecimento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), modifica a epidemiologia da tuberculose e dificulta seu controle. A Organização Mundial da Saúde (OMS), calcula cerca de 5 a 10 milhões de indivíduos infectados atualmente no mundo pelo HIV. Destes, de 2 a 8 % vão desenvolver a síndrome completa (aids), estimando-se a ocorrência de 500.000 a 3.000.000 de casos novos de aids nos próximos 5 anos.

A infecção por HIV é o maior fator risco para se adoecer por tuberculose em indivíduos previamente infectados pelo bacilo. Por outro lado, é uma das primeiras complicações entre os infectados pelo HIV, surgindo antes de outras infecções frequentes, devido à maior virulência do bacilo da tuberculose, independente do comprometimento significativo do sistema imunológico. No gráfico 2 da página seguinte, verifica-se a importância da tuberculose como fator de complicação em pessoas infectadas pelo HIV. A redução das doenças infecciosas oportunistas, no final da década de 90, foi decorrente ao uso de potentes anti-retrovirais, mudança esta também verificada no Brasil.

Os números dessa associação são preocupantes pois a evolução do estado de infecção para o adoecimento são muito diferentes entre pessoas imunocompetentes e aquelas infectadas pelo HIV. Enquanto na primeira as chances de que a infecção tuberculosa evolua para a doença tuberculosa são de 10% ao longo de sua vida, no indivíduo infectado pelo HIV essa chance passa a ser de 8 a 10% ao ano. Em 1999, a Organização Mundial de Saúde estimava a existência de 33,6 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids e de 637 mil casos de TB associada com HIV, no mundo.

A tuberculose tem sido um dos principais complicadores dos infectados pelo HIV. Nos países da África, da América Latina e em algumas populações de países desenvolvidos, 30% a 60% dos infectados com HIV estão co-infectados pelo bacilo da tuberculose (Quadro 2).

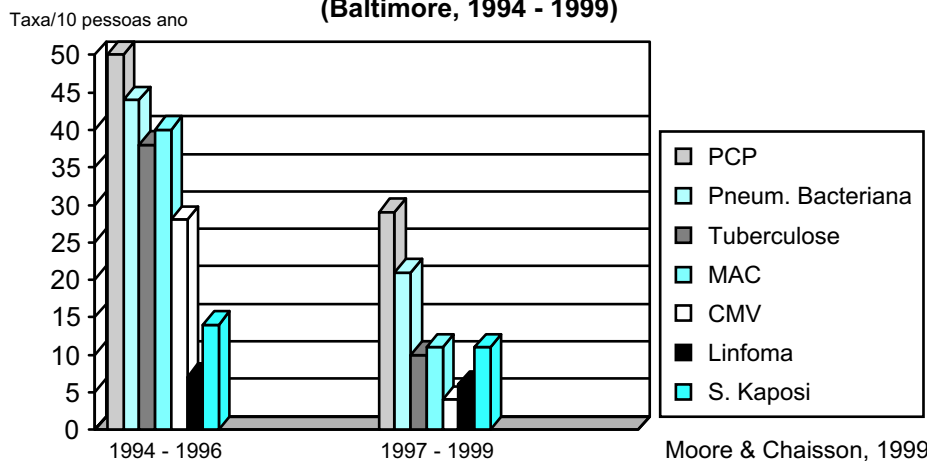
Quadro 2 - Situação Mundial da Infecção pelo *M. Tuberculosis*, pelo HIV, e co-infecção

	EUA / Europa	Brasil	África
Infecção / HIV	Alta / Média	Média	Alta
Infecção / <i>M. Tuberculosis</i>	Baixa	Média	Alta
Co-infecção Tb-HIV	Baixa	Média	Alta

Nos Estados Unidos, a proporção de pacientes com tuberculose HIV positivos gira em torno de 30% a 40%. Nesse mesmo país, onde a tuberculose vinha sendo reduzida nos últimos anos, houve pequeno aumento de casos no grupo de homens com idade sexualmente ativa, nos quais predomina a infecção por HIV.

No Brasil, entre as notificações em pessoas com 13 ou mais anos de idade, a tuberculose representava 26,9% do total de casos de aids notificados. A estimativa de pessoas vivendo com HIV/Aids no ano 2000 era de 480 mil a 600 mil. Além disso, desde 1996 a tuberculose passou a ocupar o segundo lugar entre as doenças oportunistas ligadas à aids, entre os casos notificados, atrás somente da candidíase oral e suplantando a infecção mais freqüente até aquela data, a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Conforme o gráfico 2 demonstra, verificou-se que a partir de 1997, houve uma queda no número de casos notificados de TB em infectados pelo HIV.

Gráfico 2 - Incidência de Doenças Oportunistas Pulmonares em Indivíduos HIV + (Baltimore, 1994 - 1999)



No Estado de São Paulo, e de acordo com dados da Divisão de Tuberculose do Centro de Vigilância Epidemiológica, esta associação que representava 20,4% dos casos de tuberculose notificados caiu para 17,5% do total de casos. No Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids (CRT-DST/Aids), sede do Programa Estadual de São Paulo, houve uma queda de 54% no número de casos notificados de TB pela primeira vez no serviço, em HIV positivos: 151 casos em 1997, contra 332 em 1996. Tal fato, aliado a uma queda no número de outras infecções oportunistas ligadas à aids e a uma queda na mortalidade por aids, reforça a importância da terapia anti-retroviral de alta potência no arsenal medicamentoso da aids, introduzida no Brasil no final de 1996.

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, entre 1980 e junho de 2000, ocorreram 190.523 casos de aids. Estima-se que 20% a 40% desenvolveram tuberculose, o que poderia mudar a tendência da doença no grupo etário de 15 a 49 anos, e em regiões de grande prevalência da infecção pelo HIV. É importante destacar que a tuberculose é a única doença contagiosa associada a infecção por HIV, que também é infectante e que pode ser transmitida a indivíduos não infectados pelo HIV. A tuberculose é a mais prevenível, curável e transmissível de todas as infecções que acompanham a infecção por HIV.

No Quadro 3, comparam-se os indicadores da tuberculose encontrados e estimados para o Brasil e para a população mundial. Em ambas situações, verifica-se acentuada discrepância entre o encontrado e o estimado, demonstrando que os atuais recursos de Saúde Pública para a busca de casos novos de tuberculose estão insuficientes para encontrar todos os casos e tratá-los. Com relação à co-infecção Tb-HIV, estimou-se que 8,0% dos casos de tuberculose seriam também soropositivos para HIV, o que corresponderia, em todo o mundo, a 640.000 casos de Tb-HIV; entre os pacientes soropositivos.

Quadro 3 - Comparação das estimativas tuberculose e HIV no mundo e Brasil

	MUNDO		BRASIL	
	Estimados	Notificados	Estimados	Notificados
Nº Infectados por BK	1,88 bilhões	—	40,7 milhões	—
Nº Casos novos	7,9 milhões	3,3 milhões	122 mil	83 mil
Coefficiente de Tb/100.000	136	57,6	78	54
Nº Mortes por Tb	1,87 milhões	—	19 mil	6 mil
Mortalidade por TB/100.000	32	—	11	3,8
Co-infecção Tb-HIV	10,7 milhões	—	300 mil	—

Fonte: DPhil, 1999/FNCT/CRPHF/CNPS, 1999

Considerando que a maioria dos casos de infecção por HIV ocorrerá em adultos sexualmente ativos (15-49 anos) e assumindo que o risco de infecção com HIV e tuberculose são independentes, a OMS estimou que 10 milhões de pessoas no mundo estariam co-infectadas (0,18% da população mundial). Em 1990, 4,25% de casos de tuberculose foram atribuídos à interação com HIV e, para 2000, espera-se 13,8%. A co-infecção é maior na África, onde tanto o problema da tuberculose, quanto o da infecção por HIV representam uma situação de alto risco.

2.1.4 Tuberculose e a evolução da resistência aos quimioterápicos no mundo e no Brasil

Os inquéritos de resistência constituem um excelente instrumento para medir a frequência, prevalência e tendência da resistência primária e adquirida (*veja mais sobre o assunto no capítulo 4, itens 1 a 4*), e para monitorar a qualidade dos tratamentos nos programas de controle de tuberculose. Indicam ainda os locais de maior magnitude do problema e as medidas a serem tomadas para seu controle.

No Brasil, no período compreendido entre 1986 a 1989, o percentual de resistência à isoniazida-INH situou-se entre 6,1% e 6,8% e à Rifampicina-RMP, entre 0,4 e 0,6%. A resistência a duas, três ou mais drogas atinge valores próximos a 3%. O total de resistência primária, considerando-se todas as pessoas resistentes a pelo menos uma droga, foi de 15,2% no período entre 1986 e 1988 e 11,5% em 1989, semelhante à registrada nos anos 70. A frequência de resistência primária encontrada foi maior na região Norte do que na Sul-Sudeste. Deve-se registrar a elevada taxa de resistência primária à estreptomomicina-SM, da ordem de 7,2%, o que indica infecção anterior aos anos 80, portanto casos de reinfecção endógena, posto que, desde aquela data não é preconizado tratamento com SM nos casos novos de tuberculose.

Os dados resumidos de um conjunto de inquéritos desenvolvidos em todo o mundo mostraram que a resistência primária isoladamente à INH e à SM foi mais comum que à RMP e ao etambutol-EMB. A taxa de resistência primária à INH encontrada foi de 4,1%, com predomínio na África, na Ásia e na América do Norte, e menor em alguns países europeus, da Oceania e da América do Sul. A taxa de resistência primária isolada à SM foi semelhante à INH (3,5%), sendo mais frequente no Zaire, no Paquistão e no Brasil. A menor taxa foi observada na Bósnia, na Etiópia e na China. A resistência primária à RMP como monorresistência foi rara, registrada em apenas 0,2% das cepas.

No período de 1990 a 1992, o CDC estudou surtos de tuberculose multirresistente-TBMR em oito hospitais na Flórida, em Nova York e em Nova Jersey e em prisões em Nova York. Esta descrição se caracterizou por envolver um grande número de pacientes e profissionais de saúde. A transmissão nosocomial foi confirmada por método de biologia molecular, que reconhece padrões idênticos do DNA da micobactéria, mediante análise do RFLP (*Restriction fragment length polymorphism*). Mais de 80% dos casos ocorreram em pessoas infectadas com vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), e a maioria dos casos era de resistência à INH e à RMP. A taxa de mortalidade foi de 70% e o intervalo entre diagnóstico e óbito foi de 4 a 16 semanas.

Em 1994, o Programa de Tuberculose da OMS e a União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Respiratórias (IUALTD) iniciaram um projeto global de Inquérito de Resistência às Drogas Antituberculose. O objetivo foi medir a prevalência da resistência às drogas em nível nacional para os países, através de amostras representativas dos mesmos. A média amostral foi de 555 pacientes para cada região, num total de 35 países. Os resultados podem ser assim resumidos: entre pacientes sem tratamento anterior, a taxa de cepas resistentes a pelo menos uma droga foi de 9,9% (2% na Checoslováquia a 41% na

República Dominicana), à INH foi de 7,3%, e à SM foi de 6,5%, ambas mais frequentes do que à RMP, com 1,8%, ou ao EMB, com 1,0%. A prevalência da resistência primária foi de 1,4% (0 a 14,4%). Em pacientes com história de tratamento anterior, cujo conceito pressupõe o uso de drogas por pelo menos 30 dias, a prevalência da resistência para qualquer droga foi de 36,0% (5,3 a 100%) e a multidrogaresistência (resistência a RMP e INH) foi de 13% (0 a 54%). A prevalência geral foi de 12,6% para monorresistência (2,3 a 42,4%) e 2,2 % para TBMR (0 a 22,1%).

Nesse inquérito mundial, o Brasil participou com uma amostra representativa de 2888 cepas, oriundas de pacientes atendidos ambulatorialmente, tratados (n=793) e não tratados previamente (n=2095). A taxa de resistência a uma droga entre doentes não tratados anteriormente foi de 6,4% (à isoniazida foi de 3,8%; à estreptomicina, de 2,4%; ao etambutol, de 0,1%; à rifampicina, de 0,2%). A resistência associada à RMP e à INH foi de 0,9%. Entre os pacientes com tratamento anterior, a monorresistência encontrada foi de 7,3% (à INH foi de 4,2%; à RMP, de 0,6%; à SM, de 2,4%; ao E de 0,1%). A resistência associada à RMP e à INH foi de 3,9%. Chama a atenção a diferença entre a taxa global da multirresistência (INH+RMP E/OU M,SM,SM+M) entre pacientes não tratados previamente (0,9%) e os já tratados (5,4%), mostrando, uma vez mais, a importância do uso prévio de medicamentos no desenvolvimento da resistência.

Estudos brasileiros posteriores, realizados entre 1996 e 1997, avaliando os testes de sensibilidade de cerca de 6.000 pacientes ambulatoriais em todo o país, demonstrou que, embora as taxas de resistência permaneçam baixas, o problema não é desprezível no que se refere às taxas de resistência adquirida (Quadro 4).

Quadro 4 - Inquérito nacional de resistência Brasil, 1998

Droga	Resistência primária	Resistência adquirida
R	0,2 %	0,8%
H	3,7%	6,7%
E	0,1%	0,2%
S	2,5%	3,9%
Multidroga resistência		
R+H	0,8%	5,7%
R + H + S	0,3%	1,4%
Total	9,2%	21,8%

Fonte: CRPHF, FUNASA, MS

Os estudos revelaram algumas questões muito importantes, a saber:

- há uma relação direta entre os resultados observados e a qualidade dos programas de controle da tuberculose;
- a migração contribui substancialmente para aumentar as taxas de resistência;
- a co-infecção TB-HIV desempenha um papel importante, cujo impacto ainda não está determinado com precisão;
- apesar de a prevalência global da tuberculose multirresistente ser baixa na maioria dos países, exige atenção e medidas locais mais efetivas para seu controle;
- a disponibilidade de cultura e de testes de sensibilidade nos laboratórios de referência são fundamentais, tanto quanto a padronização de métodos e o controle de qualidade dos exames .

Após a implantação do esquema de curta duração no Brasil, esperava-se um impacto na incidência e na mortalidade por tuberculose. Uma das grandes vantagens do esquema encurtado, além da distribuição gratuita dos medicamentos, seria a redução das taxas de abandono do tratamento. Isto não ocorreu e este é um dos grandes obstáculos para o controle da tuberculose, pois, além de ser mantidas as fontes de infecção, muitos destes doentes ficam resistentes, disseminando os bacilos resistentes aos principais medicamentos para a população, o que é um desastre epidemiológico.

As taxas de cura verificadas em 1999 foram de 63,1%, resultado muito aquém do que se poderia conseguir com o esquema de curta duração. A taxa de falência muito baixa é decorrente da falta de identificação destes doentes durante ou ao final do tratamento. Muitos deles reingressam no sistema apresentando recidiva, e demoram a ter reconhecida a resistência bacteriana. Verifica-se hoje, devido a problemas na condução do Programa de Controle da Tuberculose, tanto a *resistência adquirida* (21,0%),

como a *primária* (9,2%). A constatação da resistência primária inicial, inclusive a multidroga resistência (MDR) (1,1%), mostra o agravamento da situação epidemiológica no país.

Tabela 2 - Resistência no Brasil - Inquérito da resistência aos tuberculostáticos - 1995-96

	Sem tratamento		Com tratamento	
	N	%	N	%
TOTAL	4265	100,0	873	100,0
Sensível	3903	91,5	690	79,0
Resistência Total	362	8,5	183	21,0
MDR -Tb	47	1,1	69	7,9
Outras Resistência	315	7,4	114	13,1

Fonte: Braga, 1999

Utilizando-se o número total de casos novos notificados a cada ano e o percentual destes pacientes que reingressam no sistema de saúde para retratamento, foi proposto um modelo de cálculo que estima a incidência de 0.4% do total de casos de tuberculose candidatos a desenvolver formas resistentes, a cada ano. Em relação ao total de casos notificados anualmente e pelo somatório acumulado dos que passam vários anos no sistema de saúde, o número de casos de TBMR no país, conforme levantamento nacional realizado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga / MS, ao final de 1995, revelou cerca de 1.500 casos, localizados, nas maiores cifras, nos Estados do Rio de Janeiro e de São Paulo. Nestes as taxas de abandono em suas capitais chegam, em algumas unidades de saúde, a 30%, enquanto que a média nacional registrada é de 14%.

Sabe-se que, no cenário epidemiológico da tuberculose no Brasil, a MR é fundamentalmente conseqüência de falhas no tratamento, tais como irregularidade, abandono e prescrições inadequadas. Devem ser levadas em conta, também, a troca de drogas por efeitos colaterais, as mudanças precipitadas do E-I para o E-III e, em alguns momentos, a interrupção do suprimento dos medicamentos para a rede de serviços. A conseqüência deste conjunto de fatores é o aparecimento de formas clínicas de resistência majoritariamente adquirida. Há que se acrescer, neste quadro, um acúmulo residual de pacientes que não obtêm cura após tratamento com os E-I e E-III normalizados, em geral portadores de bacilos resistentes a mais de um dos medicamentos usuais no país e também reconhecidos como portadores de Tuberculose Multirresistente - TBMR.

O panorama é preocupante, pois estes doentes passam a ter opções terapêuticas menos eficazes, e mais prolongadas, o que eleva o risco de abandonarem o tratamento. As perspectivas de novas drogas para o tratamento da tuberculose, neste momento, são remotas.

Se fossem promovidas melhorias sócio-econômicas no Brasil, a tuberculose poderia ser reduzida em 4% ao ano. Se, além disso, fossem adotadas medidas eficientes de controle, o percentual poderia aumentar para 8% ao ano. Tal fato pode ser comprovado nos anos 50, quando, ao se aplicar um rigoroso PCT na população de esquimós do norte do Canadá e do Alasca, conseguiu-se a redução da doença. Atualmente, sabe-se que é impossível executar um PCT sem as melhorias sociais por várias razões: as condições de pobreza reduzem a imunidade; a alimentação inadequada aumenta o risco de efeitos adversos dos quimioterápicos, além de estarem associados fatores como alcoolismo, as grandes concentrações e aglomerações urbanas. Portanto, os países em desenvolvimento não têm conseguido uma redução anual superior a 5%. Nos países africanos, verifica-se, atualmente, uma tendência ao aumento, mesmo quando se utiliza a quimioterapia de curta duração.

Hoje se dispõe de medidas eficazes para o controle da doença (métodos diagnósticos, terapêuticos e preventivos efetivos), mas é necessário que estas medidas possam ser cumpridas de maneira regular e contínua, garantindo que os métodos utilizados para o controle da doença estejam disponíveis a todos. Os principais problemas que impedem o controle adequado da tuberculose (abandono do tratamento, emergência de bacilos resistentes, principalmente à isoniazida e à rifampicina) estariam sendo evitados.

2.2 Indicadores epidemiológicos da tuberculose

Os profissionais de saúde ao notificarem os casos de tuberculose que diagnosticam, informarem as mortes por esta doença, a evolução do tratamento, as medidas de prevenção que realizaram e as investigações epidemiológicas, estão gerando dados que se transformam em informações sob a forma de indicadores. Estes servem para o planejamento das ações, para orientar políticas públicas, mas, particularmente para o médico,

são elementos úteis para o esclarecimento diagnóstico, às decisões sobre o tratamento, ao acompanhamento da eficiência dos esquemas e, inclusive, para orientar pesquisas em torno de novos recursos. E quais os principais indicadores?

Observando o capítulo 2 - tópico 3 - História Natural da Tuberculose, deve-se reconhecer três situações principais que geram **indicadores epidemiológicos** úteis. São elas: a de infectado, de doentes e as mortes. O principal indicador no campo dos infectados é o chamado **Risco de Infecção** que tem uma grande utilidade pois não depende da capacidade de acesso da sociedade aos serviços de saúde. Outro indicador muito importante é o de **Morbidade** que trabalha com os dados de doentes e finalmente os indicadores de **Mortalidade**.

Usa-se o plural para nomeá-los pois se desdobram em **Indicadores** específicos para certos grupos de idade, outros para as localidades, outros para sexo, outros para as formas da tuberculose e assim por diante. Vale esclarecer, para não restarem dúvidas, que estes indicadores são calculados pela relação entre os dados de infectados, doentes e mortes pela respectiva população específica ou geral, quando for o caso.

Como se verá adiante, esta mesma fonte de dados poderá gerar outros tipos de indicadores não epidemiológicos como os operacionais muito úteis para tomadas de decisão.

2.2.1 Mortalidade

Que indicador é este?

A simples contagem do número de mortes por tuberculose ocorridas numa dada região, num determinado período é importante para dimensionar o problema da tuberculose, principalmente da capacidade de corretamente se tratar os doentes. No entanto, para que se possa comparar dois períodos ou duas regiões, a melhor maneira é fazer a relação do número de mortes com o tamanho da população em que elas ocorreram. Como o numerador da fração desta operação aritmética é muito pequeno em relação ao denominador que é a população, costuma-se multiplicar este resultado por um número derivado de 10, mais comumente 100 mil, para facilitar o entendimento. Dessa maneira o indicador de mortalidade é calculado assim:

$$\text{Número de mortes por tuberculose/população} \times 100 \text{ mil}$$

Estas mortes poderão ser melhor caracterizadas como a forma da tuberculose, a idade, o local, o sexo etc. Quando o indicador se referir a idade e sexo, o denominador da população, deverá ser a população específica da mesma faixa de idade e do sexo. Sendo assim, por exemplo, a mortalidade específica por meningite tuberculosa na idade menor de cinco anos, é calculada usando a população menor de 5 anos.

O que revelam os indicadores de mortalidade?

Antes do advento das drogas específicas, a mortalidade era o indicador utilizado tanto para avaliar a tendência da endemia como para fazer estimativas de morbilidade - a incidência de casos era o dobro da mortalidade e a prevalência de casos o dobro da incidência (*ver em Morbilidade o conceito de Incidência e Prevalência*). Na era quimioterápica, romperam-se essas equivalências e devido à grande diminuição no número de óbitos devido ao tratamento, este indicador já não consegue mais ter a função antiga.

Além de ser um indicador operacional, o coeficiente de mortalidade é útil para determinar o perfil epidemiológico, isto é, saber quem morre por tuberculose, se são casos novos, recidivas ou crônicos. A morte de um caso novo ou de recidiva deveria ser excepcional nos dias de hoje.

A confiabilidade dos dados de mortalidade é um problema importante, principalmente nos países em desenvolvimento. Devido a isso, somente a tendência histórica da mortalidade é capaz de gerar uma idéia aproximada do impacto das medidas de controle.

As mortes por tuberculose, hoje, são decorrentes principalmente do diagnóstico tardio da doença, concentrando-se nos grupos mais desfavorecidos da sociedade. Estima-se que, nos países desenvolvidos, o prazo mínimo de diagnóstico de um doente de tuberculose seja de 3 meses. Neste período e até ficar negativo com a quimioterapia, o doente de tuberculose terá infectado 2 ou 3 pessoas. Nos países em desenvolvimento, a demora é muito maior e, conseqüentemente, produzirá maior número de infectados e de novos doentes.

A mortalidade específica por meningite tuberculosa nos primeiros anos de vida é um bom indicador da extensão da doença bacilífera na população adulta (*ver História Natural da Tuberculose*): perdeu, no entanto,

esse caráter nas regiões sob elevada cobertura com BCG intradérmico abaixo de 1 ano de idade, que reduz consideravelmente a mortalidade por essa forma de doença.

2.2.2 Morbidade

Que indicador é este?

A notificação dos casos diagnosticados de tuberculose geram os indicadores de morbidade. Um caso de tuberculose diagnosticado continua sendo de interesse em saúde até que o mesmo se cure e como isto leva um tempo, existem dois tipos principais de tais indicadores. Se a idéia é mensurar o tamanho do problema da tuberculose e sua tendência ao longo de períodos distintos, teremos, assim, a **Incidência da Tuberculose** que se refere ao total de casos novos diagnosticados num determinado período e a **Prevalência da Tuberculose** que é o total de casos ainda em tratamento que vieram do período anterior somados aos casos novos do período.

Da mesma forma que o indicador de mortalidade, os indicadores de morbidade podem se desdobrar segundo o local de ocorrência, a forma da tuberculose, a idade, o sexo, a profissão e assim por diante. Igualmente ele é calculado segundo a população:

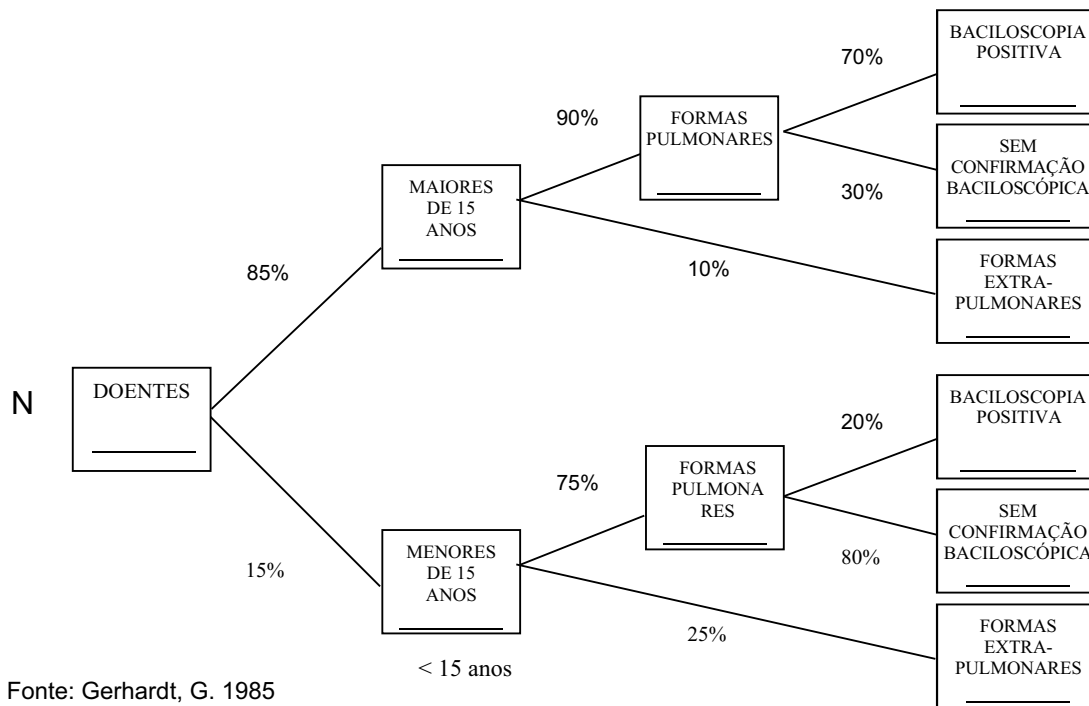
$$\text{Incidência da Tuberculose} = \frac{\text{Total de casos novos de tuberculose}}{\text{população}} \times 100\text{mil}$$

$$\text{Prevalência da Tuberculose} = \frac{\text{Total de casos novos e casos ainda em tratamento do período anterior}}{\text{população}} \times 100\text{mil}$$

O que revelam os indicadores de morbidade?

A distribuição percentual dos casos diagnosticados, segundo a forma da tuberculose e a idade dos pacientes, dão informações importantes sobre o papel dos profissionais, vale dizer do sistema de saúde e da natureza epidemiológica da doença numa determinada região. Feita a distribuição de acordo com o enunciado, compara-se com o quadro abaixo e busca-se interpretar as discrepâncias observadas:

Figura 1 - Distribuição de tuberculose no Brasil, segundo idades e formas clínicas.



Fonte: Gerhardt, G. 1985

A incidência de casos notificados pode não expressar a verdadeira situação epidemiológica, por depender dos critérios utilizados para o diagnóstico, da intensidade com que se faz a busca dos casos e, inclusive, da própria eficácia do sistema de notificação. Uma das dificuldades para o dimensionamento do problema é a dependência

da notificação dos casos. A taxa de incidência está diretamente relacionada com a qualidade e com a cobertura da localização de casos e com os exames bacteriológicos realizados. Outro aspecto importante é a definição de *caso novo*, pois nela podem incluir-se casos positivos ao exame direto do escarro, casos positivos somente à cultura, casos sem confirmação bacteriológica e casos sem exame bacteriológico.

Apesar disso, é de grande utilidade epidemiológica, quando se alcança elevada cobertura de busca, acompanhada de uma extensa e adequada utilização do exame bacteriológico para o diagnóstico. A tendência da notificação de casos bacilíferos por grupos etários, especialmente nos grupos adultos mais jovens, é um bom indicador da evolução do problema.

A incidência da tuberculose bacilífera no grupo etário de 15 a 29 anos reflete a verdadeira situação da tuberculose em um país, pois traduz melhor os casos derivados de infecções recentes. Entretanto, nos países onde a cobertura com a vacina BCG é alta, a incidência da tuberculose contagiosa nesse grupo etário não é um indicador confiável da tendência do problema da tuberculose, porque superestima a diminuição real da situação da tuberculose, devido ao efeito direto da vacinação BCG.

O quadro 5 abaixo, feito por Clancy, classifica a situação epidemiológica de uma determinada região tomando por base o coeficiente de incidência de tuberculose e é bastante útil como medida de julgamento da gravidade do problema:

Quadro 5. Níveis de gravidade para o risco de tuberculose, conforme as taxas de incidência

Coeficiente de Incidência	Risco
>1000/100.000	Epidemia
>100/100.000	Alto Risco
~10/100.000	Baixo Risco
1/100.000	Em eliminação
0.1/100000	Eliminada

Fonte: CLANCY, 1991

2.2.3 Risco de infecção

Que indicador é este?

O risco de infecção da tuberculose é considerado o melhor indicador do impacto da doença na população, pois permite conhecer a força da transmissão da tuberculose. *Risco de infecção* é o número de infecções novas que ocorrem a cada ano em uma comunidade. A possibilidade de uma pessoa ser infectada com o bacilo da tuberculose, em 1 ano, depende de vários fatores: da intensidade, da frequência e da duração da exposição ao bacilo da tuberculose.

A medida do risco de infecção baseia-se na aplicação e leitura da prova tuberculínica em um número grande de crianças, e na repetição alguns anos depois, o que, operacionalmente, é difícil. Outro problema é que, nos países onde a vacina BCG atinge alta cobertura, a distinção entre os reatores naturais e os vacinados é complexa. Outro fator complicador é a presença, nos países tropicais, das micobactérias não-tuberculosas, dificultando separar as reações devidas ao bacilo da tuberculose daquelas que ocorrem pela exposição ambiental às micobactérias não-tuberculosas.

Por outro lado, a vantagem dessa forma de medida é que ela independe do sistema de informação e do Programa de Controle da Tuberculose para sua obtenção, uma vez que o risco de infecção é calculado a partir da prevalência da infecção em uma determinada idade.

O que revela este indicador?

Este indicador revela a probabilidade de um indivíduo vir a ser infectado pelo bacilo de Koch. É o indicador ideal, tanto para se estimar a magnitude do problema e estudar a sua tendência, como para avaliar o efeito das ações antituberculose. Seu conhecimento permite, ainda, estimar o número provável de fontes bacilíferas na área, a fim de cotejá-lo com o resultado da busca de casos.

Pode-se determinar o risco de infecção de maneira indireta. Já que seria antiético não vacinar os menores de 5 anos como recomendado, utiliza-se a prevalência da infecção medida no passado e aplica-se a tabela de Styblo para calcular a incidência. Styblo calculou, por exemplo, que uma prevalência de infecção anual de 1% equivale a uma incidência de 60 casos de bacilíferos/100000 habitantes.

Outra maneira indireta de calcular o risco de infecção seria a partir da determinação da prevalência de infecção no início da idade escolar, em crianças não vacinadas previamente com BCG. Esta possibilidade abriu uma grande janela para se dimensionar corretamente o problema da tuberculose, mas a sua interpretação tem que levar em consideração algumas questões paralelas. A primeira é que há possibilidade de se incluir no estudo uma proporção significativa de vacinados sem cicatriz vacinal, que ao obter uma prova tuberculínica positiva seria pela vacina e não pela infecção natural, levando, assim, a superestimar os indicadores. Outra, é que sendo a amostra calculada sobre jovens escolares e sendo este um grupo socialmente melhor situado, poder-se-ia se estar subestimando o indicador.

Pesquisas realizadas em nosso país apontam para a possibilidade de sua mensuração em escolares vacinados, desde que a vacina tenha sido aplicada no primeiro ano de vida. Mesmo com os problemas citados os resultados, ainda que aproximados, servirão para o acompanhamento do ritmo da evolução.

Existe uma correlação entre os indicadores de infecção, doença e mortes que, pelo menos dentro de certo período de tempo, parecem permanecer estáveis desde que não haja grandes alterações epidemiológicas e/ou operacionais e técnicas no programa de controle da doença. Baseado em estudos recentes com dados da realidade brasileira, é possível pensar-se na seguinte interrelação entre os indicadores e o risco de infecção (r) que é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Relação do risco de infecção com os demais indicadores epidemiológicos no Brasil

Coeficiente de incidência / 100.000			Coeficiente de mortalidade / 100.000	
Meningite TB (0 – 4 anos)	Bacilífero	Total	TB pulmonar	TB em geral
5,1 r	68 r	121 r	8 r	9 r

Observa-se que, dado um risco de infecção (r), os coeficientes de meningite TB, de bacilíferos e de mortalidade podem ser calculados multiplicando-se o valor do risco por valores constantes, respectivamente 5,1; 68; 121; 8; 9.

No Brasil, na década de 70, foram realizados estudos de prevalência da infecção da tuberculose em crianças de 6 a 8 anos, nas capitais. O maior percentual foi encontrado nas regiões Norte e Nordeste. A partir deste estudo, inferiu-se o risco de infecção de 1,5%, para o Brasil, neste período.

A partir deste estudo de 70 e aplicando um percentual de redução anual de 2,5% a 3,0%, o risco de infecção estimado para o Brasil estaria em torno de 0,8% atualmente. Com este risco de infecção, o número de casos bacilíferos esperados seria de 60.000, ou seja, estariam sendo diagnosticados 3 de cada 4 casos existentes.

Quadro 6 - Resumo dos indicadores apresentados - Indicadores epidemiológicos da tuberculose

Indicador	Risco de infecção pelo <i>M. tuberculosis</i>	Taxa de incidência de tuberculose	Taxa de mortalidade por tuberculose
Descrição	Número de indivíduos que se infectaram pelo <i>M. tuberculosis</i> em relação ao número daqueles que estão sob risco em uma determinada comunidade.	Número de casos novos notificados de tuberculose (todas as formas), expresso por 100 mil habitantes, ocorridos em determinado local e período.	Número de mortes por tuberculose (todas as formas), expresso por 100 mil habitantes, ocorridos em determinado local e período.
Interpretação	Estima o risco de um indivíduo contrair a infecção.	Estima o risco de um indivíduo vir a desenvolver tuberculose, em qualquer de suas formas clínicas.	Estima o risco de um indivíduo vir a morrer por tuberculose, e a fonte de dados é a declaração (o atestado) de óbito.

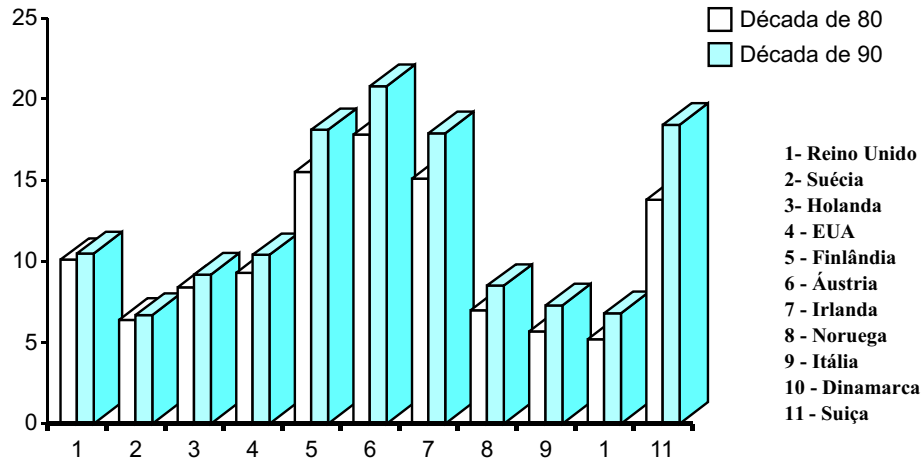
2.3 Magnitude e tendência mundiais

2.3.1 Tendência mundial da tuberculose

Em muitos países industrializados, os recentes aumentos do número de notificações de casos de tuberculose indicaram um aumento na incidência da doença. Embora os números exatos não sejam

conhecidos, parece não haver dúvida de que, nos últimos cinco ou dez anos, tenha havido real ressurgimento da tuberculose em várias partes do mundo, existindo evidências de que esse aumento continuará.. Pode-se verificar esse incremento no Gráfico 3, que mostra variação de 3,9% de aumento no Reino Unido, a 33,3% de aumento registrado na Suíça.

Gráfico 3. Taxas de incidência / 100.000, nas décadas de 80 e 90, em alguns países europeus. (DOLIN, 1994)



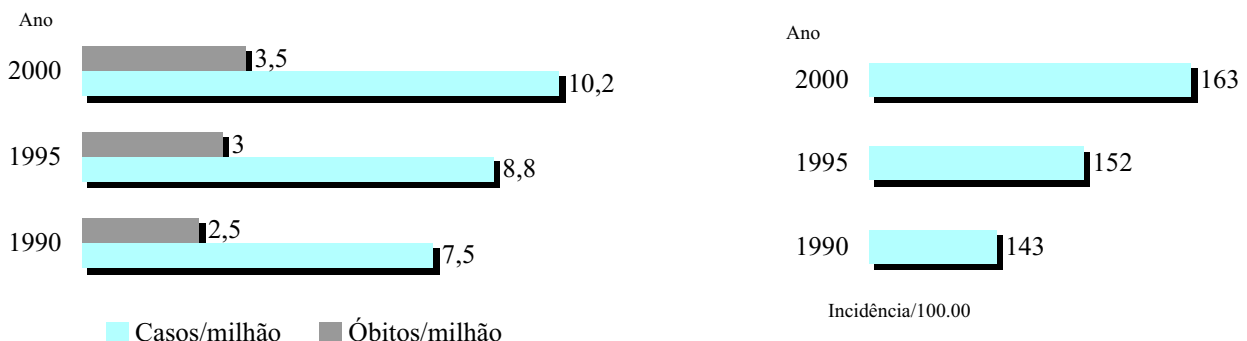
A OMS fez uma estimativa da magnitude da infecção, dos casos novos e da mortalidade por tuberculose para os anos de 90, 95 e 2000, utilizando um modelo epidemiológico para avaliar a gravidade do problema e propor estratégias de controle. Com relação à incidência anual de casos novos, os menores coeficientes foram registrados na Europa, Estados Unidos, Japão, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, com uma incidência próxima a 31/100000 e os maiores valores foram notificados na África, com uma taxa de 220/100000 (Gráfico 1 - deste capítulo). Além dos casos novos para 1990, existiriam mais 8 milhões de pessoas que tiveram tuberculose e ainda permaneciam vivas¹⁹.

Nota: Cabe destacar que todas as estimativas da magnitude do problema mundial da tuberculose e as variações regionais são baseadas em números de registros, sujeitos aos problemas inerentes em cada região. A interpretação tem que ser cuidadosa pois dependerá do sistema de busca de casos e de registros de cada país. Segundo Enarson, 1996, “*these numbers are the best imperfect projections*”. Os registros mundiais são subnotificados e alcançam, aproximadamente, a metade do estimado pela OMS, devido a três fatores principais: falta de resposta à solicitação por 40% dos países; informação perdida e incompleta; não distinção entre casos novos e retratamento^{18,22}. Com relação ao Brasil, essa diferença pode ser explicada pela limitação da atual estrutura de saúde, considerando a oferta de serviços para diagnóstico e tratamento e o sistema de informação disponível.

2.3.2 A mortalidade mundial por tuberculose

As principais causas de morte no mundo, atualmente, no grupo etário de 15 a 44 anos são, entre os homens em, primeiro lugar os acidentes de trânsito, seguido pela tuberculose, violência e suicídio. Entre as mulheres, a tuberculose está em primeiro lugar, matando mais que suicídio, guerras e hemorragia pós-parto. Em países em desenvolvimento, a tuberculose mata mais que todas as outras doenças infecto-contagiosas juntas, incluindo a aids, como pode ser verificado nas estimativas do Banco Mundial, de 1990 a 2020 (Gráfico 4).

Gráfico 4. Casos novos, óbitos e incidência de tuberculose estimados para a década de 90. (WHO, 1994)



Apesar de ser uma doença com tratamento eficaz (97,0% de cura), a tuberculose foi responsável por 51,4% dos óbitos causados pelas doenças infecciosas ocorridos em 1990. No mesmo ano, a infecção pelo HIV foi responsável por 8,6% dos óbitos por doenças infecciosas, estimando-se que será no futuro responsável por 37,1% destes óbitos. Esses dados mostram a importância do papel da tuberculose como causa de morte entre as doenças infecciosas.

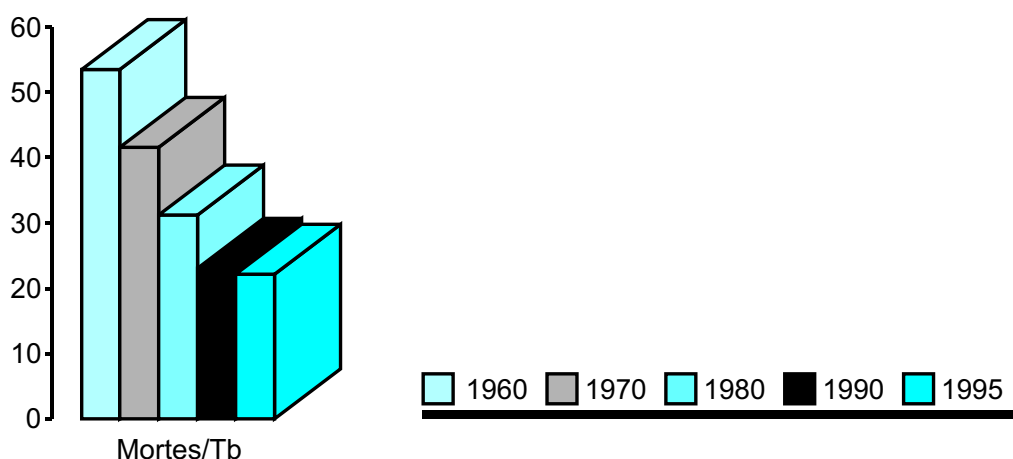
No Gráfico 4, apresenta-se a estimativa do número de casos, do coeficiente de incidência e do número de óbitos para a década de 90 e nele se pode verificar que o crescimento do problema foi da ordem de 27%.

2.4 A situação nas Américas e no Brasil

2.4.1 A mortalidade por tuberculose nas Américas

Os dados disponíveis da mortalidade por tuberculose nas Américas, de 1960 - 1995, apresentam grau importante de sub-registros dos certificados dos óbitos (Gráfico 5). A OPAS estimou de 40 a 50 mil óbitos anuais por tuberculose, tendo-se em conta que uma boa parte de doentes com tuberculose com alto risco de morrer por esta causa não são notificados e nem tratados.

Gráfico 5. Mortes por tuberculose nas Américas. 1960-95.



Segundo o Sistema de Informação Técnica da OPAS, os dados de mortalidade apresentaram grande variação no período de 1960 a 1990, que vai de menos que 1/100.000 habitantes nos Estados Unidos, Canadá e Cuba a 14,6 e 24,3/100.000 habitantes no Equador e Peru, respectivamente. Verificou-se redução de 53,5 a 22,1 (58, 6%) entre 1960 e 1995. Esta redução acelerada resultou da disponibilidade e do uso regular de tratamentos específicos na maioria dos países da região.

A Tabela 4 apresenta o número de óbitos por tuberculose nos países da América. Verifica-se que, em números absolutos, o Brasil apresenta o maior número de mortes por tuberculose, com uma taxa de mortalidade de 3,8/100.000 hab. As maiores taxas, no entanto, são verificadas no Peru, seguidas pelas do Equador. As menores taxas são verificadas nos EUA, Canadá e Cuba²⁶.

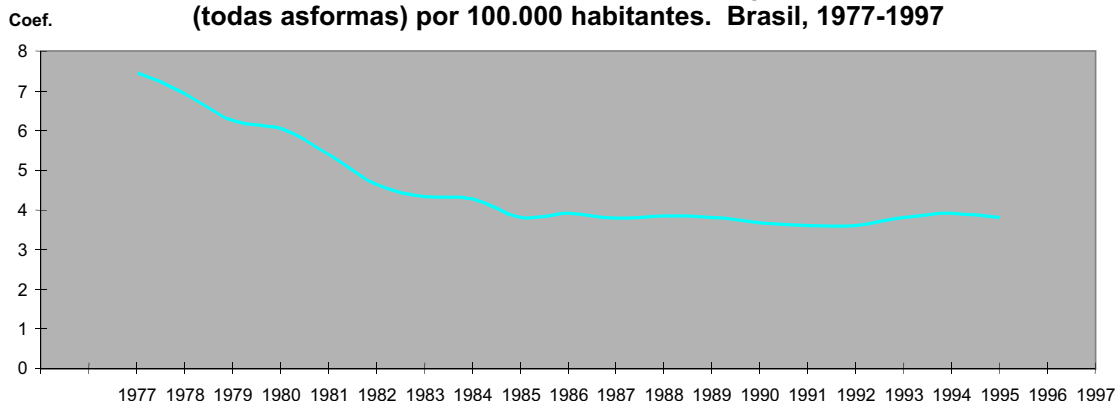
Tabela 4 - Mortalidade por tuberculose nas Américas. Taxas/100000 habitantes, 1995

País	População em milhares	Número de mortes	Taxa/100.000 habitantes	% do total de mortes de causas definidas
Argentina	34.966	1183	3,4	0,8
Bahamas	299	12	4,3	0,8
Barbados	250	2	0,8	0,1
Belize	214	6	2,8	0,7
Bolívia	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado
Brasil	157315	5978	3,8	0,8
Canadá	29250	117	0,4	0,1
Chile	13758	436	3,1	0,6
Colômbia	36628	1282	3,5	0,7
Costa Rica	3363	74	2,2	0,5
Cuba	10444	94	0,9	0,1
Equador	11470	1170	10,2	2,7
El Salvador	5941	202	3,4	1,5
Guatemala
Guíânia	823	28	3,4	0,7
Haiti
Honduras	5531	354	6,4	1,3
México	91137	4648	5,1	1,1
Nicarágua	4204	185	4,4	1,5
Panamá	2631	175	6,7	1,2
Paraguai	4653	201	4,2	1,5
Peru	23348	3478	14,8	3,7
Porto Rico
Rep. Dominicana	7700	385	5,0	2,0
EUA	267200	1336	0,5	0,1
Uruguai	3086	71	2,3	0,3
Venezuela	21181	699	3,3	0,8
Total	735.392	22116	3,11	0,6

2.4.2 A mortalidade da tuberculose no Brasil

Os últimos dados disponíveis são de 2000, quando foram notificados 5.879 óbitos por tuberculose, correspondendo a uma taxa de 3,8/100.000 habitantes. Como se verifica no (Quadro 3), o estimado, 11,0/100.000, é muito maior do que o encontrado. Essa defasagem está diretamente ligada ao sistema de notificação de óbitos, pois apenas 70% dos óbitos ocorridos no país chegam ao sistema de informação, sendo que, destes, cerca de 20 a 30% são por *causa mal definida*. De 1977 a 1987, a redução da mortalidade foi de 51,7%, representando uma redução relativa de 5,4% ao ano. Desde então, vem-se observando uma estabilização nos coeficientes (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Coeficiente de mortalidade anual por tuberculose (todas as formas) por 100.000 habitantes. Brasil, 1977-1997



Fonte: CENEPI/FUNASA

Apesar da redução da mortalidade no país, a situação ainda é preocupante, distanciando o Brasil da situação observada em Cuba, Canadá e Estados Unidos. No nosso país, em 1997, o estado com a menor taxa de mortalidade foi Santa Catarina (1,42/100.000 habitantes) enquanto o município do Rio de Janeiro apresentou a maior taxa (8,2/100.000 habitantes).

2.4.3 Incidência da tuberculose no Brasil

O total de casos notificados, em 1998, foi de 82.931, correspondendo a um coeficiente de incidência de 51,3 por 100.000 habitantes. Destes, 26,0/100.000 referem-se aos pulmonares positivos ao exame direto do escarro, 17,1/100.000 aos pulmonares sem confirmação bacteriológica e 7,3/100.000 às formas extrapulmonares (Tabela 5). A distribuição por faixas etárias evidencia concentração de casos entre os 20 e os 49 anos de idade. As taxas de incidência também foram muito maiores nos grupos acima de 20 anos, mantendo este perfil durante toda a década de 80.

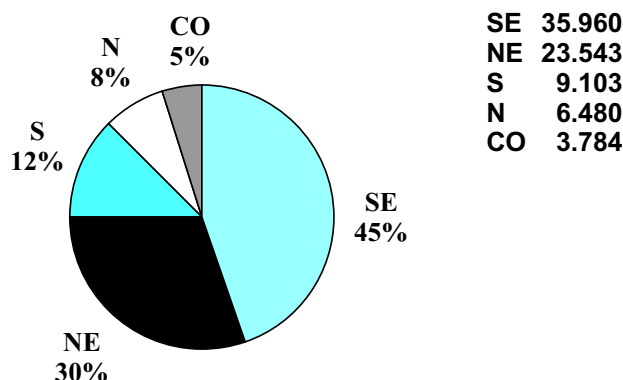
Tabela 5. Incidência da Tuberculose / 100000 habitantes. Brasil, 1999. Distribuição segundo as formas clínicas de apresentação

Formas	Número	Coeficiente
Pulmonar confirmada	41615	25,4
Pulmonar sem confirmação	25073	15,3
Extrapulmonar	12178	7,4
Total	78870	48,1

Fonte: CENEPI/FUNASA

Verificando o total de casos distribuídos por regiões demográficas, observa-se que 45,0% dos casos concentram-se na região Sudeste, principalmente nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte. A região com menor número de casos notificados é a Centro-Oeste, Gráfico 7.

Gráfico 7. Casos novos de tuberculose. Brasil, 1999



Segundo a classificação de CLANCY (**Quadro 5**), o Brasil encontrava-se em uma situação de médio risco; já a cidade o Rio de Janeiro estaria em uma situação de alto risco.

A taxa de incidência de tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica, que inclui casos com baciloscopia negativa ou não-realizada foi de 17,1/100.000 habitantes.

As formas extrapulmonares, que correspondem a cerca de 15% do total de todas as formas, as pleurais e as ganglionares periféricas são as mais freqüentes, seguidas pelas genito-urinárias, ósseas e oculares. A meningoencefalite tuberculosa representa cerca de 5% das formas extrapulmonares.

Analisando a meningoencefalite tuberculosa separadamente, esta apresentou uma redução relativa anual, no período de 1980-90, de 4,61% no grupo etário de 0-4 anos. Tal fato tem sido atribuído à proteção conferida pela vacinação BCG.

O percentual de detecção de casos, de 1982 a 1999, não foi incrementado. Essa falha traz como principais conseqüências o diagnóstico tardio, com piora do prognóstico para o doente, possibilidades de

seqüelas e maior chance de emergência de resistência bacteriana. Além disso, a permanência de doentes bacilíferos na comunidade, por um maior tempo, propicia disseminação da doença e conseqüente aumento de infectados.

No Brasil, a média de incidência da tuberculose extrapulmonar se situa ao redor 15%, sendo variável entre as diversas regiões do país, muito provavelmente devido às diferentes condições de resolatividade diagnóstica que os estados apresentam. Em São Paulo, entre as 21356 notificações de tuberculose feitas em 1999, 3472 foram de formas extrapulmonares da doença, correspondendo a 16,3% de todos os casos.

Em nenhum momento, a tendência de queda nos índices da tuberculose pulmonar é acompanhada pela curva de notificação de casos de tuberculose extrapulmonar, que apresenta uma tendência de constância. Isto acontece porque os focos extrapulmonares que se desenvolvem correspondem a um reservatório de pacientes infectados no passado. A dificuldade de crescimento dos bacilos em condições diferentes das observadas no pulmão, onde a concentração de oxigênio é muito maior do que em qualquer outro local do organismo, atrasa a possibilidade de adoecimento nestes sítios. Este fenômeno seria o responsável pelo comportamento epidemiológico da tuberculose. Provavelmente, uma diferença de algumas décadas separará, nos locais onde a curva da tuberculose pulmonar for constantemente decrescente, a tendência de queda das duas formas de apresentação da doença.

Como a disseminação bacilar é condição fundamental para o aparecimento da tuberculose, a vacinação, que tem por função impedi-la, seguramente contribuirá para a diminuição de sua incidência. Isto já se observa com relação à meningoencefalite, cujos índices tiveram redução muito importante após a instituição da vacinação BCG ao nascimento. Por outro lado, as deficiências imunológicas permitem a multiplicação de bacilos dormentes, levando a maior risco de adoecimento por tuberculose nestes pacientes, assim como acontece atualmente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).

3. História Natural da Tuberculose

O que seria a História Natural da Tuberculose?

O conceito inteiro você tomará conhecimento nesse capítulo, mas de modo resumido vejamos os termos. História, seria o movimento de algo ao longo do tempo, procurando entender porque este movimento se dá, como ocorre e em que fase se encontra atualmente. Sendo natural, seria o que ocorre em razão dos elementos comuns ao planeta, independente da inteligência do ser humano ou de outra qualquer. Sendo a tuberculose, é de uma doença que atinge os humanos e não somente a história do seu agente etiológico ou da parte da resposta biológica e social do homem a ela. Sendo uma doença, vale ressaltar que após uma rápida progressão mundial, ela começou a declinar no século XIX e XX, principalmente nos países com rápida evolução social, para, já no começo deste século, se concentrar nos países subdesenvolvidos e recrudescer no países desenvolvidos. Em síntese a História Natural da Tuberculose se compõe dos seguintes elementos:

- **o agente infeccioso**
- **o modo de transmissão do mesmo** (que já é a história do bacilo e do homem)
- **a pessoa susceptível** (quando o bacilo se encontra com um novo ser humano)
- **a evolução da relação** (em que resulta a nova interação entre as espécies)

3.1 O agente infeccioso: *Mycobacterium tuberculosis*

Identificado por Robert Koch em 1882, o *Mycobacterium tuberculosis*, é a espécie-tipo do gênero *Mycobacterium*, e se compõe de um complexo constituído das seguintes espécies: *M.tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum*. O *M. microti* também faz parte do complexo, sendo um patógeno animal.

Os estudos realizados sobre o agente da tuberculose identificam várias características e comportamentos que explicam muitas questões da história natural da doença. De modo resumido o quadro abaixo identifica as principais:

Estrutura bacilar - imóvel, não esporulado, não encapsulado
Álcool-ácido resistência - característica para identificação em Laboratório
Conteúdo lipídico em sua parede celular - formação do granuloma
Aeróbio - necessita oxigênio para crescer e multiplicar - se multiplica bem no pulmão
Parasito intracelular facultativo - sobrevive e se multiplica no interior de células fagocitárias
Podem ficar em estado de dormência por longos períodos - responsável pela reativação
Tempo de geração longo - 14 a 20 horas
Resistente a agentes químicos
Resistente à dessecação e ao ambiente escuro - podem sobreviver anos no ambiente externo
Sensível ao calor e radiação ultravioleta - sensível à luz solar

3.2 O complexo *Mycobacterium tuberculosis*

3.2.1 Classificação taxinomia

As micobactérias pertencem ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, sub-ordem *Corynebacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*. O gênero *Mycobacterium* compreende cerca de 100 espécies, a maioria saprófitas de vida livre¹.

As espécies que constituem o complexo *Mycobacterium tuberculosis* - *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium microti* - causam a tuberculose humana e animal. Dois novos táxons foram recentemente incluídos como sub-espécies dentro deste complexo: *M. tuberculosis* subsp. *canetti* isolado na África e Europa² e *M. tuberculosis* subsp. *caprae* isolada principalmente de caprinos³.

Características que permitem diferenciar os membros do complexo *M. tuberculosis* das outras micobactérias são a presença das seqüências genéticas IS6110, IS1081 e *mpb70*, a ausência de pigmentação das colônias, a ausência de crescimento na presença de 500g/ml p-nitrobenzoato (PNB), 5% cloreto de sódio, catalase termoestável e arilsulfatase e a ausência de crescimento a 45C⁴.

Outras espécies patogênicas ou potencialmente patogênicas, não pertencentes ao Complexo *M. Tuberculosis*, são isolados em uma freqüência baixa em nosso meio, entre elas o Complexo *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. kansasii* e *M. scrofulaceum*, causando principalmente doença pulmonar ou ganglionar.

3.2.2 Características bacteriológicas

As micobactérias são bacilos retos ou ligeiramente curvos, medindo 0,2 a 0,6 µm de diâmetro e 1 a 10µm de comprimento. São bactérias imóveis, não esporuladas, não capsuladas e são aeróbios estritos. Dificilmente podem ser coradas pelo método de Gram, mas são considerados como Gram positivos pelas características da sua parede celular. As bactérias do complexo *M. tuberculosis* são classificadas como micobactérias não pigmentadas de crescimento lento. Além destas características, uma peculiaridade importante é o agrupamento dos bacilos formando ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas. A observação de cordas à baciloscopia é uma indicação de que se trata de bactéria do complexo *M. tuberculosis*.

São álcool-ácido resistentes e, quando coradas a quente com fucsina fenicada de Ziehl ou a frio com auramina, retêm os corantes após lavagens com soluções de álcool e ácido (propriedade utilizada na coloração de Ziehl-Neelsen). Sua parede é constituída principalmente por ácidos micólicos, formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos. Por exemplo, soluções de hidróxido de sódio, fosfato trissódico ou cloreto de cetilpiridínio não afetam as micobactérias da mesma maneira como afetam microorganismos contaminantes e podem ser usadas em procedimentos de descontaminação de espécimes antes da realização do cultivo para diagnóstico.

Apresentam um alto conteúdo lipídico em sua parede celular, sendo este responsável por importantes efeitos biológicos como a indução da formação de granuloma. O bacilo da tuberculose é aeróbio estrito, necessitando de oxigênio para crescer e se multiplicar. Por ser capaz de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, é considerado um parasito intracelular facultativo. Seu tempo de geração é longo podendo variar de 14 a 20 horas dependendo do meio de cultura empregado para seu crescimento. É, de modo geral, resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos como o calor e a radiação ultravioleta.

Micobactérias podem entrar em um estado de dormência, no qual sobrevivem sem se dividir. Esta propriedade tem um importante significado clínico, já que a tuberculose freqüentemente representa a reativação de uma infecção antiga, sub-clínica, ocorrida vários anos antes. A dormência permite que as bactérias permaneçam em pequenos grupos populacionais, dificultando de uma maneira geral a erradicação da doença⁵.

3.2.3 O genoma do *Mycobacterium tuberculosis*

Até esta data foram sequenciados o genoma de um conjunto de cepas do bacilo da tuberculose e muitos trabalhos sobre o assunto serão publicados nos próximos tempos. A seqüência completa do genoma da cepa de referência de *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) foi publicada em 1998⁶ (<http://www.pasteur.fr/Bio/TubercuList>). O genoma completo de uma segunda cepa de *M. tuberculosis*, (CDC1551, cepa Oshkosh), isolada de um paciente nos Estados Unidos, também está sendo sequenciado⁷ (<http://www.tigr.org>).

O genoma de *M. tuberculosis* tem 4,4 Mb, é rico em elementos de inserção (IS), seqüências repetidas e famílias conservadas de multigenes. Os resultados destas pesquisas básicas formam um dos estoques de conhecimento mais promissores na atualidade, em termos de ciência aplicada. Espera-se que se revelem com nitidez, desde os mecanismos biológicos do bacilo até a orientação de medidas práticas de saúde pública, passando pelo processo de reprodução natural do agente.

Mais de 90% da capacidade codificadora potencial é utilizada e podem ser atribuídas funções prováveis ou possíveis a cerca de 70% dos genes. Grande parte da capacidade codificadora é direcionada à produção de enzimas envolvidas no metabolismo de lipídios, refletindo a dependência da micobactéria da degradação de lipídios do hospedeiro para obtenção de nutrientes e precursores de constituintes da parede micobacteriana⁶.

Tendo o genoma do BK capacidade codificadora tão ativa, os resultados destas pesquisas devem ser acompanhados de perto pelos profissionais de saúde, pois parte das ações de controle, poderão vir a ser revistas nos próximos anos. Poderão ser revelados os mecanismos de sobrevivência e da virulência das micobactérias. Em termos aplicados, poderão surgir novas vacinas com poder de proteção para doentes e infectados; novos testes de diagnóstico que diferenciem o estado de infecção da doença ativa. Novas linhas de medicamentos e assim por diante.

3.3 A fonte de infecção e a pessoa susceptível: o contágio

A fonte de infecção habitual é o indivíduo com forma pulmonar da tuberculose, eliminando bacilos para o exterior. A capacidade do bacilo se transmitir para uma outra pessoa a partir de um doente é consequência do estado bacteriológico deste:

- **doentes bacilíferos (B+)** - a baciloscopia do escarro é positiva e o doente elimina uma quantidade de bacilos superior a 5.000 por ml de escarro;
- **doentes não-bacilíferos** - a baciloscopia do escarro é negativa e a cultura pode ser positiva (C+) ou negativa (C-).

Calcula-se que, durante um ano, numa comunidade, uma fonte de infecção poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas que com ela tenham tido contato. Veja a seguir quais as principais características da pessoa doente que infecta uma outra susceptível e como deve ser esta relação:

Doente com a forma pulmonar da doença - o mais importante é o bacilífero;
Intensidade do contato - proximidade, continuidade, ambiente desfavorável;
Bacilos depositados em roupas, copos etc. não têm importância na transmissão.

3.3.1 Influência do estado bacteriológico na transmissão e no adoecimento dos contatos

Estudos de transmissão realizados na década de 60 em países de alta e baixa prevalência da doença e da infecção tuberculosa demonstraram que os doentes de tuberculose com baciloscopia positiva (B+) infectam um número maior de pessoas do que aqueles com apenas cultura positiva (C+). Nos países com alta prevalência de tuberculose, os grupos (C+) e (C-) infectam as pessoas com quem mantêm contato em proporção semelhante àquela observada na população em geral (Tabela 6).

Tabela 6 – Proporção de infectados, tuberculino positivos, segundo o estado bacteriológico do doente que deu origem à transmissão

Natureza do exame bacteriológico do doente infectante	Varição de proporções de contatos infectados em diversos estudos, em épocas diferentes e em países com distintas brevalências de tuberculose
B (+)	39 a 65,0 %
C (+)	4,7 a 26,8 %
C (-)	7,8 a 26,1 %
População geral	1 a 22,0 %

Fonte: ROUILLON, A. et al. 1977 (adaptado)

O acompanhamento dos contatos infectados demonstrou que os que foram infectados por doentes com baciloscopia positiva adoeceram mais do aqueles que foram infectados por doentes com cultura positiva ou negativa. Em um estudo realizado em contatos menores de 15 anos observou-se que 37,7% destes adoeceram por contato com doentes bacilíferos. Por outro lado, se a infecção se deu através de doentes com cultura positiva ou cultura negativa, os índices de adoecimento foram da ordem de 18,2 e 9,7%, respectivamente. (Tabela 7).

Tabela 7 – Proporção de tuberculose ativa entre os contatos infectados, de acordo com o estado bacteriológico do doente que deu origem à transmissão e a idade dos contatos

Grupo de Idade	Estado bacteriológico do doente que deu origem à transmissão		
	B (+)	C (+)	C (-)
0 - 14 anos	37,7%	18,2%	9,7%
15 - 29 anos	10,6%	1,2%	2,0%
30 e mais	4,6%	0,8%	2,0%
todas as idades	15,0%	3,3%	1,2%

Fonte: ROUILLON, A. et al. 1977 (adaptado)

3.3.2 A intensidade do contato com o doente é o principal para o contágio

A intensidade do contato é uma das condições que fazem com que a tuberculose esteja associada à população de baixa renda. Nesta camada social, famílias numerosas convivem muito proximamente em casas pequenas, mal ventiladas e úmidas.

A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente com tuberculose pulmonar, lançam no ar gotículas contaminadas de tamanhos variados. As gotículas mais pesadas se depositam rapidamente e as mais leves permanecem em suspensão no ar, ou porque são pequenas ou porque sofrem evaporação. Somente os núcleos secos das gotículas (núcleo de Wells) com diâmetros de até 5 µ e com 1 a 2 bacilos em suspensão podem atingir os bronquíolos e alvéolos e iniciarem a multiplicação. As gotículas médias são, na sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através do mecanismo mucociliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminados nas fezes. Os que se depositam nas roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e, por isto, não desempenham papel importante na transmissão.

3.4 Diagnóstico e reconhecimento da cepa de *M. tuberculosis*: epidemiologia molecular

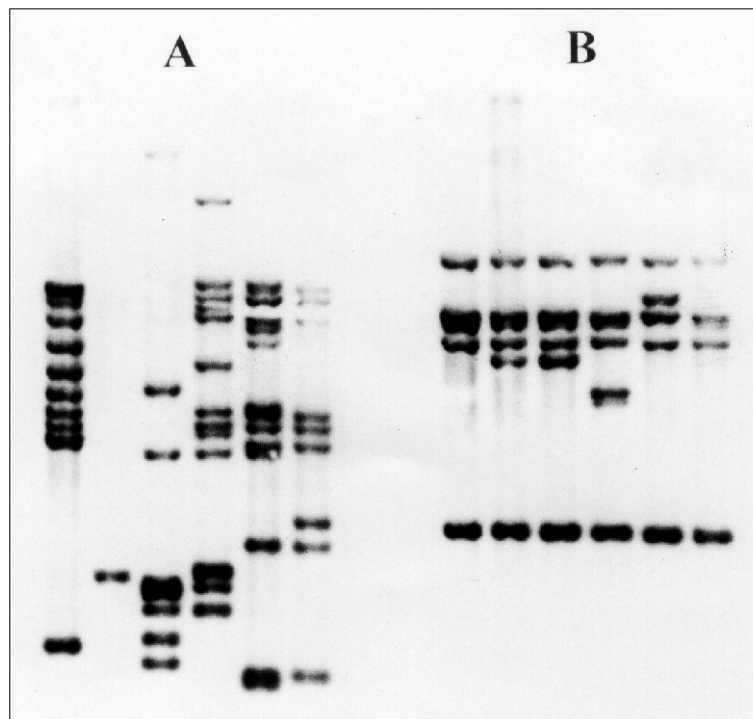
O reconhecimento de cepas individuais de *M. tuberculosis* permitiu avaliar melhor a transmissão da TB: cepas idênticas isoladas em dois ou mais indivíduos (“cluster”) sugerem transmissão recente de uma cepa; esses indivíduos tiveram contato recente ou pertencem a uma cadeia de transmissão. Embora a utilização de micobacteriófagos tenha permitido reconhecer um número limitado de “fagotipos” de *M. tuberculosis*, a definição de “cepa” somente se tornou mais confiável a partir da melhor caracterização do genoma do *M. tuberculosis*. Técnicas de tipagem molecular, utilizando marcadores genéticos tais como a

seqüência de inserção IS6110, a região contendo “direct repeats” (DR), “polymorphic GC-rich sequences” (PGRS) e “variable number tandem repeats” (VNTR) têm sido desenvolvidas. A metodologia pode ser aplicada em cultura (geralmente por “polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição”, RFLP), que é mais reprodutível e informativo, ou diretamente na amostra clínica, através de PCR, com a vantagem da maior velocidade. As técnicas de tipagem mais utilizadas são: IS6110-RFLP, DRE-PCR e *spoligotyping* (PCR).

O uso de tipagem molecular permitiu ampliar o conhecimento sobre a transmissão da tuberculose e destacou-se com as seguintes contribuições:

- definição da contribuição da transmissão recente, da re-infecção e da reativação da tuberculose em populações em ambientes fechados (hospitais, prisões), em cidades e em determinadas regiões. Principalmente a população HIV+ que é mais vulnerável à infecção pelo *M. tuberculosis* com cepas resistentes a drogas;
- identificar rotas de transmissão de cepas particulares e detecção de surtos de cepas virulentas ou resistentes a drogas, contribuindo nesta maneira na avaliação da eficiência dos Programas de Controle da Tuberculose (PCT) e na definição de novas medidas de controle;
- contribuir na definição de fatores de risco para transmissão (co-infecção com HIV, infecção com cepas MDR e uso de drogas i.v);
- provar contaminação laboratorial e diagnóstico falso positivo devido à mesma;
- melhor proteção das populações com mais baixa incidência de tuberculose através da detecção da transmissão de cepas de *M. tuberculosis* (MDR ou não) oriundas de outros lugares;
- melhor definição da contribuição do parasita e do hospedeiro durante a transmissão e a evolução da doença;
- melhor conhecimento da estrutura populacional em nível genético das cepas de *M. tuberculosis* circulantes.

Figura 2: Perfis genéticos obtidos por tipagem molecular utilizando a técnica de IS6110-RFLP a partir de culturas de *M. tuberculosis*.



Vários fatores ambientais reduzem as probabilidades das partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar dispersando as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama destruindo os bacilos.

3.5 Etiopatogenia e imunidade

Virulência bacilar - há uma variação entre as cepas da capacidade de destruição

Tamanho da dose infectante

Integridade do sistema imunológico - a cooperação entre linfócitos T e macrófagos

Imunidade natural

Imunidade adquirida

Imunossupressão: Sarampo, aids, estresse, drogas imunossupressoras, alcoolismo desnutrição

Diminuição da capacidade dos macrófagos - Mecanismo de diminuição da sua capacidade **bactericida pelo bacilo** - (receptores: de complemento, manose, e outras) e (fatores de supressão da resposta imune)

3.5.1 Introdução

A patogenia da doença revela muitos elementos que compõem o raciocínio clínico, os métodos preventivos e terapêuticos. E o elemento central é a integridade do sistema imunológico, pela cooperação entre macrófagos e linfócitos T na contenção da infecção pelo bacilo da tuberculose. Outros elementos como a virulência da cepa infectante e o tamanho da dose inalada têm, também, papel importante na patogenia. Mas a questão central continua sendo: por que a tuberculose se desenvolve no homem? A resposta seria que os mecanismos de defesa contra a micobactéria são afetados quando do desenvolvimento da tuberculose ativa, por predisposição genética do hospedeiro ou por influência de fenômenos induzidos pela própria micobactéria, que funcionariam como mecanismos de escape. Tais mecanismos têm sido estudados por várias décadas, sem que todos os elementos estejam ainda hoje claramente delineados. Algumas destas contribuições resistiram ao teste do tempo e permanecem válidas, como a contribuição de Rich na década de quarenta e as de Lurie e Dannenberg nos anos sessenta.

Rich propôs que o estabelecimento da lesão tuberculosa depende do balanço de fatores ligados ao bacilo e de fatores ligados ao hospedeiro, como se observa na fórmula abaixo:

FATORES CONDICIONANTES DA LESÃO TUBERCULOSA (FÓRMULA DE RICH)

$$L = \frac{N \cdot V \cdot Hy}{In \cdot Ia}$$

L = lesão

N = número de bacilos

V = virulência

Hy = hipersensibilidade

In = imunidade natural

Ia = imunidade adquirida

A fórmula indica que o desenvolvimento da lesão tuberculosa é diretamente proporcional ao número de bacilos, à virulência da cepa inalada e ao desenvolvimento da hipersensibilidade pelo hospedeiro, e inversamente proporcional à imunidade natural e à imunidade adquirida.

Fatores genéticos representam um papel importante conforme demonstraram Lurie & Dannenberg (1965), usando como modelo famílias de coelhos híbridos, que eram geneticamente resistentes ou suscetíveis à tuberculose. Os coelhos resistentes desenvolveram resposta imunológica celular e humoral mais rapidamente do que os suscetíveis. O desenvolvimento da resistência em coelhos mostrou que os fatores genéticos que controlam a resistência à tuberculose são múltiplos e dominantes sobre aqueles que controlam a suscetibilidade. O mesmo se verificando em outras espécies animais. Abaixo estão descritos os diferentes estágios da infecção em coelhos.

**Patogenia da Tuberculose
(Lurie & Dannenberg)**

Estágio 1 - Destruição do bacilo por macrófagos alveolares residentes maduros

Depende de:

- Capacidade inibitória do macrófago (ativação inespecífica, predisposição genética)
- Virulência do bacilo
- Carga infectante

Estágio 2 - Multiplicação logarítmica do *M. tuberculosis* dentro de macrófagos imaturos

Mecanismo:

- Monócitos/macrófagos recrutados da circulação não detêm crescimento
- Formação da lesão inicial

Estágio 3 - Número estacionário de bacilos

Mecanismo:

- Multiplicação de Mtb inibida pela resposta imunológica mediada por células
- Forma o foco tuberculoso: centro caseoso sólido impede multiplicação extracelular de Mtb
- Em torno do centro necrótico, células epitelióides inibem multiplicação e destroem Mtb
- Macrófagos imaturos ainda permitem multiplicação
- Evolução da doença depende do número de macrófagos maduros e/ou imaturos

Estágio 4 - Liquefação do cáseo e evasão do bacilo

Mecanismo:

- Multiplicação extracelular em larga escala
- Expectoração e preservação da espécie pela transmissão para outro hospedeiro
- Mecanismos de defesa incapazes de controlar a infecção

3.5.2 A imunidade natural - defesas mecânicas e naturais

Após a inalação, ocorre uma resistência inespecífica do homem contra a instalação dos bacilos, devido, inicialmente, às barreiras físicas como os pelos nasais, à angulação das vias aéreas, o turbilhonamento aéreo, a secreção traqueobrônquica e, o mais importante, o clearance mucociliar. Apesar da relativa eficiência desse sistema de defesa e dependendo do número de bacilos inalados, alguns atingem os alvéolos pulmonares e a infecção tuberculosa tem início. Na prática, a resistência natural parece estar relacionada com a maior ou menor velocidade com que o hospedeiro infectado é capaz de desenvolver sua resistência ou imunidade adquirida específica.

Imunidade adquirida

Os macrófagos pulmonares residentes são uma das primeiras células a interagir com os bacilos através da fagocitose, que caracteriza a etapa inicial da resposta imune inespecífica anti-micobacteriana. Vários mecanismos de escape foram desenvolvidos pelas micobactérias para sobreviverem no interior dessas células (veja Quadro Resumo, item 3.5.5 deste capítulo). Contudo, os mecanismos que garantem a sobrevivência dos bacilos no compartimento endossomal ou no citoplasma não impedem que parte dos macrófagos sejam ativados pelos próprios bacilos. Além da produção de interleucinas, como a IL-12, os macrófagos ativados e infectados por Mtb processam e apresentam antígenos, resultantes da degradação do bacilo ou de antígenos fagocitados (exógenos) ou liberados no citoplasma celular (endógenos). A apresentação de antígenos estabelece o início da ativação da resposta imune específica, que pode ser mediada por anticorpos ou por células. Esta última é de grande importância, uma vez que linfócitos T CD4 e T CD8 são estimulados e participam ativamente da resposta imunológica contra os bacilos infectantes.

Os linfócitos T CD4+ com atividade anti-*M. tuberculosis* são facilmente detectados em indivíduos expostos às micobactérias, pela demonstração da hipersensibilidade cutânea ao PPD *in vivo*, e pela elevada resposta linfoproliferativa aos antígenos micobacterianos *in vitro*. A resposta de células T está inversamente correlacionada com a progressão da doença, verificando-se baixa resposta linfoproliferativa e inexistência de reação cutânea ao PPD em pacientes com tuberculose pulmonar avançada. No homem, o exemplo mais claro do papel fundamental destas células é a infecção pelo HIV-1, onde existe uma diminuição dos linfócitos T

CD4+, provocando uma grande susceptibilidade à primo infecção ou à reativação de uma tuberculose prévia (Jones e cols., 1993). Estas evidências demonstram que células T CD4+ desempenham papel central na resistência contra a tuberculose humana, principalmente pela produção de IFN-.

Os linfócitos T CD8+, fazem parte igualmente dos mecanismos efetores celulares que intervêm na resposta imune à infecção por *Mtb*. Estas células produzem citocinas com perfil similar ao descrito para Th1 e funcionam como células citotóxicas efetoras, restritas às moléculas de classe I do HLA ou MHC. O principal papel atribuído a esta população é a lise das células infectadas nas lesões que ainda contêm algumas bactérias e a esterilização dos granulomas.

Tanto os linfócitos T CD4 como os T CD8 humanos apresentam dicotomia quanto à produção de citocinas, similar ao modelo murino. Assim, as citocinas produzidas por linfócitos T CD4+/CD8+ do tipo Th1/Tc1 secretam IFN-, IL-2, IL-3, e TGF-, enquanto que linfócitos T CD4+/CD8+ do tipo Th2/Tc2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e TNF- / IL-4, respectivamente. A atuação de cada um destes hormônios celulares resulta em diferentes espectros de ativação ou desativação celular. Foi demonstrado que o IFN-, único mediador da ativação de macrófagos produzido inicialmente por células NK ou células T, as quais são estimuladas por IL-12 proveniente de macrófagos infectados, é capaz de induzir atividade micobactericida em macrófagos humanos. Citocinas do tipo Th2, como a IL-10, atuam como um potente inibidor da atividade celular inflamatória, inibindo a produção de óxido nítrico, a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-), *burst* respiratório e a expressão de receptores para IL-1 e MHC de classe II. A tuberculose humana ainda está sendo alvo de estudo para a determinação do padrão de citocinas que predomina durante a evolução da doença. O balanço entre citocinas do tipo Th1/Tc1, ditas como inibitórias (IFN-, TNF-), ou do tipo Th2, ditas como aceleradoras (IL-4, IL-10), do crescimento micobacteriano pode ser importante na regulação da atividade micobactericida em macrófagos infectados por *Mtb*.

Tem sido demonstrado que IFN- é uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. A presença de linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) com fenótipo Th1 e de linfócitos T CD8+ citotóxicos produtores de IFN- promove a melhor ativação dos macrófagos e, conseqüentemente, o controle da infecção. Estudos com animais que não possuem o gene para IFN- mostram que estes, quando infectados com *M. tuberculosis* por via intravenosa ou por aerosol, apresentam destruição e necrose tecidual progressiva, não produzem intermediários reativos do nitrogênio e são incapazes de restringir o crescimento dos bacilos.

Mais recentemente, vários modelos de infecção ou de prevenção (vacinação) da tuberculose experimental foram desenvolvidos em diversos laboratórios, sendo úteis para identificar as características essenciais das células que conferem proteção contra a infecção por *M. tuberculosis*. O estudo detalhado das duas principais subpopulações de linfócitos T mostrou que existem vários fatores relacionados com a proteção contra o bacilo da tuberculose. Assim, os linfócitos T CD8+ estimulados por antígenos endógenos micobacterianos (antígenos citoplasmáticos liberados na infecção ou por vacinação com BCG ou vacina gênica) são preferencialmente do tipo citotóxicos, isto é, têm a capacidade de destruir células que contêm o bacilo da tuberculose em seu interior, permitindo a eliminação dos mesmos. Tanto os linfócitos T CD8+ como os T CD4+ secretam grande quantidade de IFN-, que ajuda a manter ativados os vários sistemas responsáveis pela eliminação dos microrganismos da célula hospedeira. A transferência de linfócitos T CD8+ de animais infectados ou vacinados para animais normais (irradiados) protege estes últimos da infecção pelos bacilos virulentos, mostrando que estas células são fundamentais para os processos de defesa.

A imunidade humoral é mediada por moléculas capazes de efetuar o reconhecimento específico e a eliminação de antígenos, podendo ser transferida a indivíduos não-imunizados por frações de sangue que não contenham células, como por exemplo o plasma ou o soro. Ao reconhecerem o bacilo da tuberculose ou os seus antígenos, os linfócitos B se transformam em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-*Mtb*. Estes anticorpos, no entanto, não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo. Embora anticorpos específicos possam desempenhar um papel na resposta dos neutrófilos à infecção por micobactéria, a participação dessas células na defesa contra a tuberculose ainda não está bem estabelecida. Conseqüentemente, a imunidade humoral parece ter pouco valor no combate a essa doença.

Uma vez que imunocomplexos são encontrados no soro de pacientes com tuberculose, vários métodos para detecção de anticorpos anti-tuberculose têm sido desenvolvidos no sentido de se tentar o diagnóstico sorológico da tuberculose. Embora testes detectando imunocomplexos compostos de IgG ou IgM ou IgA e antígenos micobacterianos já tenham sido desenvolvidos, a sorologia para TB ainda não está incorporada à prática clínica.

Nos últimos dez anos, muitos conhecimentos novos sobre os mecanismos imunológicos associados à infecção por *Mtb* permitiram que se compreendesse melhor por que algumas pessoas adoecem e a maioria nunca desenvolve a forma ativa da doença. Alguns desses novos conhecimentos estão resumidos abaixo.

3.5.3 Mecanismos de escape à proteção imunológica do hospedeiro - imunossupressão - o modelo da infecção pelo HIV

Os casos mais comuns de imunossupressão associados com a tuberculose são os indivíduos com aids, os estressados, os que fazem uso de drogas imunossupressoras, os alcoólatras e os desnutridos. O mecanismo de aparecimento da TB em um indivíduo pode se dar tanto pela reativação de uma infecção tuberculose progressiva, como de uma reinfecção ou de uma infecção recente (primária). Estudos em pessoas infectadas pelo HIV, a partir de dados epidemiológicos, clínico e laboratoriais, demonstram uma forte relação com a disfunção e a depleção dos elementos envolvidos na imunidade celular do indivíduo levando ao desenvolvimento da tuberculose primária, da disseminação hematogênica do bacilo e aumentando a possibilidade de reativação.

Foi observado que além da diminuição de linfócitos CD4 circulantes provocada pelo HIV, ocorre também uma disfunção qualitativa dessas células. Esta disfunção se evidencia, *in vivo*, pela perda de resposta do tipo hipersensibilidade retardada, que pode se manifestar mesmo com um número relativamente elevado de células CD4. Com a progressiva depleção e disfunção desses linfócitos CD4 e conseqüente deterioração da imunidade celular do indivíduo, infecções oportunistas, que seriam normalmente controladas por um mecanismo de defesa intacto, tornam-se freqüentes. Tal é o caso da tuberculose, cujo mecanismo de defesa se baseia justamente na imunidade celular.

A coexistência, portanto, de uma infecção pelo HIV constitui-se no mais potente ativador da tuberculose até hoje conhecido. Por outro lado, a tuberculose também influi no curso da infecção pelo HIV através da ativação de macrófagos e de células T infectadas pelo vírus, levando a um desenvolvimento mais precoce da aids.

3.5.4 Adaptação do bacilo ao homem - seus mecanismos

Um dos grandes problemas da tuberculose correlaciona-se com o alto grau de adaptação dos bacilos ao homem. Os principais eventos são descritos a seguir.

Latência no granuloma

Dentro dos macrófagos, células com alto potencial microbicida, os bacilos têm a habilidade de desativar os sistemas de defesa dessas células e conseguem sobreviver e se multiplicar no seu interior. O sistema de defesa imunitário do homem toma conhecimento da presença dos bacilos e estabelece uma resposta contra os mesmos, caracterizada por uma reação inflamatória crônica denominada granuloma, que tem a finalidade de circunscrever e delimitar a infecção. Nestas condições, os bacilos podem sobreviver por anos em estado de latência ou dormência e o indivíduo infectado pode não manifestar a doença.

Sobrevivência no interior de macrófagos

Na infecção inicial os bacilos sofrem a ação dos macrófagos alveolares que os fagocitam. Apesar do macrófago ser uma célula com alta capacidade bactericida, o bacilo da tuberculose desenvolveu meios apropriados para sobreviver a esse sistema de defesa do hospedeiro. Assim, durante a evolução, foram desenvolvidos sistemas que facilitam a fagocitose de Mtb pelos macrófagos, utilizando receptores de complemento CR1, CR2 e CR3, bem como receptores de manose, e outras moléculas receptoras de superfície celular como fibronectina. A interação entre os receptores de manose na célula fagocitária e o bacilo é feita por uma glicoproteína de superfície da micobactéria chamada lipoarabinomanana (LAM). A LAM inibe a ação de compostos intermediários de formas reativas do oxigênio e diminui a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, as micobactérias podem induzir a liberação de fatores supressores da resposta imune pelos macrófagos, como o TGF- β e a IL-10. Nos macrófagos infectados, sob condições variadas de estresse, também são produzidas altas concentrações da proteína hsp65 pelos bacilos, que podem induzir: a liberação de TNF- α e de TGF- β , o aumento da transcrição de RNAm para IL-1, IL-10 e TNF- α , e a diminuição da transcrição de RNAm para a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Esse mecanismo de entrada de Mtb nos macrófagos permite uma desativação inicial do sistema microbicida dessas células, principalmente a diminuição de radicais tóxicos do oxigênio, dando um tempo suficiente para os bacilos se adaptarem no interior celular e comecem a se multiplicar.

Embora a fagocitose aconteça sem maiores problemas e parte dos bacilos sejam destruídos, um maior contingente permanece vivo e se multiplica dentro dos fagossomas do macrófago, no seu citoplasma ou, eventualmente, livres na cavidade alveolar. Por razões ainda não totalmente esclarecidas, os lisossomas do

macrófago, que contém enzimas capazes de destruir o bacilo, não conseguem se fundir com os fagossomas onde eles estão contidos. Uma primeira tentativa de combater a micobactéria pelo macrófago se faz com a produção de ácidos praticamente inócuos para um bacilo ácido-álcool resistente. A multiplicação bacilar provoca a morte do macrófago com liberação de lisossomas e destruição tecidual. Forma-se, então, uma reação inflamatória inespecífica, com acúmulo de neutrófilos na região do parênquima pulmonar em que os bacilos se instalaram.

Outros sistemas da imunidade inata também são ativados nessa fase, como o sistema complemento, que libera substâncias quimiotáticas para neutrófilos e monócitos. Além disso, a presença de Mtb no interior de fagócitos estimula a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- que também são responsáveis pelo recrutamento celular para o foco inflamatório. Outra citocina também liberada dos macrófagos logo após a fagocitose dos bacilos, a IL-12, atua em conjunto com o TNF-, induzindo as células Natural Killer (NK) a secretarem IFN- nos períodos ainda iniciais da infecção. O IFN- é o principal responsável pela ativação dos macrófagos recém migrados da corrente sanguínea, e, conseqüentemente, pelo controle dos processos iniciais da infecção. A ativação dos mecanismos da imunidade inata leva a um intenso recrutamento de células para o foco inflamatório, que, uma vez organizado em granuloma, constitui a lesão inicial da infecção micobacteriana, que resulta, em última análise, em um equilíbrio dos mecanismos de defesa do hospedeiro frente a presença e tentativa de multiplicação dos bacilos.

Como observado acima, diversos componentes celulares participam da defesa inespecífica, como macrófagos residentes, neutrófilos, eosinófilos e células NK. Existem evidências preliminares de que a defesa dita inespecífica pode desempenhar um papel maior na proteção contra a tuberculose do que se imaginava anteriormente, mas muitos estudos ainda terão que ser feitos para estabelecer o real papel de cada um desses mecanismos na defesa anti-tuberculose.

3.5.5 Resumo sobre o papel dos linfócitos no controle da tuberculose

1. Papel dos linfócitos-T CD4+

- Regulação da resposta imunológica ao Mtb
- Secreção de citocinas reguladoras da função macrofágica
- Ação efetora através de citotoxicidade contra macrófagos infectados

2. Papel dos linfócitos-T CD8+

- Controle da infecção por Mtb
- Ação efetora citotóxica: destroem as células que albergam o bacilo, secretam grânulos enzimáticos que ajudam na eliminação dos mesmos.
- Secretam citocinas reguladoras da função macrofágica, como a IL-12 e o IFN-g, que ajudam a manter ativados os sistemas microbicidas dos macrófagos.

3. Papel dos linfócitos T gama-delta

- Ativados pelos antígenos solúveis do bacilo vivo
- Têm papel importante nas fases iniciais da infecção
- Função citotóxica

4. Papel dos macrófagos

- Principal célula efetora contra Mtb, juntamente com os linfócitos T
- Ação reguladora através da secreção de citocinas

5. Papel das citocinas ativadoras ou inibitórias da função microbicida dos macrófagos

3.6 O processo de infecção e adoecimento em tuberculose

3.6.1 Primoinfecção tuberculosa

Se conseguir ultrapassar os mecanismos de defesa descritos acima e alcançar os alvéolos pulmonares, o bacilo da tuberculose ocasiona uma rápida resposta inflamatória, envolvendo macrófagos alveolares residentes e neutrófilos rapidamente mobilizados, que resulta em uma rápida depuração dos bacilos, sem lesão visível ao radiograma torácico. Pode ocorrer, no entanto, uma falha neste mecanismo inespecífico de depuração, resultando em progressão da inflamação e broncopneumonia inespecífica. Com isso, o bacilo começa a se dividir e a aumentar em número no foco de inoculação, principalmente porque, nos primeiros quinze a vinte dias de infecção, o organismo ainda não desenvolveu uma resposta imunológica específica que possa bloquear o processo de multiplicação celular. Ao fim de 15 dias de replicação, o número de bacilos no foco de inoculação pode atingir 10^5 , e resultar em disseminação tanto por via linfática, para os gânglios linfáticos de drenagem, como por via hematogênica, para órgãos extra-torácicos.

Este foco pulmonar, em geral único e periférico e de consistência amolecida, é pequeno e arredondado, tem de 1 a 2 mm, é chamado de foco de Ghon. O período de tempo para o seu desenvolvimento é de cerca de três a quatro semanas. O momento do surgimento do tubérculo corresponde ao desenvolvimento da imunidade celular e é associado à viragem do teste tuberculínico, encerrando o período pré-alérgico. Portanto, o período que vai desde a penetração do bacilo no organismo até o aparecimento da reação ao teste tuberculínico é clinicamente chamado de período pré-alérgico. Simultaneamente, a partir do foco pulmonar, há uma disseminação linfática até o gânglio satélite (foco ganglionar), de onde haverá uma disseminação hematogênica para todo o organismo. Este complexo composto de um foco pulmonar, linfangite e um foco ganglionar é chamado de complexo primário ou complexo de Ranke. No momento da disseminação hematogênica, o organismo, já com a imunidade adquirida desenvolvida, impede o estabelecimento de tuberculose doença em 95% dos casos, encerrando então a primoinfecção.

O encapsulamento do bacilo resulta na formação de uma lesão chamada de granuloma, que não é exclusivo da tuberculose, mas apresenta algumas características morfológicas que, freqüentemente auxiliam no estabelecimento do diagnóstico histológico da condição. O granuloma é um aglomerado celular não vascularizado, constituído histologicamente por células epitelióides, células gigantes multinucleadas ou de Langhans, que se apresenta com forma oval ou arredondada e numerosos núcleos periféricos dispostos em ferradura. Numerosos linfócitos se localizam entre estas subpopulações de macrófagos. Uma das características do granuloma tuberculoso é a necrose caseosa, rica em lipídios degradados da parede celular das micobactérias.

3.6.2 Tuberculose primária

Em cerca de 95% das lesões pulmonares iniciais, os focos de Ghon evoluem para fibrose e/ou calcificação, que poderão ser percebidas em radiogramas. Em 5% dos casos, entretanto, a primoinfecção não é contida, seja pela deficiência no desenvolvimento da imunidade celular, seja pela carga infectante ou pela virulência da cepa aspirada. Há uma liquefação do caseo e o desenvolvimento de doença ainda nesta fase primária da infecção.

Conceitualmente a tuberculose resultante da progressão do complexo pulmonar primário que se desenvolve nos primeiros cinco anos após a primoinfecção é chamada de tuberculose primária. As formas de tuberculose primária contemporâneas ao complexo primário podem ser apenas ganglionares, ou envolverem gânglios e pulmão, nesse caso apresentando-se como formas pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias ou atelectásicas (epituberculose). Uma das formas mais graves de tuberculose primária é a **forma miliar**, resultante da difusão de lesões granulomatosas muito pequenas que atingem não apenas os pulmões, mas muitos órgãos.

Clinicamente a tuberculose primária pode se apresentar de forma aguda e grave (menos comum) ou de forma mais insidiosa e lenta (mais comum). Na forma insidiosa o paciente, comumente uma criança, apresenta-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e exame físico inexpressivo. As manifestações de hipersensibilidade extrapulmonar não são comuns, porém, quando ocorrem, são bem características da tuberculose primária (eritema nodoso, conjuntivite flictenular, artralgia de Poncet). O exame radiológico varia de acordo com o local para o qual o bacilo foi drenado.

3.6.3 Tuberculose pós-primária ou do adulto

É a forma de tuberculose que ocorre em geral tardiamente, anos após o estabelecimento da lesão primária. O indivíduo já apresenta memória imunológica para os antígenos de Mtb e, em geral, desenvolve lesão mais circunscrita, de evolução mais arrastada que as formas primárias e com maior reação inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose. A origem pode ser tanto endógena, por reativação de um foco quiescente (com bacilos que se encontravam em inatividade metabólica: reativação endógena), quanto exógena, a partir de uma nova contaminação, em geral por cepas mais virulentas e que resistem à forte resposta imunológica desencadeada pelo hospedeiro (reativação exógena).

É mais comum nos ápices pulmonares, devido ao maior aporte de oxigênio, necessário ao desenvolvimento do bacilo. A reativação do foco se dá com formação de granulomas, poucos macrófagos, poucas hemácias e rica em fibrina. Evolui para necrose de caseificação e progride para doença. Ocorre drenagem do caseo para um brônquio, que pode levar à disseminação broncogênica para todo o pulmão. Normalmente, a drenagem dá lugar a uma cavidade pulmonar, chamada caverna tuberculosa.

A cavitação pode evoluir para cura ou para complicações. A cura pode ser aberta ou fechada. Uma das complicações da cavitação é a dilatação aneurismática dos ramos da artéria brônquica (aneurismas de Rasmussen), que antes dos antimicrobianos ocorria em até 4% dos casos e que pode resultar em fortes hemoptises, com risco de vida. Mesmo que ocorra a cura bacteriológica após o estabelecimento destas cavernas, é importante ressaltar que poderão ocorrer seqüelas, às vezes grosseiras e com conseqüências importantes para a qualidade de vida do paciente.

Algumas complicações do processo destrutivo parenquimatoso ocasionado pelo desenvolvimento da forma pós-primária são: cavidade saneada aberta, cavidade fechada sem brônquio de drenagem, bronquiectasias, destruições pulmonares, desvios de órgãos do mediastino, escoliose, alterações funcionais pulmonares graves, geralmente de natureza mista, micetoma intracavitário e bronquiectasia. A hemoptise é freqüente em pacientes com tais seqüelas, podendo ser necessário tratamento corretivo cirúrgico, em geral de prognóstico reservado. A importância do diagnóstico precoce e da aderência ao tratamento coibem, assim, o desenvolvimento das seqüelas graves.

3.6.4 Vias de disseminação

São quatro as vias pelas quais os sítios extrapulmonares podem ser acometidos na tuberculose:

via linfohematogênica - responsável pela maioria das formas extrapulmonares da doença, uma vez que é o caminho natural do bacilo após sua entrada no organismo: tuberculose ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica, ganglionar intra-abdominal e genital feminina;

via hematogênica - quando há ruptura da lesão diretamente no vaso, podendo ocasionar formas disseminadas agudas da doença;

por contigüidade - responsável pelas formas pleural a partir do pulmão; pericárdica a partir de gânglios mediastinais; peritoneal a partir de gânglios mesentéricos, alças intestinais ou trompas (por ruptura de pequenos divertículos) e algumas formas de tuberculose cutânea peri-orifical e a partir, por exemplo, de focos ósseos;

intra-canalicular - comprometimento de vias aéreas altas a partir do pulmão; trato urinário inferior e sistema genital masculino a partir do rim; endométrio e peritônio a partir das trompas (por saída do material caseoso pelos óstios uterino e abdominal).

Bibliografia

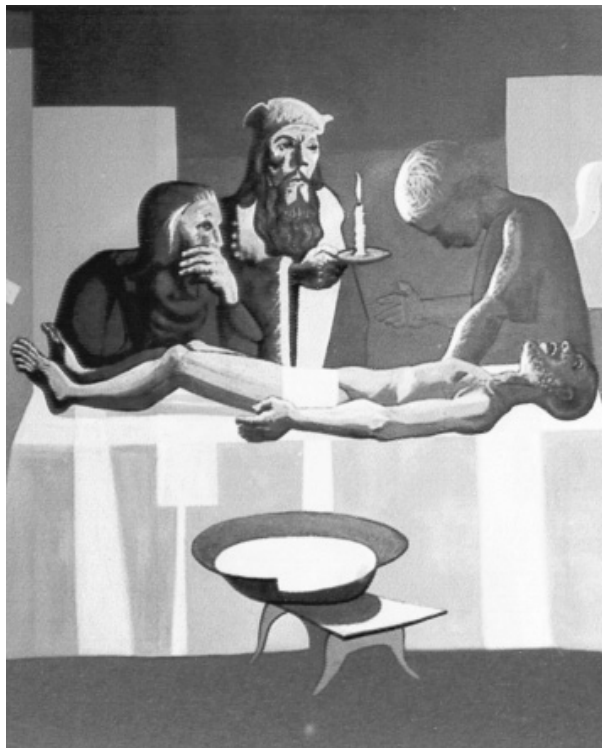
1. Aranaz A, Liébana E, Gómez-Mamapaso E, Galán JC, Cousins D, Ortega A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* subsp. nov.: a taxonomic study of a new member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from goats in Spain. Int J Syst Bacteriol 1999; 49(Pt3):1263-73.
2. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with HIV infection. N Eng J Med 1991; 324:1644-50.
3. Braga JU, Barreto AM, W, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose. Relatório final. Rio de Janeiro: CRPHF/FUNASA; 1999.
4. Cole ST, Brosch R, Garnier PT, Churcher C, Harris D, Gordon SV, et al. Deciphering the biology of

- Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature 1998; 393:537-44.
5. Colston MJ, Cox RA. Mycobacterial growth and dormancy. In: Mycobacteria: molecular biology and virulence. 1^a ed. London: Blackwell Science 1999. p.198-219.
 6. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull WHO 1994; 72: 213-20.
 7. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999; 282(7): 677-86.
 8. Enarson DA, Murray JF. Global epidemiology of tuberculosis. In: Tuberculosis. USA: Little Brown ; 1996. p. 58.
 9. Euzéby JP. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet (last updated: January 2000, URL: <http://www-sv.cict.fr/bacterio/>). Int J Syst Bacteriol 1997; 47:590-2.
 10. Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. Am J Hyg 1939; 30: 91-96.
 11. Gong JH, Zhang M, Modlin RL, Linsley PS, Iver D, Lin Y, Barnes PF. Interleukin-10 downregulates Mycobacterium tuberculosis-induced Th1 responses and CTLA-4 expression. Infect Immun 1996; 64:913-18.
 12. Ho JL, Riley LW. Defence against tuberculosis. In: Crystal RG, West JB, Weibel E, Barnes PJ, eds. The lung: scientific foundations, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.2381-94.
 13. Kubica GP, Wayne LG. The Mycobacteria: a sourcebook. 1^a ed. USA : Marcel Dekker ; 1984. p.25-65.
 14. Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VL, Lima VM, Faccioli LH, Stavropoulos E, Colston MJ, Hewinson RG, Moelling K, Silva CL. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination [letter]. Nature 1999 July 15; 400(6741):269-71.
 15. Lurie MB, Dannenberg AM Jr. Macrophage function in infectious disease with inbred rabbit. Bacteriol Rev 1965; 29: 466-7.
 16. MacMicking JD, North RJ, La Course R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:5243-48.
 17. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Manual de bacteriologia da tuberculose. 2^a ed. Rio de Janeiro: 1994.
 18. Murray CJL. Investigación económica, social, y operacional sobre la tuberculosis: estudios recientes y algunas cuestiones prioritarias. Bol Unión Int Tuberc Enf Resp 1991; 66:163-71.
 19. Murray PJ, Young RA. Increased antimycobacterial immunity in interleukin-10 deficient mice. Infect Immun 1999; 67:3087-95.
 20. Naraim JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. Tuber Lung Dis 1992; 73:311-21.
 21. Natal S. Fatores de predição para a resistência aos tuberculostáticos. (Tese de doutorado) Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ; 2000.p.95-116.
 22. Nicholson S, Bonecini Almeida MG, Lapa e Silva JR, Nathan C, Xie QW, Mumford R, Weidner JR, Geng J, Boechat N, Linhares C, Rom W, Ho JL. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. J Exp Med 1996; 183:2293-2302.
 23. OPAS. El control de la tuberculosis em las Américas. (<http://www.paho.org/spanish/hct/hct-tuberculosis.htm>)
 24. OPS/OMS/HCP/TUB. Tuberculosis. Bol Prog Reg Tub 1999; 1(2): 1-6.
 25. Orme IM, Andersen P, Boom P. T cell response to Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis 1993; 167:1481-97.
 26. Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol 1993; 151: 518-25.
 27. Raviglione MC, Sudre P, Esteves K. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 273:220-26.
 28. Reichman LB. How to ensure the continued resurgence of tuberculosis. Lancet 1996; 347:175-77.
 29. Rich A. The pathogenesis of tuberculosis. Philadelphia: Ch Thomas; 1944.

30. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R, Waaler H, Metodos de control de la tuberculosis. Washington: OPS/OMS; 1977. 81p. (Publ Cient, 346).
31. Silva CL, Bonato VL, Lima KM, Coelho-Castelo AA, Faccioli LH, Sartori A, De Souza AO, Leao SC. Cytotoxic T cells and mycobacteria. FEMS [letter]. Microbiol 2001;197:11-8.
32. Silva CL, Bonato VL, Lima VM, Faccioli LH, Leao SC. Characterization of the memory/activated T cells that mediate the long-lived host response against tuberculosis after bacillus Calmette-Guerin or DNA vaccination. Immunology 1999;97:573-81.
33. Silva CL, Lowrie DB. Identification and characterization of murine cytotoxic T cells that kill Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 2000;68:3269-74.
34. Silva CL, Lowrie DB. Identification and characterization of murine cytotoxic T cells that kill Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 2000;68:3269-74.
35. Springett VH. Na interpretation of statistical trends in tuberculosis. Lancet 1952;262: 521-25.
36. Sudre P, Ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. Bull WHO 1992; 70(2):149-59.
37. Valway SE, Sanchez MP, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. N Engl J Med 1998; 338:633-9.
38. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Haas Petra EW, Hermans PWM, Koedam MA, Terrema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. Int J Syst Bacteriol 1997; 47(4):1236-45.
39. World Health Organization. Predicts increase in tuberculosis deaths. Geneva: WHO; 1994. (WHO/TB ;18)
40. World Health Organization. Programa de lucha contra la tuberculose sobre os progressos realizados y su evaluation. Geniebra: WHO; 1990. (WHO/TB; 87/4).
41. World Health Organization. Study group tuberculosis control. Geneva: WHO; 1982. (WHO TB ; 671)
42. World Health Organization. Tuberculosis and Aids. Bull IUATLD 1989; 64:8-11.

Capítulo 3

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE



*“Febre, hemoptise, dispnéia e suores noturnos.
A vida inteira que podia ter sido e não foi...
Tosse, tosse, tosse.”*

Trecho da composição de Manoel Bandeira.

CAPÍTULO 3 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

Principais conceitos a serem trabalhados:

- Evidências importantes a considerar no diagnóstico da tuberculose: síndrome infecciosa de curso crônico, que acomete com mais frequência os pulmões, se acompanha de tosse e expectoração de 3 semanas ou mais, com febre baixa e emagrecimento. A tuberculose é comum na faixa etária de 15 aos 50 anos, também em pessoas recém tratadas para tuberculose ou que tiveram a doença nos últimos anos, indivíduos que tenham contato com doentes de tuberculose, idosos, diabéticos e pessoas infectadas pelo vírus HIV.
- A baciloscopia pelo método de Ziehl-Neelsen é um exame simples, rápido, econômico e o mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar. A cultura apesar de ser o método mais específico e sensível para detectar o bacilo da tuberculose, está indicado nos casos com baciloscopia negativa, na tuberculose extrapulmonar e no diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias. O testes de sensibilidade estão indicados na falência de tratamento, retratamento, pacientes suspeitos de resistência primária e contato de paciente resistentes.
- A radiografia do tórax é essencial no diagnóstico da tuberculose da criança. A tuberculose de reinfeção ou pós-primária é praticamente exclusiva do adulto, tendo uma localização preferencial pelos segmentos dorsais dos lobos superiores e pelos segmentos apicais dos lobos inferiores. As lesões iniciais se caracterizam por pequenas opacidades nodulares que não ultrapassam o espaço intercostal ou a região apical. As lesões cavitárias são mais graves e avançadas, podendo se associar com a disseminação canalicular e provocar hemoptises. A tomografia computadorizada está indicada nas formas atípicas como as formas miliares, pseudotumorais e alterações que envolvem os segmentos anteriores.
- A prova tuberculínica tem mais valor em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há longa data. Hiporreatividade à prova tuberculínica, mesmo em pessoas infectadas, pode ocorrer em pessoas com certas doenças como neoplasias, sarcoidose, viroses, amiloidose, hipotireoidismo, aids, hanseníase virchowiana; em pessoas com desnutrição, em uso de corticosteróides, citostáticos e vacinas virais, de contraceptivos orais etc.
- Os exames histopatológicos são indicados principalmente nas formas extrapulmonares.
- Novos métodos se desenvolvem no sentido de identificar a presença e ação do agente etiológico, que são: a presença do *M. tuberculosis* vivo ou morto; componentes do bacilo e a resposta do hospedeiro contra a infecção.
- Em crianças as formas primárias são as mais importantes e as formas extrapulmonares mais comuns são: a ganglionar periférica, a meningoencefalite tuberculosa, a forma osteoarticular e do aparelho digestivo.
- Em adultos as formas mais comuns são as pulmonares, seguida da tuberculose pleural por contiguidade e o sistema linfático, caminho natural do bacilo em sua disseminação. Os principais sítios de implantação extrapulmonar são aqueles com maior suprimento sanguíneo e, portanto, de oxigênio: córtex renal, córtex cerebral, extremidades de crescimento dos ossos longos, vértebras e adrenais.
- Quando a tuberculose aparece precocemente no curso da infecção por HIV, apresenta as formas clássicas, com predomínio da forma pulmonar isolada, mas quando a imunodepressão é mais avançada, aparecem formas disseminadas e extrapulmonares. Os sinais e sintomas nas formas mais avançadas se confundem com outras formas oportunistas de infecção, inclusive é comum o aparecimento de infiltrados intersticiais à radiografia do tórax (indistinguíveis da pneumonia por *P. carinii*), infiltrados em localizações incomuns e as adenomegalias mediastinais.

Vertical line on the left side of the page.

O diagnóstico da tuberculose segue o caminho da estrutura da anamnese e do exame físico e, quando conduzido com precisão, resulta no seu esclarecimento. Deve-se buscar dados e informações, formular suas hipóteses e testá-las, através dos exames complementares. No campo da vida de relação e do histórico pessoal do paciente, buscar *informações sociais, doenças anteriores, história familiar* e história de *contato com pacientes portadores de tuberculose*. O *quadro clínico* o conduzirá para a formulação das hipóteses. O médico deve ter domínio sobre o significado dos principais resultados dos *exames complementares* e ter a capacidade de analisar o conjunto das informações.

Neste capítulo serão discutidos os parâmetros clínicos e sociais da tuberculose, e os principais métodos de exames complementares. Ao final, apresenta-se uma síntese das informações apresentadas.

1. Sinais e Sintomas

Os profissionais de saúde são treinados para identificar as evidências de sinais e sintomas clínicos e analisar seus comportamentos ao longo do tempo. A partir das evidências, organiza-se a investigação para chegar a conclusões válidas. No caso da tuberculose, as evidências orientam-se por algumas questões precisas (Quadro 1).

Quadro 1 - Evidências importantes a considerar no diagnóstico da tuberculose.

1. A tuberculose se manifesta por uma síndrome infecciosa de curso crônico, com febre baixa.
2. É uma doença que consome, debilitando e emagrecendo as pessoas.
3. A mais freqüente localização é pulmonar e a tosse com expectoração por mais de 3 semanas é um sintoma importante, que pode evoluir para escarros sangüíneos e hemoptise.
4. Nas formas extrapulmonares, o quadro clínico varia conforme a localização e a gravidade do caso.
5. A forma extrapulmonar mais prevalente, a pleural, pode se apresentar com quadro agudo de dor torácica e febre, que freqüentemente é confundido com quadro pneumônico.
6. As formas primárias atingem as crianças, sendo uma doença muito comum na faixa de 15 aos 50 anos.
7. Pessoas recém tratadas para tuberculose ou que tiveram a doença nos últimos dois anos.
8. Idosos, diabéticos e pessoas infectadas pelo vírus HIV têm maior probabilidade de adoecer por tuberculose. (Afirmção válida para regiões com alta prevalência de tuberculose).

2. Probabilidade Social

A tuberculose é uma doença com fortes componentes sociais e econômicos. Pessoas com baixa renda, vivendo em comunidades urbanas densas, com precárias condições de habitação e famílias numerosas, têm probabilidade maior de se infectar, adoecer e morrer por tuberculose. Igualmente com alta probabilidade são as instituições fechadas como presídios, casas de correção de menores, abrigos de idosos, abrigos sociais, creches e escolas, entre outras.

Na primeira circunstância a presença de uma pessoa com tuberculose pulmonar contemporânea à história clínica do paciente, que tenha tido contato com ele, que seja moradora no mesmo domicílio ou vizinha, se compõe numa forte evidência. Por outro lado, o dado de contágio tem menor valor se anterior a um ano, mesmo que seja este um contato próximo e prolongado. Na segunda circunstância, qualquer pessoa doente com tuberculose no interior da instituição, mesmo quando são apenas funcionários e realizam serviços contínuos para aquela comunidade fechada, aumenta muito a probabilidade de tuberculose no paciente em exame.

É papel de todo profissional de saúde, não apenas pensar e raciocinar com a possibilidade de um determinada demanda a seu consultório ser uma pessoa com tuberculose, como agir de modo ativo para buscar pessoas doentes em várias circunstâncias de maior probabilidade. Quais são estas?

2.1 Busca na comunidade

Deve-se fazer a busca de casos em todas as pessoas que apresentem tosse e expectoração por três semanas ou mais, através do exame bacteriológico. Quando a baciloscopia direta for persistentemente negativa, deve-se realizar exame radiológico do tórax. Esta atividade deve integrar o trabalho do agente que faz visita domiciliar sistemática, sobretudo nas comunidades em que esteja organizada a atenção primária de saúde.

Atenção especial deve ser dada a populações de maior risco de adoecimento, representadas, sobretudo, por residentes em comunidade fechadas, como presídios, manicômios, abrigos e asilos, onde se justifica a busca ativa periódica de casos. Alcoólatras, usuários de drogas, mendigos, trabalhadores de saúde e outros em situações em que haja contato próximo com bacilíferos, são também prioritários para essa ação. Também incluem-se nessa categoria os imunodeprimidos por uso de medicamentos ou por serem portadores de doenças imunossupressoras.

Na infecção pelo HIV principalmente na fase avançada da imunossupressão (nível sérico de CD4 inferior a 200 cels/mm³ ou linfócitos em quantidade inferior a 1000 cels/mm³), deve-se suspeitar de tuberculose na presença de qualquer sintoma respiratório e/ou de quadros de febre de origem indeterminada. A justificativa para essa conduta deve-se à alta frequência de manifestações atípicas de tuberculose e à ocorrência de outras doenças respiratórias causadas por agentes oportunistas.

2.2 Busca na demanda

A prática mais adequada neste tipo de busca consiste em interrogar, de forma sistemática (Quadro 1), todas as pessoas que consultam os serviços de saúde por qualquer motivo, a respeito de tosse e expectoração que se prolonguem por quatro semanas ou mais e submeter a exame bacteriológico as que apresentam os sintomas pesquisados. No grupo de sintomáticos respiratórios, o exame radiológico do tórax será realizado quando a baciloscopia direta do escarro for persistentemente negativa.

Quadro 2. Busca de casos de tuberculose e exames a serem realizados

Quem buscar?	Exames
Contatos de doentes com tuberculose Pessoa soro-reativa para HIV Indivíduos com tosse e expectoração por três semanas ou mais Pessoas que vivem em instituições fechadas Trabalhador de saúde	Baciloscopia Teste tuberculínico Radiografia do tórax

2.3 Busca entre contatos

Este grupo compreende todas as pessoas, parentes ou não, que coabitam com um paciente com tuberculose. Os comunicantes de doentes bacilíferos têm maior risco de adoecer de tuberculose e, por esta razão, são prioritários para a ação de busca de casos, segundo as seguintes normas:

- Baciloscopia do escarro.
- Prova tuberculínica nos contatos.
- Exame radiológico.

A busca de casos através do exame radiológico indiscriminado tem sido o método de menor rendimento, com maiores custos e alto risco potencial para a população, por submetê-la a radiações ionizantes em intervalos curtos, não sendo mais recomendada para este fim.

A organização do sistema de busca de casos na unidade de saúde compreende os seguinte elementos:

- o envolvimento de toda a equipe de saúde (médicos, enfermeiros, demais profissionais de nível superior e auxiliares) na pesquisa dos sintomáticos respiratórios entre a população que demanda a unidade de saúde por qualquer motivo;
- um sistema de registro dos sintomáticos respiratórios para uma avaliação do parâmetro na demanda;
- a participação do laboratório com pessoal treinado nas técnicas de baciloscopia e no registro dos sintomáticos respiratórios realmente examinados;
- uma unidade de referência para encaminhamento dos casos que requeiram maior capacidade resolutive.

Uma vez selecionado o indivíduo sintomático respiratório na demanda da unidade de saúde, resta, agora, a escolha dos exames complementares necessários (Quadro 3). Para isso, serão discutidos a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo dos principais métodos utilizados no diagnóstico da tuberculose.

Quadro 3. Conduta com as pessoas, contatos de tuberculose, segundo os resultados de exames

Resultado dos exames	Conduta
1. Rx tórax sem alteração PPD não reator Sem escarro e/ou BAAR negativo	Aplicar vacina BCG-ID em menor de 15 anos não vacinado Risco de TB* - aplicar vacina BCG-ID Orientar sobre aparecimento de SR
2. Rx tórax sem alteração PPD reator Sem escarro e/ou BAAR negativo	Quimioprofilaxia: Menor 15 anos não vacinado com BCG-ID Pessoa HIV positiva*** Grupo de risco para Tb****
3. Rx tórax com alteração PPD reator Sem escarro e/ou BAAR negativo	Contato de Tb: Diagnóstico de probabilidade: Quimioterapia Não contato de TB****: Esclarecer diagnóstico
4. Rx tórax com alteração PPD não reator Sem escarro e/ou BAAR negativo	Esclarecer o diagnóstico
5. Rx tórax com alteração PPD reator ou não reator BAAR positivo	Quimioterapia

Natal, S

*Risco de Tb: trabalhador de saúde, albergados, asilados. Fazer a sorologia para HIV antes da vacina.

** Avaliar o custo-benefício: Idade, uso álcool, uso de drogas hepatotóxicas, adesão ao tratamento.

*** reator forte para HIV positivo, para fins de quimioprofilaxia, considerar 5 mm ou mais.

**** Diabéticos, uso de drogas e/ou doenças imunossupressoras.

***** Avaliar tuberculose passada e possibilidade de ser residual.

3. Exames Complementares

Neste capítulo, são detalhados os exames para confirmação do diagnóstico da tuberculose. De qualquer modo, frente a um conjunto de evidências clínicas, epidemiológicas e sociais, os testes de confirmação dependerão de duas questões básicas: a sensibilidade e especificidade dos teste em uso e por outro a própria natureza do mesmo.

Os exames utilizados na investigação diagnóstica de tuberculose são: bacteriológicos, bioquímicos, citológicos, radiológicos, histopatológicos e imunológicos. Outros métodos de diagnóstico, como aqueles que utilizam técnicas de biologia molecular, vêm sendo avaliados e, no momento, sua utilização é restrita a instituições de pesquisa.

Dentre os atualmente empregados na rotina, o exame bacteriológico é o que permite a confirmação do diagnóstico. Pode ser feito pelo método direto - baciloscopia - ou pela cultura. O exame direto é o mais empregado na rotina das Unidades de Saúde em função de sua simplicidade, rapidez e baixo custo. Tem como principais inconvenientes o fato de necessitar de grande quantidade de bacilos no material examinado (segundo a maior parte dos autores, pelo menos 5.000 bacilos por mililitro de amostra) e de identificar microorganismo apenas como um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). A consequência prática da primeira particularidade é que apenas lesões razoavelmente extensas, nas quais a população bacilar é grande, podem apresentar resultado positivo ao exame direto. Com relação à segunda, ela é de menor importância nas áreas nas quais a prevalência de tuberculose é elevada e a de outras micobactérias reduzida, já que não permite diferenciar o *Mycobacterium tuberculosis*. A cultura, por sua vez, permite identificar a micobactéria e pode ser positiva em presença de pequeno número de bacilos no material examinado, possibilitando o diagnóstico de lesões iniciais e paucibacilares. Entretanto, o resultado só é possível após um período de pelo menos duas a quatro semanas. Além de possibilitar a confirmação do diagnóstico, é útil também na avaliação da sensibilidade da micobactéria aos quimioterápicos e na identificação de outros germes álcool-ácidos resistente.

3.1 O uso dos testes diagnósticos

Testes diagnósticos são raramente 100% acurados, isto é, resultados falsos positivos e falsos negativos ocorrerão. Um teste diagnóstico é válido se ele detecta a maioria das pessoas com a desordem em questão (elevada sensibilidade) e exclui a maioria dos indivíduos sem a desordem (elevada especificidade) e se o resultado positivo do teste indica que a desordem está presente (elevado valor preditivo positivo).

Novos testes devem ser validados através da comparação contra um padrão-ouro estabelecido em um apropriado espectro de indivíduos. A melhor medida de utilidade de um teste diagnóstico é provavelmente a razão de verossimilhança é muito mais provável encontrar um resultado positivo do teste em alguém com a desordem, quando em comparação à situação de alguém sem a desordem. (SACKETT *et al.*, 1997).

Por exemplo, para determinar objetivamente a utilidade do exame radiológico do tórax (telerradiografia), nós precisamos selecionar um grupo de indivíduos e submetê-los tanto ao exame radiológico quanto ao exame laboratorial de isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* em cultura (teste padrão ouro). Este exercício é conhecido como validação de um teste diagnóstico.

Medindo a acurácia dos testes diagnósticos

		RESULTADO DO PADRÃO-OURO		
		+	-	
RESULTADO DO TESTE DIAGNÓSTICO ESTUDADO	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	

Doentes = a+c
 Não doentes = b+d
 Positivos ao teste = a+b
 Negativos ao teste = c+d

- Sen = a/(a+c)
- Esp = d/(b+d)
- Vp+ = a/(a+b)
- Vp- = d/(c+d)
- LR+ = sen/(1-esp)

- Sensibilidade (Sen)** - Quão bom é um teste para identificar pessoas com a doença?
- Especificidade (Esp)** - Quão bom é um teste para corretamente excluir pessoas que não tem a doença?
- Valor preditivo positivo (Vp+)** - Se um teste de uma pessoa é positivo, qual a probabilidade dela ser doente?
- Valor preditivo negativo (Vp-)** - Se um teste de uma pessoa é negativo, qual a probabilidade dela não ser doente?
- Razão de verossimilhança positivo (LR+)** - Quão mais provável é que um teste positivo encontre uma pessoa doente do que uma pessoa não doente?

Como resultado da aplicação desses testes podemos classificar indivíduos como positivos e negativos. Indivíduos doentes podem tanto ser classificados como positivos como negativos e o mesmo ocorre para indivíduos não doentes. A proporção de indivíduos classificados como positivos entre os doentes representa a capacidade do teste identificar os doentes, ou seja, sensibilidade do teste diagnóstico. Já a capacidade de identificar os não doentes é medida pela proporção de indivíduos classificados como negativos entre os não doentes. A razão de verossimilhança positiva combina a sensibilidade e a especificidade como apresentado no diagrama anteriormente apresentado.

		PADRÃO-OURO P/ TUBERCULOSE		
		+	-	
TELERRADIOGRAFIA DE TÓRAX	+	64	38	102
	-	9	889	898
		73	927	

- Sen = 64/73 = 87,7%
- Esp = 889/927 = 95,9%
- Vp+ = 64/102 = 62,7%
- Vp- = 889/898 = 98,9%
- LR+ = 87,7/4,1 = 21,4

- Doentes = 73
- Não doentes = 927
- Positivos ao teste = 102
- Negativos ao teste = 898

Os valores preditivos positivo e negativos não são características dos testes, mas sim, resultado da aplicação destes. Como conseqüência, podemos observar baixa capacidade de predizer a ocorrência da doença mesmo usando testes com elevadas sensibilidade e especificidade. No exemplo acima, o valor preditivo é de apenas 63% ainda que a prevalência da doença não seja tão baixa (7,3%) no grupo estudado. De fato, outros exames como a baciloscopia direta de escarro apresentam melhor performance e por isto mais indicadas como ferramenta diagnóstica usada para o controle da tuberculose em programas de saúde pública.

3.1.1 Como interpretar os testes diagnósticos?

Os valores preditivos positivos e negativos dos testes diagnósticos, diferente das sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança, dependem da prevalência da doença. Tanto mais elevada for a prevalência de uma doença, maior será o valor preditivo de um teste diagnóstico.

$$Vp = \frac{Sen \cdot P}{Sen \cdot P + (1 - Esp) \cdot (1 - P)}$$

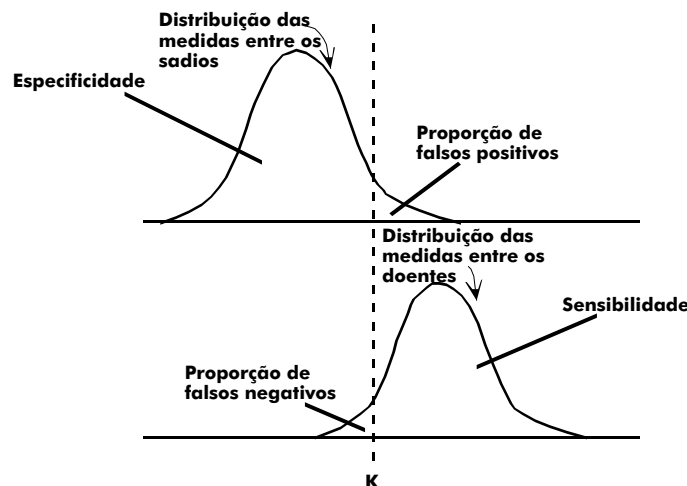
Essa equação representa a relação entre o valor preditivo positivo, a sensibilidade, a especificidade e a prevalência.

3.1.2 Sensibilidade, especificidade e valor preditivo de um teste diagnóstico

Algumas ferramentas usadas no diagnóstico da tuberculose baseiam-se em medidas contínuas, como, por exemplo, os teste de reação cutânea ao PPD. Esse exame consiste na mensuração da endureção produzida pela aplicação subcutânea de um derivado protéico purificado de uma micobactéria. Como os resultados são expressos em milímetros, a definição de normalidade para este teste cutâneo considera as reações observadas em indivíduos sadios e infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

A figura X que segue apresenta uma representação esquemática das distribuições de medidas de um teste diagnóstico quantitativo (variável contínua) e as áreas correspondentes à sensibilidade e à especificidade, segundo um dado ponto de corte “k”. Este valor é também denominado critério de positividade, pois, acima deste valor, diz-se que o resultado do teste é positivo.

Figura 1 - Relações entre sensibilidade e especificidade



*Adaptado de KNAPP e MILLER III (1992).

4. Métodos Bacteriológicos

A *baciloscopia* pelo método Ziehl-Neelsen é um exame simples, rápido, econômico e o mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar.

A *cultura*, apesar de ser o método mais específico e sensível para detectar o bacilo da Tuberculose, está indicada na confirmação de casos de tuberculose pulmonar sobretudo nos quais a baciloscopia é negativa, no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar e no diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias.

É fundamental que os profissionais de saúde conheçam as condições que asseguram a confiabilidade dos resultados da baciloscopia e da cultura. Para que o laboratório possa fornecer resultados, é necessário que receba espécimes que provêm do local da lesão que se investiga e que sejam identificados, conservados e transportados adequadamente.

4.1 Material e colheita

Os espécimes clínicos comumente utilizados para a investigação do *M. tuberculosis* e de outras espécies micobacterianas são: escarro, lavado gástrico, lavados brônquicos, urina, fluidos orgânicos, pus, material de biópsia e de ressecção.

Colheita de escarro

a) *Conduitas* - a boa amostra de escarro é a proveniente da árvore brônquica, obtida após esforço da tosse, e não a que se obtém da faringe que, usualmente, contém saliva. Solicita-se ao paciente duas amostras de escarro, sendo a primeira colhida durante a primeira consulta, e a outra no dia seguinte, ao despertar. O escarro deverá ser colhido em local aberto e bem ventilado. A colheita deve ser feita em potes plásticos descartáveis, transparentes, limpos, de boca larga, com tampa de rosca e capacidade de cerca de 30 a 50 ml. O nome do paciente e o seu número de registro devem ser colocados sempre no corpo e não na tampa do pote.

b) *Orientações ao paciente:*

- lavar a boca com água antes de expectorar, para eliminar resíduos de comida, pasta de dente, e outros;
- inspirar profundamente, reter por instantes o ar no pulmão, tossir e lançar o material no recipiente. Esta operação deverá ser repetida até a obtenção de três eliminações de escarro, evitando que escorra pela parede externa do pote;
- fechar hermeticamente o pote e envolvê-lo em papel limpo, com o cuidado de manter o frasco com a boca para cima;
- lavar as mãos com água e sabão.

Quando a expectoração é escassa, pode-se recorrer a outros métodos, como indução do escarro e colheita do material por broncoscopia e lavagem gástrica.

Colheita de outros materiais

Pela escassa quantidade de bacilos presentes (materiais paucibacilares), os espécimes descritos devem ser submetidos a baciloscopia e também ser semeados para cultura em meios apropriados.

- a) *Urina* - Recomenda-se a colheita de todo o volume da primeira urina da manhã. O número de amostras recomendado é de no mínimo três e de, no máximo, seis, colhidas em dias consecutivos. Antes da micção, deve-se lavar a genitália externa com água e sabão. O recipiente (de 300 a 500 ml) deve estar limpo e a amostra deve ser encaminhada o mais rápido possível ao laboratório, acondicionada em isopor com gelo.
- b) *Líquido céfalo-raquidiano, pleural, ascítico e outros* - Colher esses materiais em tubo estéril e enviar ao laboratório imediatamente de preferência acondicionado em isopor com gelo.
- c) *Biópsia e material de ressecção* - Colher estes materiais em frasco com água destilada ou salina fisiológica estéril. Não adicionar conservantes (formol). Enviar ao laboratório imediatamente, de preferência acondicionado em isopor com gelo.
- d) *Sangue* - Colher esse espécime em tubo estéril agregando-se de preferência o SPS (polianetol sulfonato de sódio) como anticoagulante. O volume recomendado é de 5 ml. Enviar ao laboratório imediatamente.
- e) *Endométrio* - No caso de suspeita de tuberculose uterina, deve-se realizar a biópsia de endométrio e não a colheita de sangue menstrual.

4.1.1 Conservação e transporte das amostras

Quanto mais rapidamente o espécime chegar ao laboratório, maior será a possibilidade de se encontrar *M. tuberculosis*, e outras micobactérias. A temperatura ambiente e o tempo favorecem a multiplicação de

microorganismos contaminantes. O escarro obtido de expectoração pode ser excepcionalmente conservado sob refrigeração por até 7 dias, sem que haja prejuízo na realização da baciloscopia e da cultura.

4.2 Baciloscopia

4.2.1 Preparação do esfregaço

Para evitar erros resultantes de troca de lâminas, destampar o pote da amostra a ser examinada somente frente à lâmina correspondente, assegurando-se que ambos têm o mesmo número de identificação. Não é recomendável o processamento de mais de 10 amostras simultaneamente. As lâminas devem ter 1/3 de sua superfície destinada à numeração e 2/3 reservadas para o esfregaço.

- a) A preparação do esfregaço deve ser feita atrás da chama de um bico de Bunsen (ou lamparina a álcool) para evitar a contaminação do manipulador ou ainda em equipamentos especiais de segurança biológica (cabine de segurança biológica). Deve-se dar preferência à utilização de aplicadores descartáveis de madeira para escolha da partícula e preparo do esfregaço, uma vez que a flambagem da alça de platina é uma etapa que produz grande número de aerossóis, oferecendo risco de contaminação.
- b) O aplicador de madeira deverá ser partido em dois e suas extremidades farpadas auxiliarão a escolha da partícula útil, constituída pela parte purulenta ou mais espessa que a amostra contém.
- c) Colocada a partícula sobre a lâmina, estendê-la com o aplicador em movimentos de vaivém até obtenção de uma película homogênea, que não seja nem muito espessa nem muito delgada. Após a secagem do esfregaço à temperatura ambiente, fixar cada lâmina com três passagens rápidas sobre a chama.

4.2.2 Coloração de Ziehl Neelsen

A técnica de Ziehl-Neelsen tem três fases:

1ª fase: Coloração

- a) colocar o conjunto de lâminas fixadas sobre o suporte de coloração, com o esfregaço voltado para cima;
- b) cobrir a totalidade da superfície do esfregaço com fucsina fenicada previamente filtrada;
- c) aquecer o esfregaço suavemente com a chama de uma mecha de algodão umedecida em álcool (ou com a chama do bico de Bunsen ou da lamparina), passando-a lentamente por debaixo das lâminas, até que se produza emissão de vapores. Repetir esta operação até que se completem três emissões sucessivas, assegurando-se de que a fucsina não ferva e que o esfregaço esteja permanentemente coberto por fucsina durante o aquecimento. A operação deve durar no máximo 5 minutos;
- d) eliminar a fucsina, lavando a lâmina com um jato d'água de baixa pressão sobre a película corada, cuidando para que não se desprenda.

2ª fase: Descoramento

- a) Cobrir toda a superfície do esfregaço com álcool-ácido;
- b) segurar a lâmina entre o polegar e o indicador e fazer movimentos de vaivém, para que o álcool vá descorando e arrastando a fucsina;
- c) eliminar o álcool-ácido quando adquire coloração vermelha, tal como se fez com a fucsina.
- d) O esfregaço estará descorado quando suas partes mais grossas conservarem apenas um ligeiro tom rosado.

3ª fase : Coloração de fundo

- a) Cobrir toda a superfície do esfregaço com azul de metileno;
- b) lavar as lâminas exatamente do mesmo modo como se fez para a fucsina e deixá-las secar à temperatura ambiente, na estante de madeira.

4.2.3 Observação microscópica

Os germes álcool-ácido resistentes (micobactérias) com a coloração de Ziehl-Neelsen apresentam-se como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, mais ou menos granulosos, isolados aos pares ou em grupos e corados de vermelho num fundo azul. A observação microscópica deve verificar a existência e a quantidade aproximada de bacilos álcool-ácido resistentes, em cada campo microscópico.

Tabela 1. Leitura de lâminas e resultado da baciloscopia (contagem semi-quantitativa)

BAAR por campo microscópico	Resultado
Nenhum bacilo em 100 campos observados	Negativo
Menos de 1 bacilo por campo, em 100 campos observados	+
De 1 a 10 bacilos por campo, em 50 campos observados	++
Mais de 10 bacilos por campo, em 20 campos observados	+++

4.3 Cultura

Até o momento, o diagnóstico de certeza da tuberculose é realizado através da cultura do material da lesão com isolamento e identificação do bacilo. Os espécimes utilizados para o isolamento de micobactérias podem ser contaminados, como é o caso do escarro, da urina e da lesão de cavidade aberta; ou não contaminados como líquidos, sangue e tecidos. No primeiro caso, é necessário eliminar a flora associada que, por se desenvolver muito mais rapidamente, contamina o meio de cultura e impede a multiplicação dos bacilos.

O meio de cultura mais utilizado para o isolamento de *M. tuberculosis* é o de *Lowenstein-Jensen*. É um meio complexo, rico e propicia o crescimento da maioria das micobactérias. O crescimento do *M. tuberculosis* ocorre em torno do 28º dia de incubação à temperatura de 37°C.

Há outros métodos de cultura disponíveis comercialmente que propiciam um diagnóstico mais rápido, como o sistema *BACTEC 460 TB*, *MGIT*, *MB/BacT*. O sistema *BACTEC 460TB* ou *BACTEC 960* é um método radiométrico que através de um aparelho semiautomatizado, detecta CO₂ radioativo liberado pela utilização do ácido palmítico, presente no meio de cultura. Essa metodologia é mais sensível e permite resultado positivo da cultura, dependendo da riqueza bacilar, em torno de 15 dias. Além disso, permite identificar e testar a sensibilidade do bacilo às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. O teste de identificação consiste em diferenciar as cepas isoladas entre o Complexo *M. tuberculosis* e outras micobactérias (MOTT).

4.3.1 Sistema MB/BacT

É um método automatizado, com capacidade de incubação e monitoramento contínuo das culturas. Cada frasco de cultura contém um meio líquido e um sensor colorimétrico e luz refletida para detectar produção de CO₂. Se houver microorganismos na amostra testada, produz-se o CO₂ e a cor do sensor gás permeável que se encontra no fundo de cada frasco é alterada de verde escuro para verde claro ou amarelo.

Sistema MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) - é um sistema que utiliza um sensor fluorimétrico que detecta o consumo de CO₂. Tem capacidade de incubação de até 960 culturas com monitoramento contínuo. No primeiro sistema, o material é semeado em um meio líquido que contém uma fonte de carbono marcada radioativamente com Carbono-14. Quando há crescimento de micobactérias, este é liberado sob a forma de CO₂ e detectado pelo aparelho. Nos sistemas MGIT e MB/BacT utiliza-se também um meio líquido, porém de detecção não radioativa.

Identificação - Após o crescimento da cultura, é necessário identificar a espécie micobacteriana, comumente realizada através de testes bioquímicos. No caso de *M. tuberculosis*, são utilizados os testes de produção de niacina, redução de nitrato, termoinativação da catalase a 68°C ou provas de crescimento na presença de agentes inibidores como ácido p-nitrobenzóico (PNB) e hidrazida do ácido 2-tiofenocarboxílico (TCH).

4.4 Teste de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose

O teste de sensibilidade é realizado a partir do crescimento obtido na cultura e o seu resultado é obtido em 20 a 28 dias, quando se utiliza a metodologia clássica (método das proporções em meio de Lowenstein-Jensen). Este teste está validado apenas para as drogas convencionais (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida e estreptomina).

Sendo o tratamento da tuberculose padronizado, o teste de sensibilidade só é realizado em situações especiais, tais como:

- Falência de tratamento;
- Retratamento;
- Paciente com suspeita de resistência primária;
- Contato de paciente resistente;
- Vigilância epidemiológica.

5. Diagnóstico Radiológico da Tuberculose Pulmonar

A descoberta dos raios X, no final do século XIX, teve grande impacto no diagnóstico da tuberculose. A radiografia do tórax representa, muitas vezes, a primeira abordagem diagnóstica, uma vez que a tuberculose causa anormalidades radiográficas na maioria dos pacientes.

5.1 A imagem radiológica na tuberculose primária

A tuberculose primária, ocorre com mais frequência na infância, embora sua incidência venha aumentando nos adultos. A radiografia do tórax é essencial no diagnóstico da tuberculose da criança, já que uma significativa proporção de casos é oligossintomática e o diagnóstico bacteriológico é mais difícil nessa faixa etária. A imagem radiológica sugestiva da tuberculose primária é o aspecto bipolar, de aumento hilar, pela hipertrofia dos linfonodos regionais conseqüentes da disseminação linfática do foco de Ghon (*veja Capítulo 2 - Tópico 3 - História Natural da Tuberculose - Patogenia*). A principal alteração parenquimatosa é representada por opacidade de limites mal definidos, sem predileção por lobos ou segmentos, invariavelmente associada à linfonodomegalia mediastinal ou hilar ipsi-lateral. O polo parenquimatoso e o linfonodal, associados à linfangite que interliga os dois, o complexo de Ranke, raramente é detectado à radiografia. A tuberculose primária pode regredir espontaneamente, deixando como seqüelas alterações parenquimatosas calcificadas ou não, conhecidas como *nódulos de Ghon*, nos lobos inferiores e *focos de Simon* nos lobos superiores.

Imagens cavitárias podem surgir no decorrer da evolução, associadas ou não à disseminação hemática e traduzem, sempre, formas mais graves. A participação do pólo linfonodal é bem mais exuberante, sendo sua regressão mais lenta que o pólo parenquimatoso e, portanto, mais expressivas as formas de apresentação radiológica. Os principais linfonodos comprometidos são os da região paratraqueal e hilar direita. Em razão da expressiva reação linfonodal observada na infância, os fenômenos obstrutivos dominam o quadro radiológico caracterizado por atelectasias lobares, cuja síndrome do lobo médio é o protótipo destas manifestações compressivas (Figura 2). A erosão da parede brônquica e a conseqüente invasão de material caseoso na árvore respiratória, a partir de um linfonodo, origina quadros graves, seja do ponto de vista clínico quanto radiográfico representados por opacidades broncopneumônicas de limites indefinidos e com tendência à confluência. O envolvimento pleural na tuberculose da infância é raro.

Figura 2A



Figura 2B

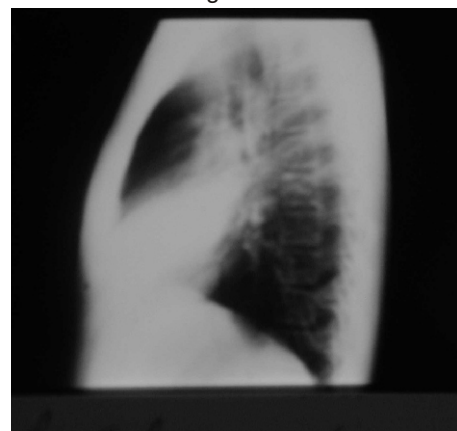


Figura 2 A: RX em PA, demonstrando linfonodomegalia hilar direita e sinal da silhueta.

Figura 2 B: Perfil E demonstrando atelectasia do lobo médio caracterizada por aumento da densidade do coração.

5.2 A imagem radiológica na tuberculose de reinfecção ou pós-primária

A tuberculose de reinfecção ou pós-primária é praticamente exclusiva do adulto. Tem predileção pelos segmentos dorsais dos lobos superiores e pelos segmentos apicais dos lobos inferiores, característica esta que sustenta o aforismo segundo o qual “o doente carrega a tuberculose nas costas”. Em razão da predominância das lesões nos lobos superiores, a incidência ápico-lordótica ou de Fleischner é extremamente útil para demonstrar alterações mal definidas, escondidas pelas clavículas e arcos costais superiores.

5.3 A evolução da lesão tuberculosa do ponto de vista radiológico

A lesão inicial caracteriza-se por pequenas opacidades nodulares, cuja extensão não ultrapassa o espaço intercostal ou a região apical, sendo por conseguinte, denominada lesão mínima ou infiltrado precoce, primeiramente descrito por Assman. Este infiltrado precoce é assintomático durante algum tempo, fato este que reforça o valor dos exames radiográficos notadamente entre os contatos. As pequenas opacidades tendem a progredir, envolvendo o lobo, ocorrendo caseificação de áreas mais ou menos extensas e aparecimento de *imagens cavitárias*, o mais importante dado radiológico desta forma.

A cavitação implica a possibilidade de complicações tanto relacionadas com a disseminação canalicular quanto em razão da erosão de vasos arteriais, originando os pseudo-aneurismas de Rasmussen, responsáveis por hemoptises vultosas, às vezes fulminantes. As cavidades são surpreendidas no curso da doença em mais da metade dos casos. Têm paredes espessas, podem ser únicas ou múltiplas, variando entre alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro.

A evolução mais freqüente da tuberculose cavitária é a presença de opacidades acinares, denominadas de *lesões satélites*, descobertas pela radiografia em mais da metade dos casos. Esta disseminação broncógena é sugestiva de tuberculose, mesmo sendo excepcionalmente observada em outras doenças, e compromete mais intensamente o lobo médio, língula e bases pulmonares. (Figura 3).

Figura 3



Figura 3: Radiografia em PA, demonstrando imagem cavitária de paredes espessas, localizada no segmento apical do lobo superior direito, além de nódulos acinares comprometendo tanto o pulmão direito quanto o esquerdo, configurando a disseminação broncógena própria da tuberculose.

5.4 Apresentações radiológicas atípicas

As apresentações radiológicas consideradas atípicas, representadas por formas pseudotumorais e por alterações que envolvem os segmentos anteriores, estão freqüentemente associadas a condições mórbidas, como diabetes melitus e síndrome de imunodeficiência adquirida. Nestas situações, assim como nas formas miliares, a tomografia computadorizada do tórax (TC), mais especificamente a técnica de alta resolução, pode demonstrar alterações não visualizadas na radiografia. Desta forma, a TC tem se mostrado excelente método complementar à radiografia. Nas formas miliares, permite caracterizar com mais precisão o infiltrado micronodular, demonstrando sua distribuição aleatória e centrolobular. Permite ainda o estudo concomitante do mediastino, demonstrando linfonodomegalias, às vezes de densidade heterogênea, dado este extremamente útil no diagnóstico diferencial da pneumopatias associadas à aids. (Figuras 4A, 4B, 4C).

Figura 4 A



Figura 4 B



Figura 4 C



Figura 4 A: Radiografia em PA, na qual se observa espessamento da linha paratraqueal direita por linfonodomegalia.

Figura 4 B: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR). Janela de pulmão demonstrando opacidade parenquimatosa de limites imprecisos, localizada no segmento anterior do LSD, mal visualizada na radiografia em PA.

Figura 4 C: TC. Janela de mediastino demonstrando linfonodomegalia paratraqueal de densidade heterogênea, com área de liquefação central. Tuberculose associada à aids.

Nas formas pseudotumorais a TC é ainda mais útil, podendo demonstrar alterações que sustentam a natureza benigna da lesão tais como aspectos da cavitação, ectasias brônquicas que permeiam a massa e disseminação broncogênica caracterizada pela presença de nódulos acinares não visualizados na radiografia (Figuras 5A, 5B, 5C). Por fim, a TC tem sido utilizada ainda no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário, sendo o tuberculoma uma das principais causas no nosso meio. A demonstração de lesões satélites, de calcificação central ou laminar ou o estudo dinâmico demonstrando captação abaixo de 15 unidades Hounsfield após administração do meio de contraste são sugestivas de tuberculose (Figuras 6A, 6B, 6C).

Figura 5A



Figura 5B

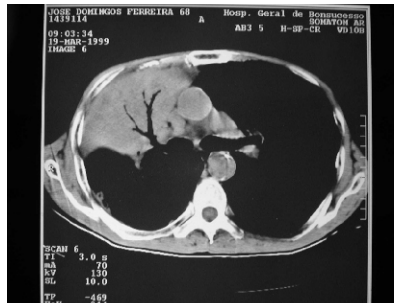


Figura 5C

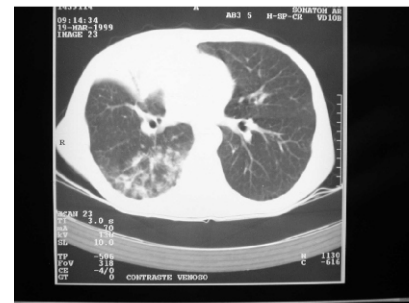


Figura 5 A: RX em PA, demonstrando massa localizada no terço médio do pulmão direito.

Figura 5 B: TC. Janela mediastinal demonstrando opacidade parenquimatosa no lobo médio com aerobroncograma de permeio não visualizado à radiografia em PA.

Figura 5 C: TC. Janela de pulmão revelando opacidade em lobo médio e nódulos acinares confluentes localizados no lobo inferior direito, caracterizando a disseminação canalicular da tuberculose.

Figura 6A



Figura 6B

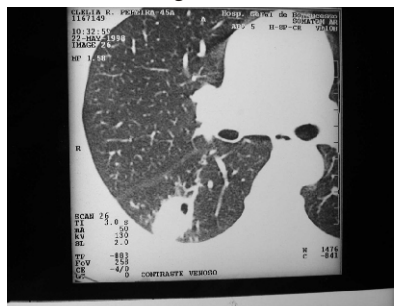


Figura 6C

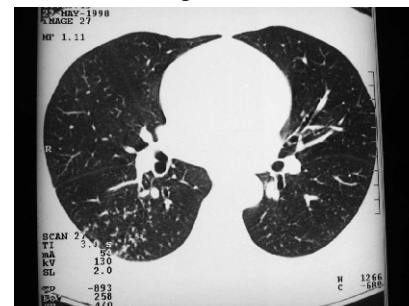


Figura 6 A: Radiografia em PA de paciente assintomática em pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio, revelando imagem nodular localizada no terço superior do pulmão direito.

Figura 6 B: TCAR. Janela parenquimatosa revelando nódulo exibindo cavitação que não aparecia na radiografia em PA realizada no mesmo dia da TC, além de pequenas imagens nodulares satélites.

Figura 6 C: Seqüência de cortes revelando nódulos acinares característicos da disseminação broncogênica da tuberculose.

6. Prova Tuberculínica

A prova tuberculínica é um exame complementar que pode ser utilizado. Se positiva, indica infecção prévia pelo *Mycobacterium*. Deve-se lembrar que ela não permite distinguir o indivíduo infectado do doente. Em áreas onde a vacinação BCG é feita rotineiramente, sua interpretação pode ser prejudicada. Seu valor é maior em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há longa data, já que a memória linfocitária diminui com o tempo.

A tuberculina utilizada (PPD-Rt23) é aplicada segundo técnica e material preconizados pela Organização Mundial de Saúde, por via intradérmica, no terço médio da fase anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml equivalente a 2UT (unidade tuberculínica). Deve ser utilizada até a data indicada no rótulo, desde que conservado o frasco em temperatura entre 4 a 8° C. Após aberto o frasco, utilizar até o 30° dia (1 mês). A tuberculina não deve ser exposta à luz solar direta.

6.1 Aplicação do teste

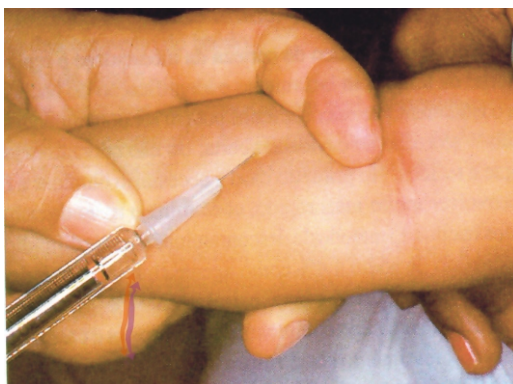
Material necessário

- Tuberculina (PPD);
- Seringa descartável de 1 ml com graduação em décimos de mililitros e agulha descartável com bisel curto acoplada à seringa para injeção intradérmica;
- Régua milimetrada transparente de 10cm, para leitura da prova.

Processo de execução

- Orientar o indivíduo.
- Segurar o antebraço esquerdo do indivíduo com uma das mãos por baixo, e distender a pele da região do antebraço com o polegar e o indicador. Introduzir a agulha com o bisel para cima, na camada superficial da pele, até o seu desaparecimento. Injetar 0,1 ml de tuberculina (Figura 7).

Figura 7



A injeção do líquido faz aparecer uma pequena área de limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado como casca de laranja (Figura 8).

Figura 8



Medidas de proteção para o profissional de saúde:

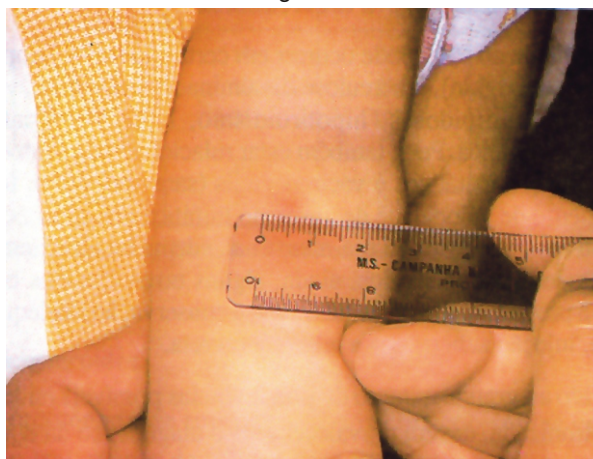
- Lavar as mãos com água e sabão, secá-las com papel toalha antes e após o atendimento de cada indivíduo;
- Desprezar o material utilizado em recipiente apropriado, sem preocupação de proteger as agulhas, para evitar acidentes (picadas com agulhas nas mãos);
- Usar óculos, devido à possibilidade de o produto “espirrar” pela pressão exercida na injeção intradérmica (fato que ocorre quando o bisel da agulha não é introduzido totalmente na pele), atingindo os olhos;
- Ocorrendo acidente ocular, usar colírio com corticóide (Dexametasona, por exemplo). Instilar uma gota no olho acometido, 4 (quatro) vezes ao dia, por 3 (três) dias ou até a regressão total do processo inflamatório.

6.2 Leitura do teste

A leitura da prova tuberculínica deverá ser realizada de 72 a 96 horas após a aplicação devendo-se:

- palpar cuidadosamente o local da aplicação, buscando identificar a presença de endurecimento;
- na presença de endurecimento, identificar seus limites e fazer a medida do diâmetro transversal em milímetros. A área a ser medida é a do endurecimento e não a do eritema circundante. (Figura 9).

Figura 9



Interpretação

Tamanho da endureção	Classificação	Interpretação
0-4 mm	Não reator	não infectados, anérgicos
5 a 9 mm	Reator fraco	infectados por BK, micobactérias não tuberculosa “atípicas”, ou vacinados com BCG
10 mm	Reator forte	infectados, doentes ou não, vacinados recentes com BCG

Obs.: Nos infectados pelo HIV o resultado \geq a 5mm é considerado reator.

Todos os indivíduos infectados pelo HIV devem ser submetidos à prova tuberculínica. Pacientes portadores do HIV ou com aids, inicialmente não reatores, deverão ter sua prova tuberculínica repetida, após melhora clínica com o uso de anti-retrovirais.

Embora não haja consenso na literatura quanto à interpretação da prova tuberculínica em crianças vacinadas com BCG intradérmico, há uma tendência em considerar que, em áreas de alta prevalência de tuberculose, reações tuberculínicas muito intensas - superiores a 15 mm, independente da época de vacinação sejam não só decorrentes do BCG, mas igualmente consequência de infecção pelo Bacilo de Koch.

6.3 Efeito *Booster*

O chamado efeito *booster* ocorre quando se procede a várias e subseqüentes aplicações de tuberculina (PPD) em testes cutâneos. Pode causar uma falsa impressão de conversão do teste, como se a sensibilidade a micobactérias dormentes ou latentes tivesse sido restaurada pelo estímulo antigênico gerado pelo teste inicial. Esse fenômeno pode levar também ao aumento do tamanho da reação no teste subseqüente e é mais habitual em pessoas acima de 60 anos. Um teste de PPD feito em duas etapas pode identificar o fenômeno de *booster*; isto é, se o primeiro teste é negativo, recomenda-se que seja repetido uma a duas semanas após. Se o segundo teste resultar negativo, a pessoa será considerada não infectada ou anérgica. Se resultar positivo, esta reação será atribuída ao efeito *booster*, podendo durar até um ano.

A vacina BCG (*M. bovis BCG*) pode manter o teste tuberculínico positivo até (ver capítulo 5 - Prevenção - item 2) dois anos em crianças vacinadas ao nascer, estando a interpretação do teste relacionada à idade e ao tempo de vacinação.

6.4 Causas de hiporreatividade à prova tuberculínica

A hiporreatividade ao PPD pode ocorrer em:

- certas doenças: neoplasias (principalmente linfoma de Hodgkin), tuberculose disseminada, derrame pleural tuberculoso, meningoencefalite tuberculosa, sarcoidose, viroses (sarampo, febre amarela), amiloidose, hipotireoidismo, hanseníase virchowiana e aids;
- desnutrição proteica-calórica;
- agentes externos, tais como corticosteróides, citostáticos e vacinas virais (sarampo, pólio, febre amarela);
- aumento de velocidade da absorção linfática durante a gravidez, ao uso de contraceptivos orais, ao período pré-menstrual, ao edema local, ao eritema solar ou a outra radiação.

Podem ser apontados, ainda, alguns erros técnicos como causa da hiporreatividade à prova tuberculínica, tais como: conservação inadequada, prazo de validade vencido, dose insuficiente, injeção subcutânea, leitura incorreta e procedência não confiável da solução de tuberculina.

Assim, devido ao grande número de interferências possíveis na leitura da prova tuberculínica padronizada, devem prevalecer, para o diagnóstico da doença, os dados clínicos, epidemiológicos, bacteriológicos e radiológicos.

7. Histopatológico

É um método empregado principalmente na investigação das formas extrapulmonares. A lesão apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose de caseificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas. Como esta apresentação ocorre em outras doenças, o achado de BAAR na lesão é fundamental para auxiliar o diagnóstico de tuberculose.

8. Outros Exames

Novos métodos de diagnóstico vêm sendo testados com o intuito de acelerar a confirmação etiológica da tuberculose. Técnicas visando identificar 1) a presença do *M. tuberculosis* vivo ou morto, 2) componentes do bacilo ou 3) a resposta do hospedeiro contra a infecção têm sido avaliadas na busca de um método ideal, ou seja, com alta sensibilidade e especificidade, baixo custo e de realização rápida e simples.

Apresentam-se, a seguir, metodologias recentemente desenvolvidas. No entanto, ainda não há uma avaliação conclusiva acerca da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos desses métodos. Por isso, só se justifica usá-las como auxiliares para o diagnóstico em serviços de referência, serviços especializados ou instituições de pesquisa.

8.1 Detecção do bacilo vivo - cultura

A cultura do bacilo tuberculoso realizada em meio Lowenstein-Jensen (L-J) e/ou Middlebrook 7H11 ainda é o método de detecção e identificação de referência. Porém, sistemas alternativos de cultura líquida, incluindo detecção automática ou visual de metabólitos produzidos ou consumidos durante o crescimento bacteriano, estão disponíveis no mercado.

O sistema pioneiro foi o BACTEC 460TB (Becton Dickinson), que detecta a liberação de CO₂ marcado isotopicamente durante o crescimento bacilar. Devido a problemas associados ao uso de material radioativo e contaminação das amostras durante a inoculação, sistemas alternativos têm sido desenvolvidos. Um destes é o MB/BacT, um sistema fechado e automático para detecção colorimétrica de CO₂. Atualmente, o sistema de detecção mais utilizado é o que foi inicialmente descrito como *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT; Becton Dickinson): é um método que utiliza tubos de ensaio com base de silicone impregnado com moléculas fluorescentes na ausência de O₂. O crescimento bacteriano pode ser avaliado visualmente (MGIT) ou automaticamente (BACTEC 9000 MB; BACTEC MGIT 960). Uma variante é o MB Redox (Biotest AG), baseado na formação durante o crescimento de um sal formazan insolúvel e colorido.

Diversos trabalhos têm buscado avaliar a sensibilidade, a velocidade de detecção de *M. tuberculosis* e de outras espécies micobacterianas (MOTT), e a taxa de contaminação a partir de espécimes clínicos, utilizando métodos convencionais e novos. A maior vantagem dos métodos novos é a redução do tempo de detecção de crescimento bacilar, que passa de 20-25 dias com o método L-J para 7-15 dias, dependendo da carga bacilar inicial da amostra. Tanto as amostras estéreis quanto as respiratórias podem ser avaliadas, exceto o sangue, que requer sistemas particulares (BACTEC 13A blood culture system; BACTEC MYCO/F lytic). Através da inclusão de antibióticos no meio, os métodos ainda permitem a diferenciação do complexo MTB de micobactérias atípicas e a avaliação da sensibilidade a drogas. Combinação de sistemas de cultura automática e sondas genéticas ou kit de PCR aumentam ainda mais a velocidade de detecção de crescimento.

8.2 Detecção de componentes do hospedeiro

Os métodos mais promissores são baseados na *detecção da enzima adenosina deaminase (ADA)* e na *detecção de antígenos bacterianos*.

A *ADA* é uma enzima encontrada particularmente no linfócito ativado. O aumento da atividade desta enzima no líquido pleural, junto com alguns parâmetros, é indicador de pleurite tuberculosa e, quando não for possível biópsia para análise, permite iniciar o tratamento. A metodologia é colorimétrica e de fácil execução em qualquer laboratório que disponha de um espectrofotômetro. Mesmo assim, a sensibilidade e a especificidade do método para o diagnóstico de derrame pleural tuberculoso variam nos diversos estudos. Trabalhos sobre a utilização da dosagem de ADA em outros líquidos orgânicos como líquido peritoneal para o diagnóstico de TB mostram resultados conflitantes.

Os *métodos sorológicos* baseiam-se em reações antígeno-anticorpo, ou seja, no confronto dos anticorpos produzidos pelo organismo contra componentes do *M. tuberculosis*. Estes antígenos são frações celulares do bacilo, antígenos purificados ou recombinantes, de natureza lipídica e/ou protéica. A maior parte dos testes sorológicos para TB tem sido aplicada em grupos de pacientes nos quais a baciloscopia encontra limitações, como nos casos de TB extrapulmonar, de pacientes com doença pulmonar paucibacilar ou naqueles incapazes de expectorar. Apesar do grande número de trabalhos científicos sobre a sorologia para o diagnóstico da TB, esse método ainda não encontrou o seu lugar na prática clínica de rotina. Diferentes fatores tais como a técnica sorológica utilizada, o tipo de antígeno e a classe de anticorpo pesquisado, a prevalência da TB no local, o passado imunológico e a sensibilização prévia por micobactérias (BCG ou ambientais) dos pacientes, variações genéticas, o estágio clínico e o tempo de evolução da doença influenciam o resultado da sorologia.

O método *ELISA* é a técnica mais promissora neste momento, devido à reprodutibilidade metodológica e à alta sensibilidade. A maioria dos estudos realizados até meados desta década baseiam-se na sorologia “*in house*”, ou seja, utilizam antígenos purificados no laboratório. Problemas com a falta de antígenos específicos para o *M. tuberculosis* ou com a sensibilidade do método têm sido verificados e a combinação de diferentes antígenos poderia melhorar o método. A utilização de anticorpos monoclonais contra antígenos do *M. tuberculosis* deveria tornar a metodologia 100% específica, mas não apenas o mesmo não foi verificado, como a sensibilidade foi menor. Em situações com níveis de sensibilidade e especificidade promissores, conclui-se que o teste é mais sensível em doentes com formas pulmonares e em formas

avançadas, ou seja, com maior tempo de evolução da doença. Por esse motivo, a técnica tem sido aplicada no diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa.

Kits sorológicos comerciais têm sido desenvolvidos com a intenção de tornar a técnica mais prática. Exemplos de ELISA são o DETECT-TB (BioChem ImmunoSystems) e o Kreatech EIA e EIG (enzyme-immunosorbent assay; Kreatech). Com a intenção de tornar a sorologia mais simples, sem necessidade de equipamentos caros para interpretação e com possibilidade de uso no “campo”, testes utilizando imunocromatografia para visualização rápida da reação antígeno-anticorpo por reação colorimétrica têm sido desenvolvidos. Exemplos são o MycoDot™ test (DynaGen INC) e o ICT TB test (ICT Diagnostics), ambos reconhecendo IgG ligado ao antígeno. Estes sistemas ainda apresentam uma sensibilidade muito variável e necessitam de mais estudos para terem sua reprodutibilidade e sua sensibilidade melhor avaliadas.

8.3 Detecção de componentes do bacilo

Algumas técnicas têm sido desenvolvidas para detecção de componentes bacterianos diretamente na amostra clínica ou, após alguns dias, em cultura líquida. Exemplos são a detecção de ácido tuberculoestárico, de ácidos micólicos derivados por HPLC ou do bacilo por microscopia de fluorescência. Embora mais sensíveis e rápidos do que os métodos convencionais, são necessários equipamentos caros para a realização dos mesmos. A detecção de ácidos nucleicos é mais promissora devido à rápida evolução da tecnologia, à plasticidade das aplicações, à quantidade de informação contida nas moléculas, à estabilidade das mesmas, e à disponibilidade de ferramentas biológicas para reprodução e manipulação do DNA. As tecnologias aplicadas mais freqüentemente são baseadas no uso de sondas genéticas comerciais e na *reação de polimerase em cadeia (PCR)*.

Sondas genéticas - O sistema AccuProbe (Gen-Probe Inc.) utiliza sondas genéticas marcadas não isotopicamente e hibridização espécie-específica com parte da região 16S rDNA de organismos do complexo *M. tuberculosis* (sem diferenciar), *M. kansasii*, *M. avium-M. intracellulare* ou *M. gordonae*. O crescimento bacteriano é verificado através da detecção de luminescência com luminômetro, de acordo com a velocidade de crescimento da espécie. A combinação do AccuProbe com sistemas de cultura líquida automática torna a detecção mais rápida.

Reação de polimerase em cadeia - A reação de PCR, realizada em termociclador, permite a geração de bilhões de moléculas de DNA a partir de algumas cópias presentes na cultura ou na amostra clínica. O material amplificado é detectado em gel de agarose após coloração ou através de hibridização e visualização por reação colorimétrica ou em auto-radiograma. Geralmente, todo o processo, desde o processamento da amostra, a reação de PCR até a avaliação do produto final pode ser feito num único dia. Determina-se a especificidade da amplificação através do desenho de iniciadores adequados, permitindo o reconhecimento do *M. tuberculosis* e de outras micobactérias. Outras aplicações, como por exemplo a verificação de seqüências envolvidas na resistência contra drogas, também são possíveis.

A partir do final da década de 80, foram desenvolvidos sistemas de PCR em laboratório e uma das seqüências mais utilizadas foi a de inserção IS6110, devido ao fato de estar presente no genoma do bacilo em múltiplas cópias, aumentando, desta maneira, a sensibilidade da técnica. Os dois problemas mais freqüentemente encontrados são a contaminação da reação (gerando falsos positivos devido à alta sensibilidade) e a presença de componentes inibidores da reação na amostra clínica (resultando falso negativo). Torna-se necessário, então, introduzir medidas de controle para verificar falsos positivos e falsos negativos. Embora a técnica de PCR seja a mais sensível ferramenta para detecção disponível no momento, a aplicação da versão laboratorial como método único de diagnóstico ainda não é confiável, como revela a literatura. O valor da utilização da tecnologia como método de apoio para diagnóstico depende de fatores tais como a experiência do técnico, a incidência da doença, o tipo de amostra a ser utilizada e a qualidade das medidas de controle. A avaliação da tecnologia para fins diagnósticos de TB foi intensa durante a segunda metade da década de noventa e ainda é um campo de pesquisa bastante explorado. Variantes da técnica de PCR foram desenvolvidas e estão sendo avaliadas; as mais conhecidas são: amplificação mediada por transcrição (TMA); amplificação baseada na seqüência de ácidos nucleicos (NASBA), a reação de ligação em cadeia (LCR) e a amplificação por transferência de fita (SDA).

Kits comerciais para detecção de organismos pertencentes ao complexo MTB têm a vantagem de providenciar protocolos e reagentes para processamento das amostras, além de controles para verificar falsos positivos e negativos da reação. Entretanto, a desvantagem destes kits é o preço alto. Diversos estudos comparando o diagnóstico convencional com o PCR laboratorial e comercial têm mostrado grande variação

nos graus de sensibilidade e de especificidade, dependendo do sistema de amplificação e do tipo e carga bacilar da amostra clínica. Importante é o fato de encontrar PCR positivo em parte das amostras com baciloscopia e/ou cultura negativa, sugerindo a possibilidade da utilização dos testes para confirmação de casos de difícil diagnóstico.

Outra aplicação promissora é a utilização de PCR em sistemas automáticos de cultura líquida, acelerando, desta maneira, a detecção e identificação do microrganismo. Um campo de pesquisa a ser melhor explorado é o da utilização de técnicas de amplificação para avaliação de tratamento.

O Food and Drug Administration (FDA) americano aprovou recentemente o uso de dois testes: Gen-Probe MDT e AMPLICOR *M. tuberculosis* test, em pacientes com baciloscopia positiva, sem tratamento nos últimos 12 meses, e apenas em material pulmonar. O valor da utilização dos testes, nestas condições, é maior em lugares com incidência baixa de TB e com menor experiência em seu diagnóstico. Não se aplicam, portanto, à nossa rotina de diagnóstico, pois não substituem os métodos convencionais de detecção do bacilo. Nenhum novo teste ou “kit” para diagnóstico da tuberculose pulmonar ou extrapulmonar deve ser usado na rotina, sem que o mesmo esteja validado por instituição credenciada pelo Ministério da Saúde.

8.4 Diagnóstico rápido de resistência a drogas

Novos testes visam à detecção mais rápida da sensibilidade do *M. tuberculosis* para os antibióticos mais utilizados e se dividem em dois grandes grupos: *métodos fenotípicos* e *métodos genéticos*.

Os *métodos fenotípicos* baseiam-se na detecção da viabilidade do bacilo e as ferramentas utilizadas para sua realização são fagos, corantes e microscópio. Dois métodos verificam a replicação de micobacteriófagos em *M. tuberculosis* resistente a drogas:

- “ensaio de replicação de fago em microplaca” (MPRA);
- “ensaio de amplificação de fago biologicamente” (PhaB).

Outro princípio é a avaliação de oxidação-redução do corante *alamar blue*, o *ensaio de alamar blue em microplaca* (MABA), uma metodologia recentemente comercializada (Alamar Blue Oxidation-Reduction Indicator, Accumed). Outra, avalia o crescimento do bacilo em meio líquido por microscópio (MODS). Essas metodologias estão em fase de avaliação e têm grande potencial para serem utilizadas em países em desenvolvimento, devido ao fato de serem simples e baratas, além de reduzirem o tempo do diagnóstico.

Durante os últimos anos, diversas técnicas avaliando seqüências genéticas foram descritas para detecção rápida de resistência, com a vantagem de serem baseadas em PCR e com possibilidade de serem aplicadas diretamente em amostras clínicas. Devido ao interesse em revelar o(s) mecanismo(s) molecular(es) causador(es) de resistência, genes associados à resistência contra RMP (*rpoB*), INH e ETH (*katG*, *ahpC*, *inhA*, *kasA*), SM e aminoglicosídeos (*rpsL*, *rrs*), EMB (*embB*), PZA (*pncA*), OFX e CIP (*gyrA*) e cicloserina (*alr*). Ao contrário de muitos outros microrganismos, mutações pontuais nestes genes contribuem muitas vezes para o desenvolvimento da resistência, e a detecção destas mutações indica se a cepa é sensível ou não. Infelizmente, a ausência de determinadas mutações nem sempre significa que a cepa é sensível, sugerindo o desconhecimento de outras mutações ou mecanismos de resistência. O valor preditivo da detecção de uma mutação para resistência depende do antibiótico, do gen envolvido, do grau de resistência, da fração da população bacteriana que é resistente e da origem da cepa. A resistência mais facilmente detectada em nível molecular é a contra RMP; 90-95% das cepas resistentes apresentam mutações em pedaço pequeno do *rpoB*, permitindo, desta maneira, o desenvolvimento de kits comerciais para detecção, tais como o INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics) e o MisMatch Detect II (Ambion). O primeiro baseia-se na visualização colorimétrica de um perfil de bandas numa fita; o segundo no perfil de bandas em gel de agarose. Exemplos de técnicas utilizadas em laboratório para detecção de modificações genéticas associadas à resistência são “polimorfismo de confirmação de fita simples” (SSCP), “*dideoxy fingerprinting*”, hibridização reversa (“*dot blot*” ou “*line blot*”), e as mais modernas, sequenciamento automático, “*real time PCR*” e “*microarray*”.

9. Discussão dos Achados para o Diagnóstico Clínico

9.1 Diagnóstico da tuberculose em criança

O diagnóstico, na prática, segundo um sistema de escore, está sumariado no Quadro 4, baseado em similares publicados na literatura nas últimas décadas.

9.1.1 Tuberculose pulmonar

As *manifestações clínicas* podem ser variadas. O dado que chama atenção na maioria dos casos é a febre, habitualmente moderada, persistente por mais de 15 dias e freqüentemente vespertina. São comuns irritabilidade, tosse, perda de peso, sudorese noturna, às vezes profusa; a hemoptise é rara. Muitas vezes, a suspeita de tuberculose é feita em casos de pneumonia que não vêm apresentando melhora com o uso de antimicrobianos para germes comuns.

Os *achados radiográficos* mais sugestivos da tuberculose pulmonar são: adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (gânglios mediastínicos aumentados de volume); pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas, ou que cavitam durante a evolução; infiltrado micro nodular difuso (padrão miliar). Sempre deve ser feito o diagnóstico diferencial com tuberculose em crianças com pneumonia de evolução lenta, isto é, quando o paciente vem sendo tratado com antibióticos para germes comuns sem apresentar melhora após duas semanas. Em adolescentes, na maioria das vezes, os achados são semelhantes aos dos adultos: infiltrados pulmonares nos terços superiores, cavidades e disseminação brônquica.

A *história de contato* com adulto tuberculoso, bacilífero ou não, deve ser muito valorizada, principalmente nas crianças até a idade escolar.

O *teste tuberculínico* pode ser interpretado como sugestivo de infecção pelo *M. tuberculosis* quando superior a 10 mm em crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de 2 anos; ou superior a 15 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos. No caso de crianças que receberam revacinação BCG, esta interpretação é discutível e ainda não há normalização a respeito.

Em crianças com menos de 5 anos que estejam internadas para investigação de tuberculose, pode se tentar realizar a *cultura* para *M. tuberculosis* no lavado gástrico. Em serviços ambulatoriais, o lavado gástrico não é recomendado. O exame de escarro para realização de baciloscopia e cultura, em geral, só é possível a partir dos 5 ou 6 anos.

Dependendo do quadro clínico-radiológico apresentado pela criança, podem ser necessários outros métodos diagnósticos, tais como broncoscopia, punções e até mesmo biópsia pulmonar por toracotomia. Nestas condições, além de exame bacteriológico, deve-se proceder a exame cito ou histopatológico, para aumentar a chance de positividade.

9.1.2 Tuberculose extrapulmonar

Algumas localizações extrapulmonares da tuberculose são mais freqüentes na infância, como gânglios periféricos, pleura, ossos e meninges.

A *tuberculose ganglionar periférica* acomete com freqüência as cadeias cervicais e é geralmente unilateral, com adenomegalias de evolução lenta, superior a três semanas. Os gânglios têm consistência endurecida e podem fistulizar (escrófula ou escrofuloderma). É comum a suspeita de tuberculose em casos de adenomegalia que não responderam ao uso de antibióticos.

A *meningoencefalite tuberculosa* costuma cursar com fase prodrômica de uma a oito semanas, quase sempre com febre, irritabilidade, paralisia de pares cranianos e pode evoluir com sinais clínicos de hipertensão intracraniana, como vômitos, letargia e rigidez de nuca. O líquido é claro, com glicose baixa e predomínio de mononucleares. O teste tuberculínico pode ser não reator. (**informações complementares no item tuberculose no adulto - meningoencefalite**).

A forma *osteoarticular* mais encontrada situa-se na coluna vertebral, constituindo-se no Mal de Pott. Cursa com dor no segmento atingido e posição antálgica nas lesões cervicais e torácicas, paraplegias e gibosidade. Outras localizações ósseas podem ocorrer em menor freqüência.

A *tuberculose do aparelho digestivo* (peritonite e intestinal), pericardite, gêrito-urinária e cutânea são mais raras.

Quadro 4: Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia

Quadro clínico–radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico* e vacinação BCG	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas Adicionar 15 pts	Adenomegalia hilar ou padrão miliar - Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas - Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns Adicionar 15 pts	Próximo, nos últimos 2 anos Adicionar 10 pts	Vacinados há mais de 2 anos - menor de 5mm 0 pts - 5mm a 9mm Adicionar 5 pts - 10mm a 14mm Adicionar 10 pts - 15mm ou mais Adicionar 15 pts	Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 SISVAN ** Adicionar 5 pts
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas 0 pts	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas Adicionar 5 pts		Vacinados há menos de 2 anos - menor de 10mm 0 pts - 10 mm a 14mm Adicionar 5 pts - 15mm ou mais Adicionar 15 pts	
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos Subtrair 10 pts	Radiografia normal Subtrair 5 pts	Ocasional ou negativo 0 pts	Não vacinados - menor de 5mm 0 pts - 5mm a 9mm Adicionar 5 pts - 10mm ou mais Adicionar 15 pts	Peso igual ou acima do percentil 10 0 pts

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

Interpretação:	<table border="1"> <tr> <td>Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável</td> <td>30 a 35 pontos Diagnóstico possível</td> <td>Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável</td> </tr> </table>	Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável	30 a 35 pontos Diagnóstico possível	Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável
Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável	30 a 35 pontos Diagnóstico possível	Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável		

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

Quadro 5 - Condutas Clínicas frente a crianças com risco de tuberculose

Recomenda-se o uso da prova tuberculínica nas seguintes situações:

Imediatamente

- Contato com doente tuberculoso / suspeito.
- Familiar de presidiário (nos últimos 5 anos).
- Achado clínico e/ou radiológico sugestivo de TBC.

Anualmente

- HIV positivo.
- Restrito a instituições fechadas.

Antes de iniciar medicação imunodepressora.

Interpretação do resultado

5 mm: - suspeita de TBC se HIV + / aids / imunodepressão.
Micobacteriose não tuberculosa.

10 mm: - infecção tuberculosa se >2 anos / vacinada com BCG

15 mm: - infecção tuberculosa se <2 anos / vacinada com BCG

Interpretação das anormalidades radiográficas

Em crianças previamente imunocompetentes, que foram tratadas com antimicrobianos inespecíficos que não tiveram resposta satisfatória, são imagens sugestivas de tuberculose:

Complexo de Gohn - infiltrado parenquimatoso + adenomegalia hilar (PA e perfil).

Atelectasia - linfonodomegalia pode determinar compressão brônquica.

Hiperinsuflação obstrutiva (enfisema obstrutivo) - compressão brônquica parcial por adenomegalia.

Síndrome do lobo médio - imagem triangular com base no hilo e vértice na periferia do pulmão. Resulta da compressão de brônquio segmentar por linfonodomegalia.

Broncopneumonia tuberculosa.

Tuberculose miliar.

Velamento de seio costo-frênico - derrame pleural geralmente é visto em criança maiores de 5 anos.

Pense em meningoencefalite tuberculosa

Estagio prodromico > ou = 7 dias. Exame de fundo de olho com atrofia óptica. Exame neurológico com déficit focal e/ou movimentos anormais (convulsão). Líquor: claro ; glicose baixa = 2/3 do valor da glicemia. Proteínas elevadas em relação aos valores normais da faixa etária. Leucócitos < ou = 50 %

O escore neurológico abaixo pode ser utilizado para o diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa, de acordo com os critérios que se seguem:

CRITÉRIO A= sintomas clínicos e sinais: febre persistente, cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, alterações sensoriais, déficits focais, letargia, estupor.

CRITÉRIO B = achados microbiológicos (bacterioscopia e cultura):

B1= presença de bacilos álcool-acido resistentes no LCR, após coloração pelo método de Ziehl-Nielsen. B2= ausência de bactérias gram positivas, gram negativas e de fungos no LCR.

B3= ausência de células malignas no LCR.

CRITÉRIO C= níveis de cloreto no LCR < 110 mm/ml.

CRITÉRIO D= Alterações laboratoriais no LCR: celularidade > 10 leucócitos mm³ com predominância de mononucleares ; proteína > 60mg/dl e glicose < 40 mg/dl. CRITÉRIO E= evidência de tuberculose extraneural, com comprovação bacteriológica, radiológica ou histopatológica. Anormalidades radiológicas (na tomografia computadorizada ou ressonância magnética) compatíveis com tuberculose no SNC). OBS : para a população pediátrica, o critério E inclui confirmação de contato íntimo com portador adulto de tuberculose (caso índice) ou teste de PPD com endureção 10 mm (ou com endureção > ou = 5 mm associado a contato com caso índice).

Escores: Grupo 1 : É *meningite tuberculosa*: A+B1+ B2 +B3. Grupo2: *Meningite tuberculosa é altamente provável*: A +B2+B3+C+D+E. Grupo 3: *Meningite Tuberculosa é provável*: A+B2 +B3 +C+D ou E. Grupo 4: *Meningite tuberculosa é possível*: A + B2+ B3+ C ou D ou E.

9.2 Tuberculose no adulto

9.2.1 Tuberculose pulmonar

As manifestações são variadas, podendo ir de sintomas leves e pouco expressivos de um processo infeccioso até episódios de hemoptise. Na maioria das vezes, o doente apresenta tosse produtiva, de evolução arrastada, febre baixa e predominantemente vespertina, adinamia e anorexia. A presença de tosse produtiva por três semanas ou mais caracteriza o *sintomático respiratório*. Esse indivíduo deve sempre ser examinado buscando o diagnóstico de tuberculose.

Sempre que houver tosse e expectoração, a investigação deve iniciar pela baciloscopia de escarro.

Quando repetidamente negativa, deve-se fazer a cultura para BK no escarro (*Vide Métodos bacteriológicos*) e a radiografia do tórax. Embora a radiologia seja um método rotineiramente empregado no diagnóstico da tuberculose, deve-se ter em mente que não existe imagem patognomônica da doença; não existe imagem que, quando presente, confira certeza ao diagnóstico. “Tuberculose pulmonar pode causar desde nenhuma a qualquer imagem na radiografia”. Conforme comentado em *Diagnóstico Radiológico da Tuberculose Pulmonar*, existem imagens sugestivas da doença, mas que também podem espelhar outros diagnósticos.

Outros métodos complementares de diagnóstico que podem ser necessários incluem a prova tuberculínica.

9.2.2 Tuberculose extrapulmonar

Depois de penetrar no organismo através da via respiratória, o *M. tuberculosis* pode se disseminar e instalar-se em qualquer órgão. Esta disseminação pode acontecer em dois momentos distintos: durante a primo-infecção, quando a imunidade específica ainda não está desenvolvida e após a primo-infecção, a qualquer tempo, se houver uma queda na capacidade do hospedeiro em manter o bacilo nos seus sítios de implantação primária.

No primeiro caso, a carga bacilar geralmente é pequena, e o organismo é capaz, após a sensibilização do sistema de imunidade de base celular, de conter os bacilos no local da implantação indefinidamente. Entretanto, se o desenvolvimento da imunidade celular não acontece, ou se há desequilíbrio entre a imunidade e o bacilo, no local da implantação ou sistematicamente, está criada a condição básica para o adocimento.

Se a disseminação se dá após a primo-infecção, sua intensidade será diretamente proporcional à queda da resistência, dependendo também da característica passageira ou definitiva da imunodeficiência.

Principais localizações

Os principais sítios de implantação extrapulmonar são aqueles com maior suprimento sangüíneo, e portanto, de oxigênio. Incluem-se aqui a *córtex renal*, a *córtex cerebral*, as extremidades de crescimento dos *ossos longos*, *vértebras* e *adrenais*. Outras duas localizações importantes pela freqüência com que se apresentam acometidas pela tuberculose, são a *pleura*, alcançada por contiguidade a partir dos focos primários pulmonares, e o *sistema linfático*, caminho natural do bacilo, após sua entrada no alvéolo pulmonar (Figura 10).

Características gerais

A maioria das formas de tuberculose acontece em órgãos sem condições favoráveis para o crescimento bacilar. Dessa forma, a tuberculose extrapulmonar será quase sempre paucibacilar, de instalação insidiosa e de evolução mais lenta. O tempo de latência entre a infecção e as manifestações clínicas da doença geralmente é muito longo, podendo chegar, para a tuberculose renal, por exemplo, a mais de 20 anos. A sintomatologia específica dependerá do órgão ou sistema acometido, e é determinada por fenômenos inflamatórios ou obstrutivos. Os sintomas constitucionais são bem menos freqüentes do que na tuberculose pulmonar, exceto nas formas disseminadas da doença.

Apenas em algumas poucas formas há concomitância com a tuberculose pulmonar ativa, e muito raramente se consegue observar evidência da passagem do bacilo pelo pulmão.

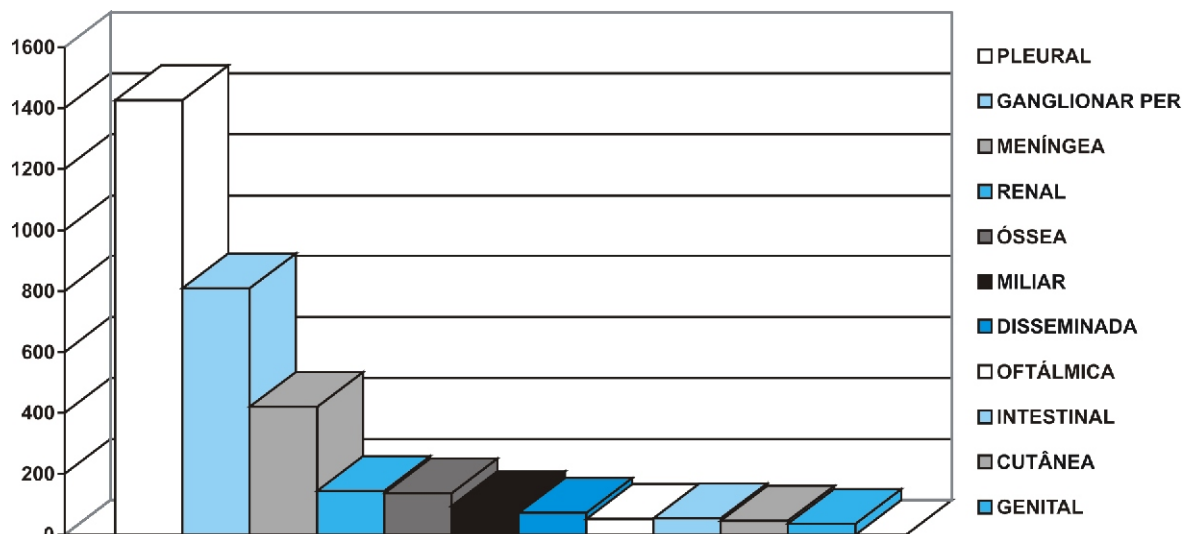
Como as populações bacilares são pequenas, a baciloscopia das secreções geralmente é negativa, sendo obrigatória, quando possível, a sementeira dos espécimes em meios de cultura na tentativa de isolamento dos germes. Entretanto, o acesso às lesões através de secreções e fluidos corpóreos, nem sempre é possível na tuberculose, razão pela qual podem ser necessárias técnicas invasivas para obtenção de material, que deve ser submetido a estudo bacteriológico e anátomo-patológico. A histopatologia revela o aspecto clássico do granuloma, que na tuberculose tem a característica da necrose de caseificação, com ou sem a presença do bacilo. Nos pacientes imunodeprimidos, pode não haver granuloma.

O estudo da imagem na tuberculose traz informações importantes para o estabelecimento do diagnóstico, embora em nenhuma de suas formas haja padrões radiológicos específicos. A radiografia do tórax é obrigatória na suspeita de tuberculose, para evidenciação de lesões progressas ou de tuberculose pulmonar ativa.

Nos pacientes imunocompetentes, o PPD quase sempre é forte reator. Os outros métodos de diagnóstico também podem ser utilizados, com as considerações feitas no capítulo de diagnóstico deste livro.

A seguir, serão apresentadas algumas características das formas mais comuns de tuberculose, cuja distribuição de ocorrência no Estado de São Paulo encontra-se na figura abaixo.

**Figura10 - Principais formas de tuberculose extrapulmonar
Estado de São Paulo - Jan a Out de 1999**



Fonte - CVE - SES - SP

Pleural

É a forma mais comum de tuberculose em nosso meio. No estado de São Paulo, ela correspondeu a 40,1% das tuberculose diagnosticadas em 1999.

Embora se deva à contigüidade com o processo parenquimatoso, alguns autores defendem a possibilidade de disseminação hematogênica como forma do bacilo alcançar a pleura, em função da apresentação bilateral do derrame, observada em poucos casos. Pode acompanhar a tuberculose pulmonar ativa primária ou pós-primária.

A clínica caracteriza-se por dor tipo pleurítica, de instalação súbita ou insidiosa, podendo acompanhar-se de tosse seca não muito importante. Os sintomas constitucionais podem estar presentes, particularmente febre, com as características idênticas à febre da tuberculose pulmonar. Com o aumento do líquido pleural, sobrevêm dispnéia de intensidade variável. A propedêutica é de derrame pleural.

O diagnóstico diferencial deve levar em conta os processos neoplásicos, derrames parapneumônicos, micoses e colagenoses, estas últimas particularmente em mulheres jovens.

O derrame, na maioria das vezes, é unilateral e de volume moderado ou grande. O PPD pode ser negativo, positivando-se com o tratamento.

O líquido pleural é amarelo citrino, podendo apresentar-se com aspecto sero-hemorrágico. Caracteristicamente é um exsudato, com pleocitose e predomínio de mononucleares. Células histiocitárias são raras. A positividade à baciloscopia é extremamente baixa, e a cultura para BK no líquido pleural é positiva apenas em cerca de 15% dos casos. Se existir empiema, as características serão de infecção pleural aguda, e a possibilidade de recuperação bacteriológica é maior. Por outro lado, a experiência de um serviço de referência em tuberculose da cidade de São Paulo mostra que a semeadura de meios, mesmo os solidificados, com fragmento de pleura macerado, obtido através de biópsia, revela a existência de bacilos em 60% dos derrames.

A determinação da atividade da adenosinadeaminase no líquido pleural tem acurácia excelente, e diminui muito o leque de possibilidades de diagnósticos diferenciais para derrames pleurais. No Brasil, uma razoável quantidade de trabalhos com metodologia adequada, permitiu o acúmulo da experiência necessária para a utilização desse teste na prática clínica para o diagnóstico da doença.

A adenosinadeaminase (ADA) é uma enzima liberada pelo linfócito ativado, e em menor quantidade pelos macrófagos. É ainda encontrada nas hemácias. Na ativação do sistema timo- -dependente, existe aumento da utilização da enzima e, portanto, de sua concentração nos locais onde o processo se desenvolve. É

particularmente útil no auxílio diagnóstico da tuberculose pleural, sendo empiemas, pleurites reumatóides e doenças linfo proliferativas, os outros processos nos quais ela também se apresenta elevada. A técnica mais adequada é a de Giusti preparada no próprio laboratório.

A diferenciação molecular da ADA permitiu a descoberta de dois sub-tipos de enzima. Um deles (ADA 1) relacionado ao linfócito, e predominante na Tuberculose, e outro (ADA 2), ao sistema monócito macrófago, mais observado nas outras doenças. Do ponto de vista prático, em função da possibilidade de diferenciação visual do empiema e da pequena prevalência de derrames reumáticos e das doenças linfo-proliferativas em nosso meio, além da possibilidade de combinação do resultado com outras variáveis, a determinação do sub-tipo da enzima assume caráter secundário.

Embora os níveis de sensibilidade e especificidade variem nos diversos estudos, em nosso meio estes se situam acima de 90%, dependendo do corte estabelecido, para a tuberculose pleural. Este corte deve ser definido regionalmente conforme a prevalência local da doença, as características da clientela e da técnica utilizada. Desde o trabalho pioneiro de Cestari Filho e colaboradores, 40 U/l tem sido o corte assumido para a Tuberculose pleural no Brasil. Trabalho publicado recentemente, refletindo a experiência de um centro de referência em São Paulo, mostra que é possível a redução deste valor para 30 U/l em alguns serviços, a dependendo da incidência do derrame pleural tuberculoso nestes locais.

A especificidade da determinação da atividade da ADA pode alcançar 99,5%, se a análise do seu resultado for combinada com alguns outros dados como idade (inferior a 45 anos), quantidade de proteínas (exsudato) e distribuição diferencial de células no líquido pleural (predomínio linfocitário). Estes resultados possibilitam o diagnóstico seguro do pleuriz tuberculoso, com uma simples punção do espaço pleural, sem necessidade de biópsia de pleura, tornando possível o procedimento até em consultórios. Tratando-se de método colorimétrico, a dosagem da ADA é passível de execução em laboratórios sem grande aparato tecnológico.

A biópsia da pleura mostra granuloma em aproximadamente 70% dos casos de derrame pleural por tuberculose. Embora indistinto da histopatologia de outras doenças granulomatosas, este quadro, em função da alta prevalência da tuberculose em nosso meio, pode ser assumido como altamente sugestivo de tuberculose pleural, sobretudo se acompanhado das características descritas acima.

A doença é auto-limitada, regredindo após 6 a 8 semanas. Entretanto, a alta possibilidade de adoecimento por tuberculose pulmonar nos primeiros anos após a tuberculose pleural não tratada (65%) exige que o paciente seja submetido ao esquema medicamentoso.

Ganglionar

Segunda forma mais comum de tuberculose, a tuberculose do sistema linfático compromete sobretudo os gânglios da cadeia cervical, mais comumente os anteriores, e com um leve predomínio à direita. A doença é mais comum em mulheres (2:1).

Os gânglios tem crescimento lento e, no início, são indolores e móveis. Na evolução da doença, aumentam de volume e tendem a coalescer, formando uma massa que se torna aderente aos planos superficial e profundo. Sem tratamento, a massa ganglionar fistulosa, drenando material seroso ou purulento por longos períodos. A sintomatologia constitucional é praticamente ausente, sendo mais freqüentemente relatada nos portadores de aids.

O diagnóstico se faz pela histopatologia, com o achado do granuloma. O material pode ser obtido por biópsia ou, preferencialmente, por punção aspirativa da massa ganglionar. Este último método, além do rendimento superponível ao da biópsia, é menos invasivo e passível de ser realizado em ambulatório. O encontro do bacilo é pouco freqüente, exceto nos indivíduos imunodeprimidos, quando o granuloma pode não ser observado. O material obtido pode ser semeado para cultura, que tem rendimento superior à baciloscopia.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as doenças linfoproliferativas, particularmente linfomas, viroses, lues e fases iniciais da aids.

Miliar

A tuberculose miliar é o arquétipo da tuberculose extrapulmonar. Acontece por descarga importante de bacilos na circulação, sem possibilidade de contenção da doença pelo sistema imune. Acomete sobretudo pacientes com baixa imunidade, como crianças pequenas, sobretudo as não vacinadas, idosos e portadores de imunodeficiências.

A disseminação dos bacilos determina a implantação, em vários tecidos do organismo, de lesões pequenas, arredondadas que dão um aspecto pontilhado ao tecido. A designação *miliar* vem da semelhança das lesões com as sementes do *miliet*, uma espécie de gramínea.

A instalação da doença pode ser aguda ou insidiosa, dependendo do tamanho da carga bacilar e da imunidade residual do hospedeiro. A sintomatologia é inespecífica, geralmente com febre, adinamia e perda ponderal. Dependendo dos órgãos acometidos, poderá haver sintomatologia específica mais exuberante, como cefaléia e dor abdominal. No comprometimento pulmonar, dispnéia progressiva e, menos freqüentemente, tosse seca acompanham o quadro. O SNC está envolvido em 30% dos casos, quando o paciente apresentará os sintomas descritos para a meningoencefalite tuberculosa (descrita adiante).

O exame físico é inespecífico. O paciente geralmente apresenta-se emagrecido, às vezes toxemiado, taquipneico, descorado e febril. A intensidade destes sinais é variável. Diminuição da expansibilidade pulmonar, sem ruídos adventícios está presente no comprometimento pulmonar da doença. Hepatomegalia é achado freqüente (35%), enquanto que linfadenomegalia periférica pode estar presente em até 30% dos pacientes.

A radiografia de tórax mostra o clássico padrão miliar, constituído por infiltrado intersticial micronodular difuso, bilateral. A distribuição universal das lesões é importante no diagnóstico diferencial com outras doenças de apresentação semelhante, como a silicose, que tem nítida preferência pelos campos superiores, ou com algumas formas de blastomicose, que geralmente poupam os ápices pulmonares. O derrame pleural pode estar presente, uni ou bilateralmente. Se a disseminação se dá a partir de focos pulmonares pós primários, estes podem ser observados, juntamente com o infiltrado miliar. Se a doença originou-se da progressão da tuberculose primária, é comum a presença de adenomegalias hilares ou para traqueais. Neste caso é importante a diferenciação com a sarcoidose em seu estadio 2 (infiltrado intersticial concomitante com adenomegalias) ou com doenças linfoproliferativas.

O diagnóstico se faz pelo encontro de granulomas em material de biópsias. A biópsia hepática tem rendimento alto (70%), particularmente se orientada por laparoscopia. A biópsia transbrônquica pode revelar granuloma no interstício pulmonar, mas apenas a presença de necrose permite maior segurança diagnóstica.

A recuperação do bacilo é difícil. Ela é possível, entretanto, a partir de focos pulmonares de lesões pós primárias e da cultura de macerados dos fragmentos de tecido obtidos por biópsia. Em formas avançadas da doença, o bacilo pode ser encontrado na urina. Particularmente em pacientes com Aids, há bacilos livres na circulação, cujo isolamento é possível a partir de hemoculturas em meios adequados.

Tuberculose do sistema nervoso central

Esta forma, embora de todas a mais grave, corresponde desde a introdução da moderna quimioterapia e da vacinação BCG, a uma pequena porcentagem dos casos de tuberculose extrapulmonar. Um aumento considerável foi observado entre pacientes com imunodepressão profunda, particularmente entre os portadores de aids.

O comprometimento do sistema nervoso central pode apresentar-se através de duas formas: a meningoencefalite e o tuberculoma intracraniano.

Assim como nas outras formas de tuberculose, os sinais e sintomas da meningoencefalite se dão pelo processo inflamatório que se desenvolve em resposta à presença do bacilo de Koch. Se a carga bacilar é pequena, como ocorre na disseminação e no implante durante a primo-infecção, a resposta é pouco intensa não causando, na maioria das vezes, nenhum sintoma. Se o hospedeiro é imunocompetente, o desenvolvimento da imunidade específica acaba por bloquear a multiplicação bacilar com a formação do granuloma, que pode conter bacilos viáveis, mas com tendência a permanecerem dormentes durante toda a vida do indivíduo. Estes focos podem localizar-se na córtex ou nas meninges.

Após a formação do tuberculoma, se em algum momento as defesas do hospedeiro comprometem-se de maneira significativa, a população de bacilos até então dormentes, passa a se multiplicar, com desenvolvimento de doença.

Se, por outro lado, não se desenvolve a imunidade de base celular, os bacilos se multiplicam iniciando o processo patológico da tuberculose, geralmente nas meninges, com posterior comprometimento cerebral.

O processo inflamatório, nas duas circunstâncias, causa aumento da permeabilidade capilar, acúmulo de células no local da lesão, produção de exsudato, edema e fibrose. Dano vascular com trombose e conseqüentemente infartos, obstrução à livre circulação do liquor, muitas vezes com hidrocefalia e hipertensão intracraniana, além de comprometimento do tecido nervoso são as conseqüências imediatas do processo. A sintomatologia dependerá do local e da intensidade da inflamação.

A meningoencefalite tuberculosa geralmente tem início insidioso, exceto em crianças pequenas, quando a doença parece assumir característica aguda. Os sintomas gerais incluem febre, anorexia e adinamia. Os sintomas específicos são variáveis, sendo mais freqüentes os relacionados ao comprometimento inflamatório das meninges, como cefaléia, alterações de comportamento, diminuição do nível de consciência e confusão mental. O processo inflamatório cerebral determina o aparecimento de convulsões, de vômitos, além de alterações visuais e de fala.

O exame físico também mostra sinais variáveis, dependendo do estágio da doença e da região mais comprometida. Sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos, (principalmente 4o, 2o, 3o, 6o e 8o pares), além de evidências de alterações cerebelares, são os achados mais comuns. A pesquisa dos tubérculos coróides na retina é importante por tratar-se de sinal muito sugestivo de tuberculose e presente em até 80% dos casos de meningoencefalite por esta etiologia. Ainda na retina, o edema de papila sugere hipertensão intracraniana.

O comprometimento progressivo e difuso do SNC leva à hipertensão intracraniana, à decorticação e à descerebração.

As características do líquido cefaloraquidiano (LCR) na meningoencefalite são aqueles comuns na chamada meningite asséptica (*Veja quadro de diagnóstico diferencial da meningite asséptica a seguir*) caracterizado por pleocitose, predomínio de linfomononucleares, embora possa haver neutrófilos em maior número no início da doença, proteína alta e glicose baixa. A bacterioscopia geralmente é negativa, e a cultura, embora mais sensível, permite o isolamento do bacilo em não mais do que 15% dos casos. Além disso, a demora para o resultado da cultura praticamente invalida a utilização do método para a decisão sobre o início da terapêutica. Técnicas de lise centrifugação do material previamente à cultura permitem rendimento maior do método. A determinação da atividade da ADA, embora com acurácia muito menor do que para a tuberculose pleural, é exame importante na diferenciação com as outras etiologias da meningoencefalite linfomonocitária. Outras técnicas, como os imunoenaios para a pesquisa de antígenos do bacilo e de anticorpos mostram ainda resultados pouco promissores nas séries estudadas.

A tomografia computadorizada pode mostrar sinais de pequenos infartos, devidos a trombozes vasculares pelo processo inflamatório.

O tuberculoma intracerebral se manifesta como estrutura que ocupa espaço. Os sinais e sintomas dependerão da localização da massa que geralmente tem crescimento lento. O LCR é normal se não há comprometimento do espaço subaracnóide, podendo haver pequena elevação das proteínas. A tomografia mostra a massa, sua localização e relações, suas características morfológicas, mas é imprecisa para a diferenciação entre tuberculose e neoplasia.

Diagnóstico Diferencial da Meningite Asséptica

A Síndrome de Meningite Asséptica (designa meningite de origem infecciosa ou não, cuja causa não é aparente após pesquisa inicial de rotina) tem as seguintes características e causas:

Meningite bacteriana parcialmente tratada: uso prévio de antibióticos que atravessam a barreira hemato-encefálica, podem levar a uma meningite bacteriana sem a presença do agente no líquido. As meningites bacterianas não têm curso prolongado e a pesquisa de antígenos bacterianos no LCR pode esclarecê-la.

Meningites virais: Os vírus são a maior causa de síndrome de meningite asséptica. Enterovírus - a gravidade da doença nos adultos é bastante variável, com início agudo ou gradual, freqüentemente associado à faringite e outros sintomas respiratórios. Muitas vezes, tem caráter bifásico, podendo complicar com convulsões e coma. Os adultos têm curso mais prolongado de doença. É comum o líquido ser claro, com citometria global baixa predominando células linfomononucleares. Em geral, a glicorraquia está normal e a concentração de proteínas é normal ou levemente aumentada. Vírus da caxumba - a meningoencefalite por caxumba, também bastante freqüente, pode ocorrer antes, durante ou após parotidite ou até mesmo pode ocorrer sem aparente comprometimento glandular. HIV1 (vírus da aids) - uma minoria dos pacientes com infecção aguda por HIV pode apresentar meningite asséptica/ encefalite, neuropatia periférica e polineuropatia ascendente (S. de Guillian Barré). Os sintomas desaparecem após 10 a 15 dias. Herpes vírus - a maior parte se associa à infecção primária genital pelo HSV2 e menos freqüentemente à recorrência do herpes genital. Caracteriza-se por rigidez de nuca, cefaléia e febre e as complicações descritas são: retenção urinária, disestesias, parestesias, paraparesias e dificuldade de concentração. Todas as complicações regredem em 6 meses. As alterações bioquímicas, são sem dúvida, elementos que afastam o diagnóstico de meningite viral

Meningite por fungos: Vários fungos podem causar meningoencefalite, porém o *Cryptococcus neoformans* é o mais freqüente. Pode afetar todas as idades, embora seja mais comum nos adultos com idade compreendida entre 30 e 60 anos. De início insidioso na maioria dos casos, os sinais e sintomas mais comuns são: cefaléia, febre, náusea, vômito, alteração no nível de consciência, alterações de comportamento e os sinais de irritação meníngea. No entanto, chama atenção a acuidade visual manifestado por embaçamento da visão, por diplopia e por fotofobia. As alterações do líquido em muito se assemelham ao da tuberculose mas a pesquisa direta de fungos (preparação com tinta da China) é capaz de demonstrar o agente etiológico em aproximadamente 60% dos casos num primeiro exame. A pesquisa de antígenos criptocócicos por prova de Látex, exame de alta sensibilidade, é não reagente.

Meningite por espiroquetas: o *Treponema pallidum* dissemina-se no sistema nervoso durante a infecção primária e o seu isolamento pode ser realizado no líquido em 5 a 9 % de pacientes com teste sorológico negativo. A neurosífilis pode manifestar-se como meningite sífilítica, sífilis meningovascular, neurosífilis parenquimatosa e neurosífilis gomatósa dependendo do tempo de evolução da doença. Nos primeiros 2 anos após infecção é que se manifesta a meningite sífilítica com líquido claro com pleocitose mononuclear, proteína aumentada e glicose baixa.

Meningoencefalite tuberculosa: A meningoencefalite tuberculosa pode ocorrer em qualquer idade, mas é pouco comum nos menores de 6 meses e rara antes dos 3 meses. A clínica depende da idade do paciente, da gravidade da infecção, da imunidade ou da hipersensibilidade do paciente, da duração da doença e do tratamento instalado. De evolução insidiosa, pode ter curso agudo ou com predomínio persistente de neutrófilos - meningite neutrofílica prolongada. Pela definição do British Medical Council (1948), a maior parte dos casos evolui em 3 estágios:

- estágio I - fase prodrômica - sem sintomas definidos;
- estágio II - sinais de irritação meníngea, com discreta ou nenhuma queda do nível de consciência e discreto ou nenhum déficit neurológico;
- estágio III - grave comprometimento do nível de consciência, estupor ou coma, convulsões, paresia grosseira e movimentos involuntários.

As paralisias dos nervos cranianos ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com meningoencefalite tuberculosa e podem ser sinal de apresentação. O VI nervo craniano é o mais comumente envolvido, seguido pelo III e IV nervos. Inicialmente é unilateral, mas pode se tornar bilateral. Convulsões são descritas em todos os estágios.

Renal

A tuberculose do sistema urinário acomete indivíduos com média de 45 anos, sendo talvez a forma de tuberculose que apresenta maior período de latência. O tempo entre a primo-infecção e as manifestações clínicas pode chegar até a 20 anos.

O bacilo alcança o sistema urinário através de disseminação linfo-hematogênica implantando-se na córtex renal, onde se multiplica. O processo patológico avança pelas pirâmides até atingir o sistema coletor, com conseqüente comprometimento de cálices, pelves, ureteres e bexiga. O comprometimento é bilateral, mas quase sempre assimétrico, exceto nas fases avançadas da doença.

Doença de evolução lenta e silenciosa, a principal manifestação clínica é disúria e polaciúria, indistintas das de uma infecção inespecífica, e que são mais evidentes quando há comprometimento dos níveis mais baixos do sistema urinário. A dor lombar é manifestação da distensão da cápsula renal, sendo pois incomum, exceto em fases avançadas da doença, quando há nítida hidronefrose. Urgência urinária é observada nos comprometimentos mais graves da bexiga. Hematúria isolada, embora relatada em 27% dos pacientes em um hospital americano, não deve significar, a priori, diagnóstico de tuberculose, exigindo, sim, que se afastem outras causas como cálculos, cistite intersticial e neoplasias renais, vesicais e prostáticas. Os sintomas constitucionais raramente estão presentes. Destes, o mais comum é a febre, em menos de 5% dos casos. Os fenômenos inflamatórios e obstrutivos causados pela doença são responsáveis por sintomas inespecíficos como cólicas nefréticas, dor lombar, além de infecções urinárias por germes inespecíficos, às vezes com características de repetição.

A urografia excretora (UGE) tem apresentações que variam desde um exame normal, nas fases muito precoces da doença, até quadros com vários achados como veremos a seguir. Antes do acometimento do sistema excretor, a UGE não mostra grandes alterações anatômicas, exceto se houver formação de cavidades na córtex. Quando o processo alcança os cálices, a alteração radiológica inicial é um pequeno serrilhado visto na sua borda. Alteração discreta deve ser procurada com cuidado. O comprometimento ureteral leva a estenose, que pode ser observada principalmente nas junções uretero-piélica e uretero-vesical. Quando o comprometimento acontece ao longo do ureter, existe diminuição do calibre do órgão, com áreas de estenose alternando-se com áreas de dilatação.

Com a progressão da doença, o ureter perde sua flexibilidade, assumindo um aspecto rígido ao exame. A evolução da estenose leva ao baqueteamento calicial seguido de hidronefrose. Se houver oclusão completa, o rim correspondente ficará excluído. Quando o bacilo alcança a bexiga, inicia-se processo inflamatório que, com o tempo, substitui o tecido elástico do órgão por tecido fibroso. Isto causa diminuição do tamanho e da distensibilidade da bexiga, que podem ser observadas à UGE. Calcificações podem ser observadas no parênquima renal. Se há formação de cavidades, existe rechaço das estruturas do sistema coletor, podendo haver entrada do contraste nos óstios de drenagem, com evidência de seu espaço interno.

A ultra-sonografia mostra com mais detalhe a textura do parênquima renal, suas delimitações e relações, a presença de microcalcificações, além da existência ou não do rim quando este não pode ser visualizado à urografia.

A tomografia computadorizada detalha a composição estrutural dos órgãos, sendo de grande auxílio em algumas circunstâncias.

A urina tipo I mostra desde alterações leves, como leucocitúrias discretas, até piúria maciça. O achado mais comum é a leucocitúria ou piúria com cultura negativa para germes inespecíficos. Em mulheres, deve-se atentar para possível leucorréia como causa de falsa leucocitúria. O pH tende a ser ácido, ao contrário das infecções inespecíficas. A hematúria pode acompanhar a leucocitúria; mais raramente aparece isolada, quando deverá ser investigada quanto a outras etiologias. Hematúria maciça é rara na tuberculose. O dismorfismo eritrocitário deve sempre ser procurado.

A urocultura é negativa para germes inespecíficos. Quando há fenômenos obstrutivos importantes, pode-se observar infecção urinária concomitante. A destruição de grandes quantidades de tecido pode criar condições para colonização de bactérias, que podem ser recuperadas à cultura.

A baciloscopia raramente é positiva, exceto quando há grandes lesões com populações bacilares muito numerosas. A presença de micobactérias saprófitas nos genitais e sistema urinário, além da possibilidade de recuperação de bacilos presentes na água, desautoriza a baciloscopia como diagnóstico da doença.

A cultura de urina no meio de Lowenstein Jensen é o exame mais importante para o diagnóstico. Sua positividade também dependerá da magnitude das populações bacilares presentes. Dificuldade adicional está na necessidade de descontaminação do material que, se não for cuidadosa, poderá permitir o crescimento de outras bactérias ou destruir os bacilos existentes. Por esta razão, desaconselha-se o exame de amostras de urina de 24 horas, preferindo-se as amostras matinais, geralmente com maior concentração bacilar, e não estocadas, minimizando, assim, a possibilidade de contaminação. Esses dois cuidados aumentam significativamente o rendimento do método. Um mínimo de cinco amostras, em dias consecutivos, deve ser solicitado para a investigação.

O estudo anátomo patológico na tuberculose do sistema urinário é difícil. Doença de características focais no rim, dificilmente é alcançada por biópsia percutânea. No entanto, quando existe comprometimento vesical, a cistoscopia é de grande ajuda pela possibilidade de biópsia da mucosa da bexiga. A cistoscopia é obrigatória nos casos de hematúria maciça, quando se afastou origem alta do sangramento.

A detecção de marcadores biológicos na urina é de pouco auxílio. A determinação da atividade da ADA é prejudicada, pois a reação utiliza amônia, abundante neste fluido. A pesquisa de antígenos e anticorpos pode ser útil, necessitando estudos mais aprofundados para sua utilização na prática clínica. A PCR, resolvidas as dificuldades para sua utilização segura em maior escala, poderá ser o exame definitivo para o diagnóstico inclusive das formas iniciais da tuberculose do sistema urinário.

Óssea

A via de chegada é a hematogênica embora em algumas circunstâncias, a disseminação linfática possa ser responsável pela contaminação de estruturas ósseas. Exemplo disso é a espondilite, que pode acontecer a partir da tuberculose pleural.

O comprometimento ósseo na tuberculose é uma osteomielite determinada pelo processo inflamatório de resposta à presença do bacilo. A artrite ocorre por extensão deste processo para a articulação, ou por contaminação direta pela via hematogênica. Embora seja possível o comprometimento simultâneo de vários locais, a tuberculose óssea caracteristicamente é localizada, sendo uma das causas de monoartrite.

Os ossos mais comprometidos são as vértebras, seguidas das epífises dos ossos longos. O joelho e o quadril são as articulações preferencialmente afetadas.

Dor e aumento do volume articular são os achados mais frequentes. A dor é de instalação insidiosa e lentamente progressiva quanto a sua intensidade. O derrame articular não apresenta características de

processo agudo, não se observando sinais flogísticos importantes. A impotência funcional sobrevem com a evolução do processo. Nas fases avançadas, aparece abscesso frio, que pode ser seguido de fistula cutânea, ocorrência freqüente nesta forma clínica da doença.

Os achados radiológicos incluem áreas localizadas de osteoporose, distensão capsular e aumento de partes moles. Nos ossos longos, imagens císticas metafisárias podem ser observadas, geralmente sem reação de esclerose ao redor. Perda da sombra da cortical na superfície de sustentação de peso e posterior diminuição dos espaços articulares são os achados mais freqüentes nas articulações maiores. Imagens líticas nas superfícies articulares, destruição óssea subcondral e finalmente destruição da articulação com fusão óssea são observados nas fases avançadas da tuberculose. Os sintomas constitucionais são pouco comuns.

A análise do líquido sinovial mostra proteínas altas e glicose baixa, geralmente com taxas em média 40mg aquém da glicemia. A citologia revela, nas fases iniciais, baixa celularidade, com predomínio linfocitário. Quando existe comprometimento ósseo ou cartilaginoso importante, a contagem de leucócitos sobe para 10 a 20 mil células por mililitro, podendo chegar a níveis considerados “sépticos”. Além disso, o diferencial de células passa a mostrar predomínio de polimorfonucleares, ao contrário da maioria dos outros fluidos corpóreos acometidos pela doença. A bacteriologia do líquido revela positividade em aproximadamente 20% para a baciloscopia direta, e perto de 90% para a cultura do líquido sinovial. A secreção das fistulas deve ser analisada bacteriologicamente.

Nenhum marcador parece útil para o diagnóstico da tuberculose com comprometimento articular. A biópsia aberta da sinóvia é o método mais sensível para a obtenção de material para estudo histológico. O quadro é o do granuloma clássico. O diagnóstico é definitivo apenas com a identificação do bacilo. Se ele não está presente, as outras doenças granulomatosas devem ser consideradas. Pode-se ainda semear o fragmento da sinóvia em meios específicos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a doença reumatóide, artrites bacterianas, artrites fúngicas, doença de Crohn, eritema nodoso e neoplasias.

Na espondilite, as vértebras dorsais baixas e lombares altas são as de localização preferencial. O bacilo se instala inicialmente na porção anterior do corpo vertebral, com destruição desta parte do osso. A vértebra tende a encunhar-se, sendo acompanhada pelo restante da coluna, com formação da cifose, característica do mal de Pott. O caseo produzido sai do osso para dentro dos espaços ligamentares. Forma-se então uma coleção de aspecto fusiforme, que é o abscesso paravertebral, visível à radiologia convencional, mas principalmente à tomografia computadorizada. Com a progressão do abscesso, o material caseoso alcança as vértebras adjacentes, com conseqüente comprometimento também destas estruturas. Esta disseminação por contigüidade para outras vértebras quase nunca compromete mais do que duas delas, ao contrário do comprometimento neoplásico metastático da coluna, em que várias vértebras podem estar afetadas.

A dor é o sintoma mais importante, aparecendo sobretudo nos momentos de relaxamento da musculatura paravertebral. Assim, é característico, na espondilite tuberculosa, o “grito noturno”, que acontece durante o sono.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as espondilites infecciosas inespecíficas, principalmente por *Stafilococcus aureus*, e fúngicas, além dos processos neoplásicos, sobretudo metastáticos [3,4,37,38].

Oftálmica

A tuberculose oftálmica pode atingir qualquer parte do olho, mas é a úvea a região mais comprometida. O diagnóstico é presuntivo e leva em consideração o aspecto granulomatoso observado ao fundo de olho e o PPD que é reator forte. Geralmente não há concomitância com lesões pulmonares em atividade, com exceção da tuberculose disseminada, na qual se observam os tubérculos coróides, associados a lesões miliares no pulmão.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com toxoplasmose, lues, sarcoidose, brucelose e toxocaríase.

Com muita freqüência, o olho pode ser sede de reações de hipersensibilidade aos componentes do bacilo de Koch. Estas reações têm histologia semelhante às do processo granulomatoso da tuberculose, mas sem a presença do bacilo. Clinicamente é muito difícil diferenciá-las da doença pela presença da bactéria. A única apresentação típica da reação de hipersensibilidade é a cerato-conjuntivite flictenular [3,4,6,39].

9.3 Pacientes infectados pelo HIV

Quando a tuberculose aparece precocemente no decorrer do curso da infecção pelo HIV, pode apresentar características semelhantes às da tuberculose clássica, com predominância da forma pulmonar isolada. Se, no entanto, esta sobrevem numa fase mais avançada da imunodepressão, o aparecimento de

formas disseminadas e extrapulmonares é comum, apesar de o pulmão ser, ainda, a localização mais freqüente.

Os sítios extrapulmonares mais freqüentemente acometidos são linfonodos, medula óssea, trato genitourinário, sistema nervoso central e fígado, podendo acometer também pleura, peritônio e pericárdio. Além disso, a tuberculose já foi diagnosticada em localizações incomuns como pele (incluindo úlcera anal), baço, ouvido e articulação. Em um estudo realizado em São Paulo, no Centro de Referência e Treinamento em DST/aids, entre os 434 pacientes infectados pelo HIV e com diagnóstico de certeza de tuberculose (*M. tuberculosis* identificado em espécime biológico), no período de 1986 a 1994, 37% apresentaram acometimento extrapulmonar.

Devido à importância tanto epidemiológica quanto clínico-assistencial da associação dessas duas doenças, técnicos das Coordenações de DST/aids, de Pneumologia Sanitária e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia têm-se reunido periodicamente, há alguns anos, com a finalidade de elaborar recomendações para o manejo da co-infecção. Devido à elevada prevalência da associação TB/HIV, ao comportamento não habitual da tuberculose em um indivíduo infectado pelo HIV e às suas implicações terapêuticas e de diagnóstico, o Estado de São Paulo, através da Portaria CIP-4, de 23/10/98, normatiza o oferecimento do teste anti-HIV para todo paciente com diagnóstico de tuberculose. Para fins de vigilância epidemiológica, o aparecimento de tuberculose extrapulmonar, pulmonar não-cavitária ou disseminada em indivíduo com 13 anos ou mais são, por elas mesmas, critérios de definição de caso de aids no Brasil. Para a forma pulmonar cavitária, a associação com alguns outros sinais ou sintomas ligados à aids (como caquexia ou perda de peso maior que 10%, astenia, anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, dermatite persistente, disfunção do SNC, diarreia por um período igual ou superior a 30 dias, febre maior ou igual a 38^o, por tempo maior ou igual a 1 mês e linfadenopatia persistente, em 2 ou mais sítios; ou mesmo com herpes zoster em indivíduo com até 60 anos, candidíase oral ou leucoplasia pilosa) permite atingir a pontuação necessária para que seja feito o diagnóstico de aids (critério Rio de Janeiro/Caracas).

Os sinais e sintomas clínicos não são específicos, pois podem se confundir com sinais e sintomas de outras infecções oportunistas ou mesmo com aqueles devidos ao próprio HIV. Os mais comuns são a febre e os suores noturnos, sendo também freqüentemente relatadas a perda de peso e a anorexia. Nas formas pulmonares, são comuns tosse, dispnéia e expectoração, porém são raros os casos com hemoptóicos ou hemoptises, devido à manifestação pulmonar não cavitária. A duração dos sintomas varia, podendo ser de algumas semanas a alguns meses.

Ao exame físico, pode-se encontrar linfadenopatia regional ou localizada, hepatomegalia e esplenomegalia. A ausculta pulmonar freqüentemente é pobre ou mesmo normal. Outras infecções oportunistas, como a candidíase oral e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, podem aparecer concomitantemente.

9.3.1 Radiologia

A apresentação à radiografia pulmonar pode variar de acordo com o grau de comprometimento da imunidade. Numa fase precoce da infecção pelo HIV, os achados radiológicos se assemelham àqueles encontrados no paciente não infectado pelo HIV, com acometimento de ápices pulmonares inclusive cavitação. Quando em uma fase mais avançada, porém, são comuns os infiltrados intersticiais (indistinguíveis dos observados na pneumonia por *P. carinii*), os infiltrados em localizações incomuns e as adenomegalias mediastinais.

9.3.2 Perfil imunológico

Quanto ao teste tuberculínico como auxiliar no diagnóstico de TB, embora a anergia nem sempre esteja correlacionada com evidência clínica de imunossupressão, parece, no entanto, diretamente relacionada com a função imune (alguns estudos mostraram que, apesar de a anergia ser freqüente num estágio avançado da aids, 50 a 80% dos indivíduos soropositivos não-aids, no entanto, reagem ao PPD e um terço ou a metade dos pacientes com aids e tuberculose apresentam endureção maior que 10mmA população linfocitária, por sua vez, pode encontrar-se diminuída somente por causa do aparecimento da tuberculose, retornando ao normal após algumas semanas de tratamento, em indivíduos imunocompetentes. A avaliação de 459 pacientes do CRT-DST/aids, notificados de 1996 a 1999, pela primeira vez no serviço e com dados disponíveis, mostrou uma razoável mudança ao longo dos anos, no perfil de CD4 na época do diagnóstico de TB: enquanto em 1996 o percentual de pacientes com CD4 abaixo de 200/mm³ era de 68,8% e entre 200 e 500/mm³ de 23,1%, em 1999 esses percentuais foram de 63% e 33,3, respectivamente.

9.3.3 Perfil laboratorial

A confirmação bacteriológica do diagnóstico de TB em HIV+ é de grande importância, em função de todas as implicações decorrentes da interação de drogas anti-tuberculose e anti-retrovirais. Além disso, muitas vezes o diagnóstico diferencial entre a pneumonia por *P. carinii* e a tuberculose implica a adoção de terapêuticas imediatas, que poderão influenciar decisivamente no curso da doença. Por outro lado, a concomitância dessas duas doenças não é incomum, e a instituição de tratamento para uma delas, sem melhora evidente, pode ser indicativo da presença da outra.

10. Conclusão

Assim, para todo paciente com suspeita de tuberculose, deve ser pesquisada a presença do bacilo em espécimes biológicos relacionados aos sinais/sintomas apresentados. Muitas vezes, no entanto, a baciloscopia direta nesses pacientes pode ser negativa, seu diagnóstico sendo feito somente através da cultura. Além disso, a recuperação de bacilo da tuberculose em hemocultura é uma outra possibilidade, quando há forte suspeita de TB e somente sintomas gerais. A indicação rotineira de cultura em material biológico desses pacientes, portanto, já está estabelecida. Em relação à identificação da micobactéria, tal medida é de grande valia para diagnóstico de doença por micobactérias não tuberculosas, principalmente as do Complexo *Mycobacterium avium intra-cellulare*, que são relativamente comuns em pacientes com CD4 abaixo de 50/mm³ e demandam tratamento específico. Já a importância do teste de sensibilidade torna-se evidente quando verificamos a taxa de resistência em infectados pelo HIV, para adoção de tratamentos compatíveis no menor tempo possível, haja vista a evolução freqüente para óbito, em pacientes com cepa resistente.

A adoção de novos métodos laboratoriais que possibilitem um diagnóstico rápido torna-se, assim, um dos objetivos a serem alcançados e estendidos ao maior número possível de co-infectados. Os métodos automatizados de cultura, por exemplo, e que são descritos em outro capítulo deste livro, já provaram sua eficácia e efetividade, o que torna altamente desejável seu emprego em uma escala maior, na rede pública, principalmente para diagnóstico de TB na população HIV positiva, de maior vulnerabilidade a esta doença.

Bibliografia

1. Afione JB, Ide Neto J. Diagnóstico de tuberculose pulmonar escarro negativo. J Pneumol 1993 mar; 19(1):37-41.
2. American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? Am J Respir Crit Care Med 1997; 155 (5):1804-14.
3. Aschoff L. Anatomia patológica de la tuberculosis. Barcelona: Editorial Labor; 1935.
4. Brown TJ, et al. Evaluation of three commercial detection systems for Mycobacterium tuberculosis where clinical diagnosis is difficult. J Clin Pathol 1999; 52: 193-97.
5. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000; 49 (9):185-9.
6. Centers for Disease Control and Prevention-CDC. National MDR-TB task force. National Action Plan to Combat Multidrug Resistant Tuberculosis. April; 1992. p.11-57.
7. Chaulet P. Proposal of an improve score method for the diagnosis of pulmonary
8. Chretien J, Hirsh A, Danel C, Aeoloni J. Diagnostic aspects. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A. The pleura. health and disease. New York: Marcel Dekker; 1985. p.154-64.
9. Cohn DL, O'Brien RJ. The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries. Int J Tuberc Lung Dis 1998 Jan; 2(1):16-26.

10. Crofton J, Horner N, Miller F. Tuberculosis in children. In: Clinical Tuberculosis. Londres: Macmillan;1992. p. 29-82.
11. Fiuza de Melo FA, Cestari Filho F, Quilici B. Tuberculose pulmonar abacilífera e tratamento de prova. J Pneumol 1988; 14(supl): 168.
12. Fiuza de Melo FA, Granito MPF, Salles VB, Cotarelli MFO, Gonçalves MJPR, Afiune JB. Tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em serviço de referência. J Pneumol 1990;16 (supl).
13. Fourie PB, Becker PJ, Festenstein GB et al. Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:116-123.
14. Gerhardt G, Natal SR, Perera A, Lima SF, Penna MLF, Campos HS, Wanke B, Werneck A e Manceau JN. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. J Pneumol 1998;14(supl. 1): 137.
15. Gonçalves AJR, Suzuki LE., Moreira A.S, Faray SRC, Tavares SM, Duarte F, Souza RJS, Viana A.P, Castro TT. Revisão de 45 casos de tuberculose miliar em adultos; estudo clinicopatológico. Ver Soc Bras Med Trop 1972; 4(1):55-68.
16. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis: a neglected problem at the turn of the century. Int J Tuberc Lung Dis 1999 Jul; 3 (7): 564-81.
17. Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray JF, Nadel JÁ, editors. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Company; 1988. p.1094-1160.
18. Hopewell PC. Impact of human Immunodeficiency virus infection on the epidemiology; clinical features, management, and control of tuberculosis. Clin Chest Med 1992;15:540-47.
19. Hopewell PC. Tuberculosis and infection with the human immunodeficiency virus. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis _ a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker; 1993.
20. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Carvalho ACC, Carvalho CE, Bravo-de-Souza R, Andrade GN, Galvão-Castro B, Castilho EA, Hearst N. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr 1993 ;6: 1008-12.
21. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of Ct in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. Chest 1996;110: 977-84.
22. MacAdams HP, Erasmus J, Winter JÁ. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. The radiologic clinics of North America. W.B. Saunders ; 1995. p. 655-678. (Co.33).
23. McGuinness G, Naidich DP, Jargidar L, et al. High resolution CT findings in miliary lung disease. J Comput Assist Tomogr 1992;16:384-90.
24. Ministério da Saúde. Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes. Coordenação Nacional de DST/AIDS. (<http://www.aids.gov.br>).
25. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: CNCT/NUTES/UFRJ;1992.
26. Oh YH, Kim YH, Lee NJ, et al. High-resolution CT appearance of miliary tuberculosis. J Comput Assist Tomogr 1994; 18: 862-66.
27. Optican RJ, Ost A., Ravain CE. High-resolution computed tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. Chest 1992; 102: 941-43.
28. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001 March 29; 344 (13): 984-96.
29. Rigsby MO, Friedland G. Tuberculosis and immunodeficiency virus infection. In: DeVitta Jr VT, Hellman S, Rosenberg AS, editors. Aids: etiology, diagnosis, treatment and prevention. 4nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
30. Roper, WL. Prevention : CDC commitment to quality of health care. Am Soc Microbiol News 1990; 56(11):556-57.
31. Rosemberg J, Tarantino AB. Tuberculose. In: Doenças pulmonares. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997. p.323-418.
32. Sant' Anna CC. Formas clínico-radiológicas. In: Sant' Anna CC, Bethlem N. Tuberculose na infância.

2^a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1988. p. 36-52.

33. Schaaf HS, Donald PR, Scott F. Maternal chest radiography as supporting evidence for the diagnosis of tuberculosis in childhood. *J. Trop. Pediatr.* 1991; 37: 223-225.
34. Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis. *Pediatr* 1969; 43: 260-263.
35. Tidijani O, Amedonne A, Ten Dam HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle* 1986; 67: 269-281. tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 309.
36. Tuset M, Miró JM, Codina C, et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados em tratamiento de la tuberculosis. *Enf Emerg* 2000; 2(1):16-32,
37. US Public Health Services and Infectious Disease Society of America Working Group. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections (OIs) in persons infected with human immunodeficiency virus. HIV/AIDS. Treatment Information service home page (www.hivatis.org/guidelines/OIGuidelinesJuly2001.pdf).
38. Watterson SA, Drobniowski FA. Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. *J Clin Pathol* 2000 Oct; 53 (10):727-32.

Capítulo 4

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE



*“Enfermei. Nem eu sei como lhes conto
o triste caso destes tristes dias...”*

Trecho da composição de Marcelo Gama.

CAPÍTULO 4

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Principais conceitos a serem trabalhados:

- Os seguintes conceitos são fundamentais para o exercício profissional: persistência bacilar, resistência aos medicamentos, fases de ataque e manutenção, esquemas e doses e efeitos colaterais dos fármacos.
- A quimioterapia reduz a mortalidade, o período de transmissibilidade e pode ser usada para prevenir que pessoas infectadas evoluam até a doença.
- As bases bacteriológicas que sustentam os conceitos fundamentais da quimioterapia da tuberculose são: a aerobiose estrita que favorece as populações de crescimento rápido no interior de cavernas e que podem possuir populações resistentes; a multiplicação lenta ou intermitente no interior de macrófagos ou lesões fechadas, responsável pela persistência bacilar que provocam recaídas e recidivas e a alta proporção de mutantes resistentes.
- Existem dois tipos de resistência: a natural devido a mutações genéticas e adquirida devido a seleção de germes por uso inadequado dos medicamentos.
- Para prevenir recaída e recidivas (bacilos persistentes) e aparecimento de resistência se dividem os esquemas de tratamento em duas fases: a fase de ataque para reduzir rápida e drasticamente a população bacilar e a proporção de mutantes resistentes; e a fase de manutenção para eliminar os germes persistentes.
- A rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E) agem bem em meio ácido, no interior de macrófagos; a rifampicina age bem em lesões fechadas e nas lesões abertas as de melhor ação são a rifampicina, isoniazida e estreptomicina.
- Três regras básicas: associar pelo menos três medicamentos, tempo prolongado de tratamento e regularidade na tomada da medicação.
- A forma de tuberculose com bacilos resistentes à rifampicina e isoniazida foi denominada Tuberculose Multirresistente (TBMR).
- O tratamento de doentes de tuberculose infectados pelo HIV/aids, e que fazem uso concomitante de anti-retrovirais do tipo de inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) promove interações medicamentosas que reduzem significativamente os níveis sérios dos anti-retrovirais, aumentando as oportunidades de surgirem resistência do HIV aos atuais esquemas. Existem recomendações especiais para manuseio de pacientes com esta associação.

|

1. Introdução

A tuberculose é uma doença grave, porém curável em praticamente 100% dos casos novos, desde que obedecidos os princípios da moderna quimioterapia. A associação medicamentosa adequada, as doses corretas, o uso por tempo suficiente, com supervisão da tomada dos medicamentos são os meios para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência às drogas, assegurando, assim, a cura do paciente. A descoberta e o conseqüente tratamento adequado do paciente são considerados a principal estratégia de intervenção na tuberculose. Dessa forma, se reduz as fontes de infecção e o impacto da doença na comunidade.

Breve histórico da quimioterapia no Brasil

Em 1907, Oswaldo Cruz, então Diretor Geral de Saúde Pública, iniciou a primeira ação pública efetiva contra a doença no Brasil. Em 1920, criou-se a Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose, priorizando a descoberta e tratamento adequado dos doentes. A seguir, em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou ações profiláticas, hospitalares, dispensariéis e laboratoriais, coordenadas pelo Setor Público. Na década de 40, ainda na era pré-quimioterápica, a estratégia adotada para o controle da doença era de um leito para cada óbito por tuberculose já que o tratamento era hospitalar, preferencialmente o pneumotórax e outras técnicas cirúrgicas. Impossibilitados de se atingir a meta, optou-se pelos dispensários, unidades ambulatoriais responsáveis pelo diagnóstico e tratamento da tuberculose. Datam de então a obrigatoriedade do exame radiológico periódico e a vacinação BCG oral para todos os recém-nascidos.

A estreptomicina foi descoberta em 1944, a seguir a isoniazida e o ácido para-amino-salicílico (PAS). Com drogas efetivas contra o BK, o panorama transformou-se. A partir da década de 60, foi possível assegurar cura para a maior parte dos doentes que cumpriam o esquema terapêutico corretamente. Oposta à da era pré-quimioterápica, quando a mortalidade por tuberculose era de 50 a 60%¹⁴.

No final da década de 40 e década de 50 algumas formulações marcaram o rumo do programa de tuberculose. Em 1947 a Sociedade Brasileira de Tuberculose (SBT) recomenda prioridade ao tratamento ambulatorial nos dispensários, enquanto o poder público, através da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), fundada em 1946, aumentava os leitos de tuberculose em 30% no país, entre 1946 e 1950. A ampliação populacional e territorial da ação contra a tuberculose aumentou o número de doentes identificados, o tempo médio de hospitalização e a conseqüente elevação nos custos. Priorizou-se, então, a ação dispensarial, tornando o diagnóstico e tratamento mais precoces. A partir de então, a CNCT equipou os dispensários, aumentou seu número e interiorizou as ações de Unidade Móveis.

No final da década de 50 foi detectado o primeiro grande problema em relação à efetividade da quimioterapia antituberculose. Estudo do Laboratório Central de Tuberculose, realizado em 1959, mostrou resistência a pelo menos dois medicamentos em 68% dos doentes hospitalizados e em 66% dos tratados ambulatorialmente. Tal resistência, aliada de mortalidade hospitalar elevada, com baixos percentuais de alta por cura e ao alto custo da hospitalização, fez com que a CNCT promovesse a definição de normas padronizadas para o combate à doença. Em razão desta estratégia foi organizado o sistema de notificação / informação, fundamental para o conhecimento da magnitude do problema e dos efeitos das ações executadas.

A partir de 1964, com os resultados desfavoráveis da quimioterapia, passou-se a classificar o doente de acordo com o prognóstico de recuperação: VT - virgem de tratamento e sensível às drogas; PS - provavelmente sensível às drogas; C1 - crônico passível de recuperação cirúrgica; C2 - crônico grave não passível de recuperação cirúrgica. Data deste ano a introdução do tratamento padronizado em todo o país. O esquema era composto pela estreptomicina (S), pela Isoniazida (H) e pelo ácido paraamino salicílico (P), e tinha uma duração de 18 meses, sendo indicado para os PS (pacientes sensíveis). Para os crônicos foram definidos esquemas de 2ª linha e de reserva, compostos pelo Etambutol (E), Etionamida (Et), Pirazinamida (Z), viomicina (V), capreomicina (CM) e outros medicamentos.

Em 1965, o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses (3SHP / 3HP / 6H) e o retratamento com 4EZEt / 8EEt ou Z. Deve-se ressaltar que o Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar egimes com 12 meses de duração de forma padronizada. A avaliação dos resultados do tratamento ambulatorial, realizada de 1966 a 68, revelou que cerca de 69% dos doentes curavam, 14% abandonavam o tratamento, 6% cronicavam e 3% morriam. Os demais (8%) enquadravam-se em outras situações. Em 1971, o esquema terapêutico padronizado de primeira linha foi modificado, passando a ser composto pela estreptomicina (S), pela isoniazida (H) e pela tioacetazona (T) (3SHT/9HT).

Em 1979, o esquema foi novamente modificado, passando a ser composto pela rifampicina, pela isoniazida e pela pirazinamida, com 6 meses de duração (2RHZ / 4RH). O esquema encurtado é eficaz e menos tóxico, apesar de 20 vezes mais caro que o anterior. Entretanto, seu uso, associado a uma política racional de redução de hospitalizações, trouxe economia significativa de recursos, possibilitando sua implementação em todo o país, de forma pioneira em todo o mundo.

Neste capítulo são descritas as bases bacteriológicas e farmacológicas que sustentam cientificamente o alto poder de cura dos tratamentos modernos. Alguns conceitos, considerados fundamentais, devem ser do domínio intelectual e prático do médico, como os de persistência bacilar, resistência aos medicamentos, fases de ataque e de manutenção do tratamento, doses e efeitos colaterais dos fármacos em uso. Nesse sentido tem maior importância a relação da equipe de saúde com o paciente de tuberculose, considerando-se seu perfil social, econômico, cultural, os problemas de acesso aos serviços de saúde, a presença de co-morbidades e de hábitos nocivos, como o alcoolismo ou o uso de drogas, entre outros.

A quimioterapia diminui drasticamente a mortalidade, reduz o período de transmissibilidade, e quando usada profilaticamente, previne o adoecimento, constituindo assim a ferramenta mais importante no controle da doença. Tem por fundamento: as bases bacteriológicas, as bases farmacológicas, os estudos experimentais e os ensaios terapêuticos.

2. A Maneira de Tratar o Paciente Assegura o Sucesso do Tratamento

Os postulados de Fox na década de 60, descrevem os fatores que influenciariam a resposta no tratamento da tuberculose, em ordem decrescente de importância: a regularidade no uso dos medicamentos e a eficácia do esquema seriam os pontos críticos; fatores outros, como a gravidade da doença, repouso, cuidados de enfermagem, traços psicológicos, dieta, teriam papel menos relevante.

Desde então, muitos estudos desenvolvidos em diferentes realidades, inclusive no Brasil, demonstraram, consensual e consistentemente que a adesão ao tratamento, aí incluídos a regularidade com as tomadas dos medicamentos, a completude do regime prescrito, e o comparecimento regular às consultas médicas, é o fator chave para o sucesso de qualquer regime. Conhecido o poder bactericida dos medicamentos e os resultados esperados de sucesso, o desempenho da equipe multidisciplinar de saúde é estratégico para a adesão do paciente ao tratamento, no sentido de identificar fatores que poderiam incorrer em risco de abandono, quer por razões ligadas ao próprio paciente ou às condições ambientais ou sociais em que este vive.

Um estudo randomizado desenvolvido em população urbana de duas grandes cidades brasileiras, ao final da década de 90, revelou um conjunto de atributos que, se somados, representam uma probabilidade acima de 50% de abandonar o tratamento. São eles: sexo masculino, etnia não branca, situação sócio econômica abaixo da linha de pobreza (classes D e E, de acordo com a Classificação Econômica Brasil), com doença pulmonar grave (assim chamados os casos com manifestação bilateral cavitária), e uso de drogas.

Portanto, a identificação de uma ou mais dessas condições, e outras eventualmente detectadas em cada realidade, exigem uma modalidade de tratamento diferenciada que assegure a adesão e a completude dos tratamentos.

Este mesmo estudo, revelou ainda que, parece contribuir para aumentar a adesão o fato de o (a) paciente ter uma co-morbidade que o (a) faça frequentar com regularidade serviços de saúde para controle e recebimento de medicação, em programas como diabetes e hipertensão arterial, por exemplo.

3. As Bases Bacteriológicas

Dentre as diversas características do *M. tuberculosis*, três são importantes para entender o tratamento quimioterápico: a aerobiose estrita, a multiplicação lenta e a alta proporção de mutantes resistentes (Quadro 1).

Quadro 1 - Características do bacilo importantes para a quimioterapia

<p style="text-align: center;">AEROBIOSE ESTRITA MULTIPLICAÇÃO LENTA ALTA PROPORÇÃO DE MUTANTES RESISTENTES</p>

3.1 Aerobiose estrita

Por necessitar de oxigênio para seu metabolismo, os bacilos se comportam de maneira diferente de acordo com localização e tipo de lesão no organismo. No interior dos macrófagos, em condições desfavoráveis provocadas pelo pH ácido do meio intracelular, pela ação enzimática da célula e pela deficiente oferta de oxigênio, embora consigam se multiplicar, os bacilos o fazem de forma lenta. Em lesões fechadas, caseosas, com pH neutro ou ácido, eles têm que acumular uma certa quantidade do oxigênio proveniente do metabolismo tecidual para então se multiplicarem, apresentando um crescimento intermitente. Destaca-se que, em certas áreas dessas lesões, com inflamação aguda e necrose, pode existir uma acidificação provocada por hipóxia, acúmulo de CO₂ e ácido lático, o que dificulta ainda mais o crescimento bacilar.

Esses bacilos de crescimento lento ou intermitente, das populações intracelulares e das lesões fechadas, onde a ação da droga é mais demorada, são denominados de "*persistentes*", responsáveis pelas recaídas e pelas recidivas. Caracterizam, também, a doença em seu estágio de latência clínica, hoje um dos grandes desafios no campo do diagnóstico e do tratamento da tuberculose.

Por fim, com a liquefação do cáseo e o esvaziamento da lesão, sobretudo nos pulmões, o bacilo encontra na parede da cavidade formada, em condições ideais para sua multiplicação, tanto pela boa oferta de oxigênio e pelo pH neutro como pela presença de substâncias nutrientes, desenvolvendo então um crescimento rápido. Nestas lesões, formam-se grandes populações bacilares que, se tratadas inadequadamente, resultam na falência do tratamento pelo aparecimento de "*bacilos resistentes*".

Os medicamentos apresentam diferentes atuações conforme o tipo de população bacilífera. No interior dos macrófagos agem as que melhor se difundem no meio intracelular e atuam em pH ácido, no caso a rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E). Nas lesões fechadas, onde o crescimento bacilar é intermitente, a droga mais efetiva e de maior rapidez de ação é a R, sendo a atuação da isoniazida (H) mais lenta e demorada. Na parede cavitária, as ações da rifampicina, da isoniazida e da estreptomicina (S), que só age em pH neutro, são boas.

3.2 Multiplicação lenta

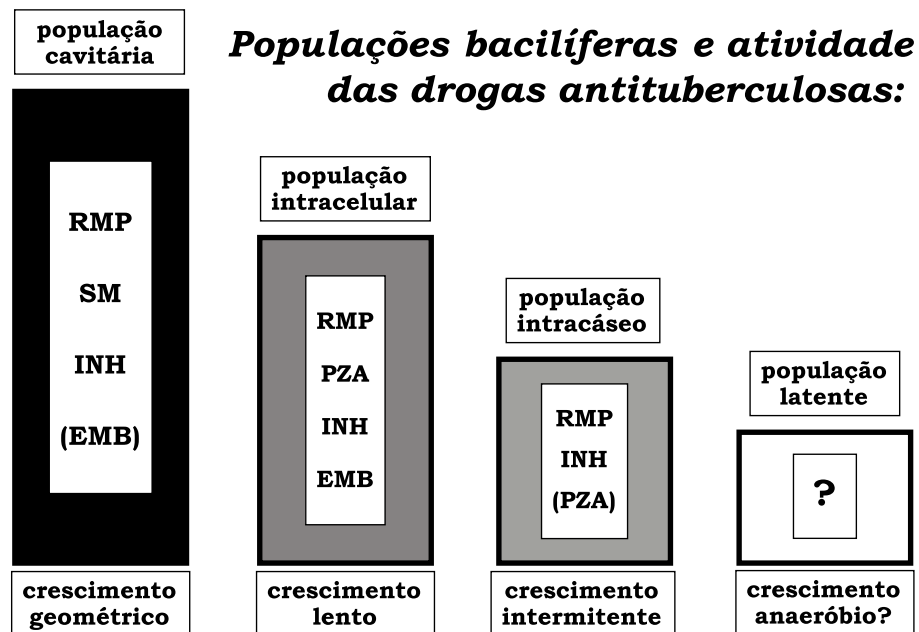
Na medida em que desloca de forma prioritária seu metabolismo para a construção da cápsula, em detrimento da própria construção proteica celular, o bacilo apresenta uma contradição não aguda entre conteúdo (citoplasma) e continente (cápsula), tornando lenta sua divisão celular. Por encontrar dificuldades de penetração através da cápsula, os medicamentos só agem durante o metabolismo ativo, quando da divisão bacilar. Desse modo, quanto mais lento o metabolismo, mais demorada também será a atividade medicamentosa. No estado de infecção, sem doença e sem atividade bacilar, os medicamentos não apresentam atividade. Esta característica do bacilo determina uma evolução crônica para a doença e exige um tempo maior de tratamento.

3.3 Alta proporção de mutantes resistentes

A quimioterapia moderna para tuberculose, desde os postulados de Wallace Fox, corretamente prescrita e administrada, cura 98 a 99% dos casos nunca tratados, e com cepa de *M. tuberculosis* sensível a todos os medicamentos.

O *M. tuberculosis* apresenta uma frequência de mutantes naturalmente resistentes às drogas, variável de acordo com cada uma delas. São extremamente raros para a rifampicina (1 em cada 10 milhões), menos raros para o etambutol, a isoniazida e a estreptomicina (1 em cada 100 ou 10 mil) e mais frequentes para a etionamida (Et) e a pirazinamida (Z) (1 em cada mil). Esta **resistência natural** aos medicamentos se deve a mutações genéticas e existem previamente nas populações bacilares, antes mesmo da exposição a eles. Tratamentos irregulares, interrompidos antes de uma completa esterilização dos germes (abandono) ou com doses inadequadas, condicionam o aparecimento de cepas resistentes aos medicamentos, constituindo a chamada **resistência adquirida**, na verdade uma seleção de germes e, portanto, uma resistência pós-primária aos medicamentos. Há indícios que a chance de desenvolver resistência seja inversamente proporcional à efetividade do quimioterápico.

Figura 1



Quadro 2 - Probabilidade de desenvolvimento de cepas resistentes de acordo com os medicamentos antituberculose

Baixa	Média	Alta
Rifampicina	Isoniazida	Tioacetazona
	Estreptomina	Etionamida
	Etambutol	Capreomicina
	Kanamicina	Viomicina
	PAS	Cicloserina

Bacilos multirresistentes são, quase sempre, produtos de tratamento inadequados, podendo ser considerados um fenômeno iatrogênico. Relação médico-paciente e/ou equipe de saúde-paciente incorretas, na qual o paciente não é esclarecido sobre a importância de seguir o tratamento corretamente até seu término, ou falha no sistema de provimento de remédios, fazendo com que estes não cheguem às mãos dos pacientes nos prazos indicados, são fatores causais de irregularidade ou de abandono de tratamento.

A *atividade bactericida* mede a velocidade com a qual os bacilos são mortos na fase inicial do tratamento e é definida como a proporção de culturas de escarro negativas 2 meses após o início da quimioterapia. A *atividade esterilizante* mede a capacidade de eliminar os poucos bacilos restantes e é definida pela proporção de recidivas que ocorrem após o término do tratamento.

Quadro 3 - Grau de efetividade dos medicamentos antituberculose

Grau	Prevenção de resistência	Atividade bactericida precoce	Atividade esterilizante
Alto	Isoniazida Rifampicina	Isoniazida	Rifampicina Pirazinamida
Baixo	Pirazinamida Tioacetazona	Estreptomina Pirazinamida Tioacetazona	Estreptomina Tioacetazona Etambutol

Bacilos resistentes assim selecionados, além de exigirem medicamentos diferentes dos anteriormente utilizados, podem ser transmitidos para outros indivíduos que, mesmo sem qualquer tratamento prévio, já apresentarão cepas resistentes, ou seja, com *resistência primária*. Quanto mais medicamentos forem usados

de forma inadequada, mais resistências irão aparecendo, selecionando cepas resistentes a mais de uma droga, como na **multirresistência**. Em nosso país esta é considerada como resistência a três das principais drogas normalizadas nos esquemas nacionais.

Quadro 4 - Tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*

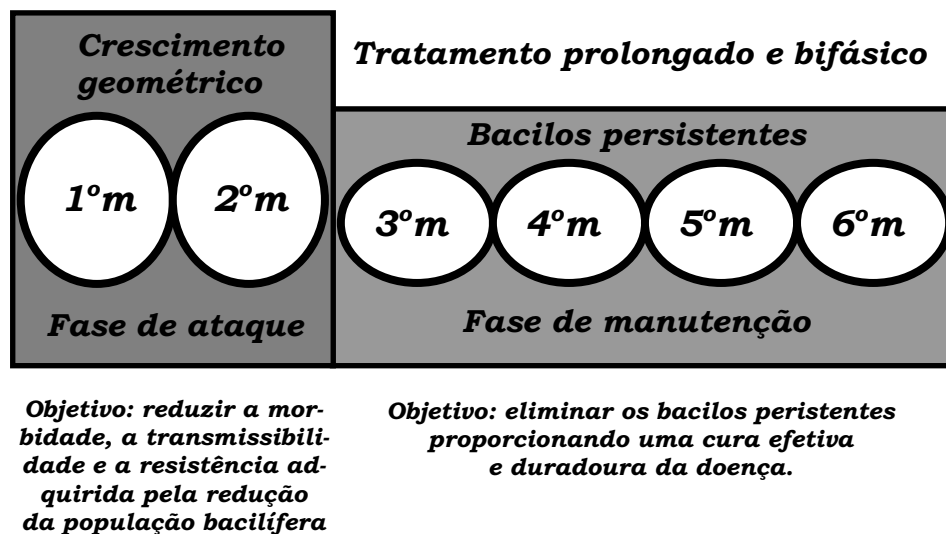
<p>RESISTÊNCIA NATURAL = Por mutação genética ocorrida ao acaso. RESISTÊNCIA ADQUIRIDA = Por seleção de germes resistentes por quimioterapia de baixa potência, por irregularidade ou por abandono. RESISTÊNCIA PRIMÁRIA = Por transmissão de bacilos selecionados pela resistência adquirida para pacientes sem tratamento anterior. MULTIRRESISTÊNCIA = Resistência a dois medicamentos (RH). No Brasil resistência a três dos mais importantes medicamentos usuais (RH + um).</p>

3.4 Fases do tratamento e persistência bacteriana

Para prevenir a falência do tratamento devido à resistência adquirida, associam-se drogas de alto poder bactericida na fase inicial do tratamento -*fase de ataque*. Consegue-se, assim, reduzir rápida e drasticamente a população bacilar e a proporção de mutantes resistente, além de se assegurar a eliminação de germes com resistência primária. O prolongamento da terapia -*fase de manutenção*, tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes e a prevenção de recaídas e recidivas.

Figura 2

Crescimento bacilar e fases do tratamento:



Os inquéritos de resistência bacilar propiciam uma visão do rendimento dos esquemas utilizados no país. (Leia Cap. 2 - item 2.1.4 - Tuberculose e a evolução da resistência aos quimioterápicos no mundo e no Brasil) Da primária, a eficácia dos esquemas de primeira linha; da adquirida, as possibilidades do esquema e, da múltipla, a necessidade de medicamentos de reserva.

O bacilo pode manifestar resistência, quando não exposto anteriormente às drogas, por resultado de mutação randômica (resistência natural) e de utilização inadequada, por abandono ou irregularidade, da terapêutica (resistência adquirida), favorecendo a emergência de cepas resistentes. Estas podem infectar pessoas não tratadas anteriormente, levando ao aparecimento de formas clínicas multirresistentes por resistência primária.

A rifampicina e a isoniazida são reconhecidas como a dupla de maior poder bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Sua utilização associada, e hoje praticamente universal, permitiu o sucesso e a tolerabilidade do tratamento em pacientes com resistência à H, à S e a outras. Está demonstrado que, quando se observa resistência à rifampicina, na vigência de resistência concomitante à isoniazida, a probabilidade de sucesso nos tratamentos diminui substancialmente.

Nos Estados Unidos, no início da era quimioterápica, 1 a 3% dos pacientes apresentavam bacilos resistentes à única droga. Durante o período de 1982 a 1986 era de 8.8% a resistência primária a pelo menos uma droga antituberculose e de 23% a resistência adquirida a uma ou mais medicações. No Brasil, apesar de as prioridades em relação à tuberculose, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde serem a descoberta do maior número de casos e o tratamento de todos os descobertos, e de ainda permanecerem baixas as taxas de resistência primária, as formas resistentes ao tratamento têm merecido especial atenção, havendo se desenvolvido inquéritos nacionais e ensaios clínicos de tratamento. Estes estudos, de modo geral, revelam que este tipo de resistência resulta, principalmente, das altas taxas de abandono e de irregularidade no tratamento original, observadas na maioria dos Estados.

4. Medicamentos Antituberculose

Os principais medicamentos antituberculose utilizados atualmente estão apresentados no quadro 3. Dentre eles, os mais usados são a rifampicina (R), a isoniazida (H), a pirazinamida (Z), o etambutol (E), a estreptomina (S) e a etionamida (Et).

Quadro 5 - Medicamentos antituberculose existentes

Rifampicina (R)	Cicloserina (CS)*	Morfazinamida (M)*
Isoniazida (I)	Terizidona (TZ)*	Clofazimine (CLF)*
Pirazinamida (Z)	Capreomicina (CM)*	
Etambutol (E)	Kanamicina (K)*	Ácido
Estreptomina (S)	Amicacina (AM)*	paraminosalicílico
Etionamida (Et)		(PAS)*
	Ofloxacino (OFX)*	Tiossemicarbazona
	Levofloxacino***	(TSZ)
Rifabutina **	Moxifloxacino***	
Rifapentina**	Gatifloxacina***	

* Empregados nos tratamentos alternativos da tuberculose multirresistente.

** Em estudos mostraram alta taxa de resistência cruzada com a rifampicina

*** Testados em estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* em modelos animais.

Para um país como o nosso, que utiliza quase sempre esquemas auto-administrados, com alta taxa de abandono e de irregularidade, e com pacientes quase sempre desprovidos de recursos econômicos, há que se aplicar com ressalvas a experiência internacional a partir de estudos de tratamento supervisionado, realizados em populações rurais ou semi-urbanas, de distintas culturas, ou em condições de pesquisa, diferentes das rotinas locais.

Resumidamente, os resultados dos mais importantes estudos terapêuticos podem ser assim resumidos:

1. O tratamento ambulatorial tem o mesmo rendimento que o hospitalar, com menor custo e maior comodidade.
2. Esquemas de três drogas são melhores que os de duas.
3. Os esquemas mais eficazes são os que têm por base a associação de R+H.
4. Com referência à terceira droga, a pirazinamida reduz mais rapidamente o tempo de negatificação do escarro e apresenta menos recidivas, quando comparada ao etambutol.
5. Há menos recidivas em 9 do que em 6 meses, porém em 6 meses é menor o custo e as recidivas podem ser retratadas com o mesmo esquema.
6. Regimes intermitentes, quer com duas quer com três tomadas por semana, têm rendimento igual aos diários.
7. No tratamento supervisionado, sob qualquer modalidade, diminui a taxa de abandono.
8. A melhor organização do serviço e a qualidade da assistência aumenta a adesão ao tratamento e reduz o abandono.

Estudos de quimioterapia

Os ensaios terapêuticos com medicamentos antituberculose têm como objetivo responder à diferentes questões, sendo as mais importantes:

- a) Estabelecer as melhores associações, o tempo e o ritmo de tomada mais adequados dos medicamentos.
- b) Comparar regimes ambulatoriais ou hospitalares, esquemas diários ou intermitentes e uso de medicação auto-administrada ou supervisionada.
- c) Definir o custo-benefício dos esquemas.

A maioria dos estudos se refere à eficácia dos esquemas, ou seja, ao grau de benefício conferido pelos medicamentos usados em condições ideais, respondendo à pergunta sobre se um determinado esquema *pode funcionar*. São poucos os estudos que avaliam a efetividade, ou seja, o resultado de um esquema usado em condições de rotina com pacientes graves, com alcoólatras, com gestantes, com os que o usam irregularmente e os que abandonam o tratamento. Nos estudos de *efetividade*, avalia-se se um determinado esquema testado *funciona*. Pode ser também medida a *eficiência* do tratamento, que diz respeito ao seu custo/benefício, respondendo à pergunta sobre qual o esquema mais eficaz e mais efetivo, que apresenta menor custo e melhor benefício para ser aplicado.

4.1 Mecanismo de ação

A medicação antituberculose age sobre o BK interferindo em seu sistema enzimático ou bloqueando a síntese proteica. A interferência com o metabolismo bacteriano pode se dar em diferentes níveis. Os quinolônicos atuam no nível do DNA, bloqueando a DNA-girase, responsável pelo enrolamento das cadeias. A rifampicina (R) bloqueia a RNA-transferase, no momento da replicação do DNA, quando este informa, através do RNA-mensageiro, o modelo de construção proteica para o ribossoma. A isoniazida (H) interfere na formação do ácido gama-aminobutírico (GABA), no ciclo de Kroebs, durante a construção das proteínas, seja na formação do DNA ou na do RNA. A estreptomina (S) e outros aminoglicosídeos agem no setor 30S dos ribossomas, alterando a formação de proteínas da parede celular. Idealmente, o esquema medicamentoso deve ser composto por fármacos que atuem em diferentes momentos do metabolismo bacteriano, aumentando a chance de destruir os bacilos.

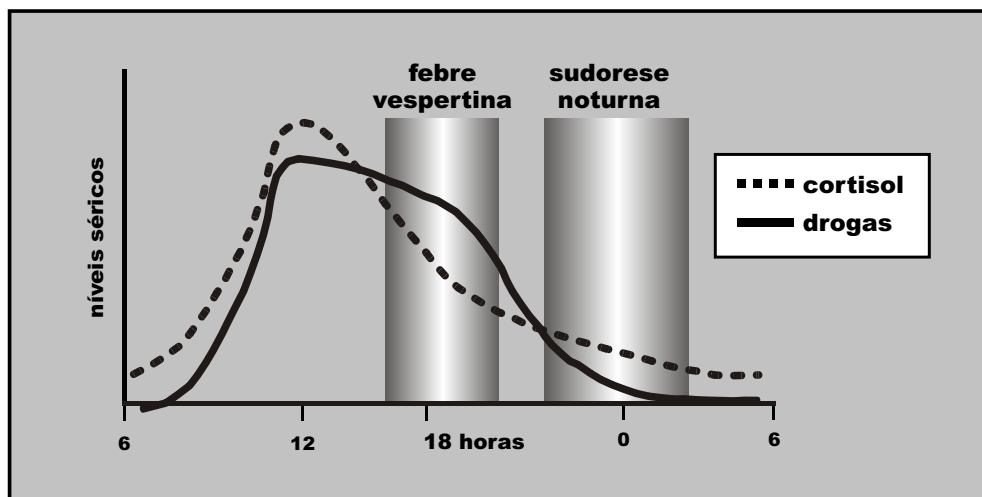
O metabolismo bacilar é influenciado pela cortisona. O nível do cortisol plasmático varia durante o ritmo circadiano. Nos indivíduos de hábitos diurnos, ele começa a subir em torno das 6 ou 7 horas da manhã, alcançando sua plenitude em torno de 11 e 12 horas e caindo aos mais baixos níveis pela madrugada. Assim, é bastante provável que, em sua evolução natural, o bacilo sofra influências deste ritmo de produção hormonal, tal como ocorre em outras doenças, alcançando o seu melhor metabolismo após o meio-dia. Na tuberculose, os medicamentos atuam tanto *por nível*, ou seja mantendo um nível sérico constante, como principalmente *por pico*, no momento do ponto máximo de sua concentração. O desejável é que se alcance o pico de concentração dos medicamentos no momento de maior intensidade metabólica dos bacilos, quando são mais suscetíveis à ação dos medicamentos. Isto se obtém administrando-os nas primeiras horas da manhã, considerando que seus níveis sanguíneos máximos se estabelecem entre 2 e 4 horas.

4.2 Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação dos medicamentos

A biodisponibilidade está relacionada à concentração sérica do metabólito ativo dos medicamentos capaz de atuar sobre os bacilos, podendo ser definida pela concentração mínima inibitória (MIC) ou pela concentração mínima bactericida (BIC). A segurança do medicamento se estabelece pela relação entre a dose usual e a dose tóxica. As de melhor biodisponibilidade e as mais seguras são a R e a H. Com exceção da S, praticamente todos os medicamentos empregados na tuberculose são metabolizados no fígado, porém variam quanto à excreção. A R, a H e a Z, têm maior excreção hepática e menor renal. Já a S é de exclusiva excreção renal e o E é quase totalmente excretado pelos rins. Este conhecimento tem importância frente ao aparecimento de efeitos colaterais ou em determinadas situações, como no caso de hepatopatas ou nefropatas.

Acresce ainda que estudos de farmacocinética da rifampicina revelaram que sua absorção diminui substancialmente com a ingestão concomitante de alimentos e se altera com o uso de antiácidos, levando à menor concentração sérica. Por esta razão a recomendação universal é que ela seja tomada sempre em jejum, em qualquer regime ou esquema de tratamento. Figura 3

Figura 3 - Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação dos medicamentos - modelo provável



Fonte: Fiuzza de Melo, F.

4.3 Vias de administração

De acordo com sua absorção, os medicamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral. Os de uso oral, como a R, a H, a Z e o E, são mais cômodos do que os injetáveis, como os aminoglicosídeos. Outros medicamentos, melhor absorvidos, podem ser veiculados por vias alternativas como intracavitária ou sob a forma de supositórios.

A potência dos medicamentos pode ser medida por seus níveis de difusão sérica e tecidual. A isoniazida e a rifampicina são os de melhor difusão tecidual, alcançando concentração sérica máxima (pico sérico) 2 a 4 horas após ingeridas. Para a eliminação dos germes *persistentes* e para a esterilização das lesões, a capacidade de penetração dos macrófagos assume importância capital. A rifampicina, a pirazinamida e o etambutol penetram o macrófago. Também o pH do meio pode interferir na ação dos medicamentos. A pirazinamida, cujo componente ativo é o ácido pirazínico, tem uma boa atuação em pH ácido (interior do macrófago e nas zonas acidificadas de inflamação aguda das lesões fechadas). A estreptomicina, por sua vez, só age em pH neutro (presente nas paredes das lesões cavitárias).

4.4 Três regras básicas dos esquemas de tratamento

Considerando o exposto e as conclusões dos diversos estudos sobre o tema, pode-se concluir que algumas regras devem ser seguidas na formulação de esquemas terapêuticos contra a tuberculose.

Primeira - Associar pelo menos três medicamentos que combinem ação sobre diferentes sítios de lesão e sobre diferentes fases do metabolismo bacteriano, pelo menos na fase de ataque.

Segunda - Tempo prolongado de tratamento, visando atingir os bacilos em crescimento lento/intermitente. Apenas esquemas que contenham a rifampicina podem ser usados por 6 meses; qualquer outro implica em tempo de tratamento de 12 meses.

Terceira - Regularidade na tomada da medicação para manter as concentrações necessárias sobre a população bacilar.

4.5 Monitorando o tratamento

Monitorar a resposta ao tratamento também é uma ação importante no controle da tuberculose. No caso dos bacilíferos, o controle do tratamento deve sempre ser feito através de baciloscopias mensais no escarro. Idealmente, durante todos os 6 meses de quimioterapia, deve ser colhida amostra de escarro para exame bacteriológico direto (pesquisa de BAAR). A maioria dos pacientes a partir do 3º ou do 4º mês de tratamento, não tem mais escarro abundante, mas, mesmo assim, deve-se tentar a colheita de espécime para o exame. Para tal pode-se estimular a tosse e a expectoração através de nebulização com solução salina hipertônica, método que tem mostrado bom rendimento.

Deve-se estar atento, também, para fenômenos tóxicos da terapia. A presença de sinais clínicos indicativos de comprometimento hepático (icterícia) é indicação absoluta de suspensão dos medicamentos para que se proceda a identificação e se substitua o(s) responsável (is) pela toxicidade.

5. Esquemas de Tratamento

No Brasil, os esquemas medicamentosos para o tratamento da tuberculose são padronizados. A definição do esquema mais adequado é feita com base na forma clínica, na idade e na história de tratamento anterior e seu resultado. Em todos os esquemas, a medicação é de uso diário e deve ser administrada de preferência em uma única tomada.

5.1 Atenção para grupos especiais

Atenção deve ser dada ao tratamento dos grupos considerados de alto risco de toxicidade, constituído por pessoas com mais de 60 anos, em mau estado geral, alcoólatras, infectadas pelo HIV, em uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes, hepatopatas e nefropatas. Alguns casos de hepatopatia conhecida previamente ao tratamento da tuberculose, como portadores de hepatite C, exigem o uso de esquemas especiais recomendados (ver esquemas de tratamento). A rifampicina interfere na ação dos contraceptivos orais, devendo as mulheres em uso deste medicamento receber orientação para utilizar outros métodos anticoncepcionais. Em crianças menores de 5 anos, que apresentem dificuldade para ingerir os comprimidos, recomenda-se o uso dos medicamentos em forma de xarope ou suspensão.

5.2 Esquema I (básico) - casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar

O Esquema 1 está indicado para os doentes *Virgem de Tratamento* (sem tratamento anterior ou virgem de tratamento (VT) são os pacientes que nunca se submeteram à quimioterapia antituberculose, ou a fizeram apenas por 30 dias), exceto os portadores de forma meningoencefálica.

ESQUEMA I (Básico) – 2RHZ / 4RH
Indicado nos Casos Novos de Todas as Formas de Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar

Fases do Tratamento	Drogas	Peso do paciente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		Mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses – RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses – RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Siglas: Rifampicina = R – Isoniazida = H – Pirazinamida = Z - Etambutol = E - Estreptomicina = S - Etionamida = Et

Orientações para o uso do Esquema I :

- a) As cápsulas de rifampicina + isoniazida deverão ser administrados em jejum, em uma única tomada pela manhã. A pirazinamida pode ser tomada junto com uma refeição.
- b) O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de seis meses. Em casos individualizados, cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, o tempo de tratamento poderá ser prolongado na sua segunda fase por mais três meses (2RHZ/7RH). O esquema deve ser complementado por consultas específicas a cada caso, definidas em conjunto com os especialistas.
- c) A cirurgia é um procedimento a ser considerado na prevenção do dano definitivo - sequelas sintomáticas, sangramento - causado principalmente aos pulmões. Sua indicação deve basear-se criteriosamente no benefício esperado, através de estudos funcionais respiratórios.
- d) Os corticóides estão indicados na meningoencefalite para minimizar as consequências do processo inflamatório no SNC e hipertensão intracraniana. No comprometimento pericárdico, se usados precocemente, podem evitar a pericardite restritiva. Na tuberculose do laringe, acelera a redução dos sintomas e previne a rouquidão definitiva. Na forma pleural parece não interferir na evolução da doença, particularmente no aparecimento de paquipleuriz, porém reduz os sintomas e sinais mais rapidamente
- e) A terapêutica de prova só deve ser utilizada quando existem muitos dados suspeitos de tuberculose, como os epidemiológicos de contágio, clínicos e radiológicos e quando, apesar de várias pesquisas não se tenha identificado o bacilo causador da doença. Nesta situação pode servir para diagnóstico diferencial com outras doenças. É exceção a suspeita de meningoencefalite, porque retardar o início da terapêutica representa risco de morte para o paciente ou sequelas graves.
- f) O tratamento da associação tuberculose e HIV, independentemente da fase de evolução da infecção viral, será de seis meses, podendo ser prolongado por mais três meses, caso a evolução clínica não seja satisfatória. As doses dos medicamentos devem obedecer ao exposto no Quadro

ESQUEMA II – 2 RHZ/7RH

Indicado para a Forma Meningoencefálica da Tuberculose

Fases do Tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do paciente			Dose máxima
			Mais de 20 kg até 35 kg	Mais de 35 kg até 45 kg	Mais de 45 kg	
			mg/dia	mg/dia	mg/dia	
1ª fase (2meses) RHZ	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400
	Z	35	1000	1500	2000	2000
2ª fase (7meses) RH	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400

Orientações para o uso do esquema II

- a) Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema E II.
- b) Nos casos de tuberculose meningoencefálica em qualquer idade, recomenda-se o uso de corticosteróides (prednisona, dexametasona ou outros) por um período de 1 a 4 meses, a partir do início do tratamento.
- c) Na criança, a prednisona é administrada na dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 30 mg/dia. No caso de se utilizar outro corticosteróide, aplicar a tabela de equivalência entre eles.
- d) A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível, com o objetivo de prevenir sequelas motoras e sensitivas.

5.3 Esquema IR - Reforçado

Define-se como **retratamento** a prescrição de um esquema de medicamentos para o paciente que já foi tratado por mais de 30 dias e a menos de cinco anos que por qualquer razão interrompeu o uso e para os que venham a necessitar novo tratamento por **recidiva após cura (RC)**, **retorno** ao sistema de saúde **após abandono**, independentemente do tempo decorrido.

ESQUEMA I REFORÇADO (Esquema - IR) – 2RHZE/4RHE
Indicado nos Casos de Recidiva Após Cura ou Retorno Após Abandono do E-I

Fases do Tratamento	Drogas	Peso do paciente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses-RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
2ª fase (4 meses-RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1200

Orientações para o uso do Esquema IR (Reforçado)

- a) Os casos de recidiva de esquemas alternativos por toxicidade ao esquema E-I devem ser avaliados para prescrição de um regime de tratamento individualizado.
- b) O paciente que apresentar alteração da visão deverá ser encaminhado para uma unidade de referência, com o objetivo de avaliar a relação deste achado com o uso do etambutol.
- c) O paciente que retorna ao sistema de saúde após abandono de tratamento deve receber a investigação diagnóstica da doença como um caso novo antes da reintrodução do regime de retratamento.

5.4 Esquema III - falência do esquema I e do esquema IR Reforçado

Para o tratamento após falência dos Esquemas Básico ou Reforçado, é padronizado o esquema E-II (3SZEEt/9EEt). Entende-se por **falência** a persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. O paciente que, no início do tratamento, é fortemente positivo (++ ou ++++) e mantém esta situação até o 4º mês, ou com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos a partir do 4º mês de tratamento, é também classificado como caso de **falência**. O aparecimento de poucos bacilos (+) no exame direto do escarro, na altura do 5º ou do 6º mês, isoladamente, não significa falência do esquema, em especial se acompanhado de melhora clínica e radiológica. Neste caso, o paciente será acompanhado com exames bacteriológicos. O tratamento, se necessário, será prolongado por mais três meses, período em que o caso deve ser redefinido ou concluído. Em pacientes com escarro negativo e evolução clínico-radiológica insatisfatória, o prolongamento do tratamento por mais três meses pode ser uma opção para evitar mudanças precipitadas para esquemas mais prolongados e de menor eficácia. Sempre que possível, deve-se consultar uma unidade de referência antes de decidir por estas medidas.

ESQUEMA III - 3SZEet/9EEt
Indicado nos casos de falência de tratamento dos Esquemas I e IR

Fases do Tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (3 meses-SZEEt)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750
2ª fase (9 meses-EEt)	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

Orientações para o uso do Esquema III

- a) A estreptomicina deve ser usada por via intramuscular (IM). Em situações especiais, pode ser aplicada por via endovenosa (EV), diluída a 50 ou 100 ml de soro fisiológico sendo administrada lentamente, por um mínimo de meia hora.
- b) Em casos especiais, com dificuldades de aceitação de droga injetável ou para facilitar seu uso supervisionado na Unidade de Saúde, o regime de uso da estreptomicina pode ser alterado para aplicações de 2ª a 6ª feira por 2 meses e duas vezes por semana, por mais 4 meses.
- c) Em pessoas maiores de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500 mg/dia.

O esquema III é composto por medicamentos com menores atividades bactericida e esterilizante, e seu poder de cura é inferior ao do Esquema I. Ao mesmo tempo, devido ao maior potencial de toxicidade desses medicamentos, as taxas de abandono nele verificadas costumam ser superiores às do Esquema I. Por esta razão recomenda-se que este regime de tratamento seja preferencialmente, administrado em unidades mais complexas. Como nessa situação ainda, o risco de haver resistência bacteriana é significativo, sempre que possível, deve-se realizar cultura com identificação e teste de sensibilidade no início do tratamento para definir claramente a possibilidade de sucesso deste esquema ou de sua eventual modificação.

5.5 Conduta na falência do esquema III

Quando ocorre falência do esquema EIII, deve ser considerada a possibilidade de tratar-se de tuberculose multirresistente (TBMR). Nessa situação, encaminha-se o doente para unidades de referência capacitadas para o devido acompanhamento. Nestas unidades, serão indicados regimes especiais, com esquemas mais adequados de drogas alternativas. (*vide neste mesmo capítulo o tópico 6 - Tuberculose Multirresistente*).

5.6 Esquemas intermitentes

O modelo original sobre a intermitência no tratamento da tuberculose foi demonstrado ao final da década de 60 por Françoise Grumbach e Georges Canetti, ambos do Instituto Pasteur, na França. Considerando que a tuberculose no modelo murino traduzia experimentalmente um modelo aplicável à doença no homem, no que concerne à persistência bacilar, estes autores testaram a associação isoniazida-estreptomicina, aplicada duas vezes por semana, e concluíram que os resultados em termos de esterilização bacteriana e sua persistência variam em função de três fatores: a frequência de administração, a dose, e a fase diária do tratamento. Este último, comprovadamente, quer por três meses, por dois, ou mesmo por um mês, modificou a qualidade dos resultados.

Portanto, o conhecimento de que os bacilos ficam inativos por períodos prolongados após expostos à determinadas concentrações de medicamento antituberculose tornou possível usar esquemas terapêuticos em regime intermitente nas rotinas de tratamento. A não utilização diária de medicamentos não apenas diminui o custo total do tratamento como também reduz o risco de toxicidade dos fármacos. Diversos estudos, inclusive

no Brasil, demonstraram que a efetividade de esquemas intermitentes é equivalente a do diário, com tomadas de medicamentos três ou duas vezes por semana.

Quando usado um tratamento em regime intermitente, é importante que sua primeira fase seja diária, para que a maior parte dos bacilos seja destruída e as chances de desenvolvimento de resistência sejam menores. Rotineiramente, a fase de uso diário de remédios dura 2 meses, embora haja evidências de que este período possa ser menor, por quatro semanas, quando usados quatro medicamentos associados. As doses de rifampicina para uso intermitente são as convencionais, com máximo de 600mg/tomada e as de isoniazida são aumentadas em até 900mg por tomada, de acordo com o peso do paciente.

Hoje, a maioria dos países latino-americanos adotam regimes intermitentes de tratamento com duração de seis a oito meses, e com quatro medicamentos na fase inicial. No Brasil, apenas o Distrito Federal utiliza esta modalidade de tratamento desde a implantação do regime de curta-duração, e, tanto seus resultados de efetividade, em termos de cura, quanto a manutenção de taxas de resistência são positivos, se comparados à média nacional nos mesmos períodos analisados.

5.7 Perspectivas para novos tratamentos

O último medicamento eficaz contra a tuberculose foi a rifampicina, produzida há mais de trinta anos. Novas classes de medicamentos surgidos nesta década, como os novos derivados da ansamicina, a rifapentina e o rifalazil, foram testados em *in vivo*, porém seus resultados em ensaios clínicos não revelaram efetividade maior do que com a rifampicina. Por sua vida média em soro cinco vezes maior do que a rifampicina, a rifapentina torna-se virtualmente indicada para regimes de tratamento intermitente, com uso uma ou duas vezes por semana, e para quimioprofilaxia da tuberculose, facilitando a adesão ao tratamento por propiciar uso semanal.

Neste início de década estão em desenvolvimento estudos com o objetivos de testar novos medicamentos, em diferentes fases, com a utilização de outros derivados quinolônicos, de análogos do etambutol, de derivados da pirazinamida, de novas fenazinas, de derivados nitroimidazólicos, e de oxazolidonas. Além desses, estudos com a utilização de Interferon Gama e algumas citocinas tem sido desenvolvidos, objetivando encontrar novas alternativas medicamentosas para as formas multirresistentes da doença e, eventualmente encontrar um medicamento ou imunomodulador que possa ser utilizado na fase de latência da doença.

6. Tuberculose Multirresistente

A forma de tuberculose com bacilos resistentes à rifampicina e isoniazida foi conceitualmente denominada MDR-TB (*Multidrug Resistant Tuberculosis*) nos EUA, e universalmente aceita a partir da adoção deste conceito pelo *Centers of Disease Control* (CDC 1992). Neste país o aumento de formas multirresistentes (entre 1982 e 1986, 0,5% dos casos notificados eram resistentes à rifampicina e à isoniazida e, em 1991, este percentual aumentou para 3,1%) suscitou o reconhecimento do problema como de saúde pública e o desenvolvimento, através da *Federal Task Force*, de um plano nacional de controle da tuberculose, com especial atenção à TBMR. Este plano estabeleceu objetivos e medidas a serem adotados para o controle da doença que previam a possibilidade de erradicação nas próximas décadas, posição esta revista à luz do comportamento epidemiológico tomado pela tuberculose no próprio país e no mundo.

No início dos anos 90, foram relatados surtos de transmissão intra-hospitalar de TBMR em pacientes com aids nos Estados Unidos e outros, entre populações ditas fechadas (como moradores de asilos e albergues) e alguns na Europa, todos caracterizados por diagnóstico tardio, uso de esquemas terapêuticos inadequados, alta mortalidade e alta taxa de transmissão a partir de casos-índice. O que gerou o alto risco de transmissão foram as condições de vida destes grupos especiais.

No Brasil, porque há um esquema de reserva para o retratamento de casos, considera-se multirresistente aquele caso que apresente resistência *in vitro* à R+H e a uma terceira droga dos esquemas padronizados, conforme aprovado pelo I Consenso Nacional em Tuberculose, de 1997, e pelas Normas recentemente revisadas (SBPT/MS 1998, MS-FUNASA 2000). Contemplam esta definição, ainda, os pacientes com falência operacional aos esquemas padronizados e os portadores de bacilos com resistência *in vitro* à R + H e um terceiro medicamento (Z, S e/ou E).

A resistência bacteriana, entretanto, não se constitui em fenômeno novo e tampouco está surgindo uma nova forma de doença. Desde o aparecimento de drogas antituberculose se observava a presença de bacilos

naturalmente resistentes em populações selvagens de *M. tuberculosis*. Igualmente, não se deve a novos mecanismos, mas a mutações genéticas estudadas desde a década de 60 e bem estabelecidas a partir da década de 70. Hoje, praticamente todos os fármacos conhecidos têm um ou mais genes relacionados ao surgimento de resistência já descritos.

6.1 Mecanismos da resistência

Mutantes resistentes a qualquer antibiótico ocorrem ao acaso enquanto o bacilo está se replicando e podem ser selecionados pela combinação inadequada de remédios. Mutações podem ocorrer, em pequena proporção, mesmo na ausência de “pressão antibiótica” e o desenvolvimento de resistência é tão mais comum quanto mais numerosa é a população bacteriana ou quando uma droga é usada isoladamente. No bacilo de Koch, a definição da resistência está localizada no cromossoma e não no plasmídeo. Assim, a possibilidade de surgimento de um mutante simultaneamente resistente à dois medicamentos é produto das probabilidades individuais. No caso da resistência à rifampicina, acredita-se que ela resulte de mutações na RNA-polimerase da micobactéria e que três possam ser os mecanismos pelos quais o paciente desenvolve tuberculose com bacilos resistentes a ela: 1) a colonização inicial deu-se com bacilos já resistentes; 2) no momento do início da doença, já havia uma parcela pequena de bacilos resistentes que permaneceria contida enquanto os germes mais virulentos estivessem presentes; com o decorrer da quimioterapia, os primeiros poderiam desenvolver-se e colonizar as lesões; 3) os bacilos invasores tornar-se-iam resistentes através de mutação.

Um tratamento insuficiente pode ser a condição determinante de desenvolvimento de bacilos resistentes. Em 1992, na cidade de Nova Iorque, mais de um terço das estirpes de *M. tuberculosis* testadas eram resistentes a pelo menos um medicamento; quase 20% eram resistentes a dois dos principais medicamentos antituberculose - rifampicina e isoniazida. No Brasil, portadores de bacilos resistentes a mais de duas drogas, incluindo R e H, constituem um grupo de doentes classificados no Consenso Brasileiro de Tuberculose, em 1997, como portadores de tuberculose multirresistente (TBMR). A este grupo são agregados os pacientes que apresentam resistência primária à R, à H e a outras drogas utilizadas, geralmente a S e/ou o E. Um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) incapaz de assegurar tratamento correto a todos os pacientes identificados pode estar servindo como *criador* de bacilos resistentes !

6.2 Perspectivas de novos tratamentos para tuberculose multirresistente

Como perspectiva para os portadores de TBMR, vêm surgindo novos fármacos, como os derivados quinolônicos, derivados da ansamicina e da pirazinamida, e recuperados antigos medicamentos, como a ciclosserina, a terizidona, a capreomicina e o ácido paraminossalicílico, o que possibilita a formulação de esquemas terapêuticos alternativos, como os que têm sido testados nesta última década, no Brasil e em outros países.

Com base na literatura internacional e nas experiências brasileiras que haviam utilizado alguns desses medicamentos e, sobretudo, com a constatação de que era significativo o número de pacientes portadores de TBMR no país, sem tratamento e com baciloscopias francamente positivas, foi necessária a elaboração de um estudo nacional controlado para responder a este desafio. Recomendado, apoiado e financiado pelo Ministério da Saúde, este estudo objetivou propor uma alternativa terapêutica para estes pacientes, além de determinar a magnitude do problema no país. Assim, foi desenvolvido o estudo multicêntrico, prospectivo, controlado (Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil), no Rio de Janeiro, em São Paulo e em Belém, que resultou, com a aplicação de um esquema de cinco medicamentos, usado por 18 meses, em taxas de favorabilidade de 70% em média.

6.3 Manejo dos pacientes com tuberculose multirresistente

O contato prévio com drogas antituberculose é a variável clínica mais associada à tuberculose multirresistente na maior parte dos estudos. Outros fatores associados que merecem registro são: a imigração recente de países onde a TBMR tem alta prevalência; o contato recente com TBMR; a presença de doença pulmonar e cavitária; a idade entre 30 e 45 anos e o sexo masculino.

Os estudos de tratamento alternativo para TBMR apresentam limitações metodológicas, em especial as relacionadas à disponibilidade de drogas alternativas quer pelo seu alto custo, quer pelo desconhecimento dos efeitos colaterais das suas associações. E também no que se refere à ética, quanto a dificuldade de realizar ensaios clínicos randomizados.

Conforme referido acima, os resultados alcançados com um regime composto de cinco medicamentos, a saber: capreomicina ou amicacina injetável, ofloxacino, terizidona, etambutol e clofazimine, utilizado durante 18 meses em cerca de 350 pacientes, foram: 73% de favorabilidade, 18% de falência, 7% de mortalidade e 2% de abandono. Esta observação permitiu a adoção deste regime de tratamento pelo programa de controle da tuberculose, do Ministério da Saúde, para casos de TBMR em todo o país, através de um sistema de **Vigilância Epidemiológica** que identifica o caso, notifica, recebe o tratamento individual para o paciente e acompanha até a alta, mantendo o seguimento do mesmo paciente por um período recomendado de três anos.

A maioria dos autores sugerem para o tratamento da TBMR a utilização de pelo menos quatro medicamentos com sensibilidade *in vitro*, e pelo menos dois nunca usados, sendo um injetável como aminoglicosídeo ou derivado polipeptídico e uma quinolona oral, por período de 18 a 24 meses. Aplicando-se esta recomendação à metodologia dos estudos, observa-se uma relação direta entre o maior número de medicamentos nunca usados anteriormente e o achado de melhores resultados. Nos ensaios publicados de tratamento de TBMR utilizou-se, em geral, a associação de aminoglicosídeo (estreptomicina, amicacina) ou derivado polipeptídico (capreomicina) injetável, com drogas orais tais como: ofloxacino, levofloxacino, etionamida, protionamida, rifampicina, isoniazida associada ou não a tiosemicarbazona, pirazinamida, etambutol, ciclosserina, terizidona, capreomicina, amicacina, canamicina, clofazimina, viomicina, pirazinamida, estreptomicina e ácido para-aminosalicílico.

Estudos com esquemas alternativos para pacientes TBMR no Brasil foram desenvolvidos com uso de “antigas” drogas usadas no combate à tuberculose, aproveitando estoques que restavam nos serviços de controle da doença. O rendimento destas experiências em termos de cura é modesto, entre 28 a 45%. Nos estudos nacionais e internacionais, os fatores associados à falência do tratamento analisados estatisticamente mostram que a falência do tratamento de segunda linha padronizado no país aumentou em 10 vezes mais o risco de desenvolver TBMR do que o grupo que abandonou e recidivou após o primeiro tratamento e duas vezes mais com aqueles que, mesmo falidos, permanecem usando remédios.

O conceito de cura no caso multiresistente é impreciso. Consensualmente, até o momento, é admitido como o tempo de negatificação bacteriológica, sem sinais de doença, após a alta.

No século XIX, a cirurgia foi uma proposta terapêutica curativa para a tuberculose pulmonar. Desde a introdução dos medicamentos antituberculose, observou-se marcada redução nas indicações cirúrgicas na tuberculose. Porém, com o recrudescimento de formas resistentes de difícil controle com a quimioterapia isolada, as ressecções cirúrgicas com fins terapêuticos, associadas ao tratamento quimioterápico, voltaram a ter valor terapêutico. É importante, entretanto, a seleção rigorosa de casos para os procedimentos de ressecção, quer parcial quer total. De modo geral, há um consenso de que os pacientes são elegíveis quando apresentam lesões unilaterais, ou bilaterais com cavidade unilateral, com prova funcional compatível com o procedimento. O que se observa é que, na maioria dos casos, a possibilidade cirúrgica é inviabilizada, visto serem os pacientes portadores de doença parenquimatosa grave e bilateral.

6.4 Referência para tratamento da tuberculose multirresistente

O monitoramento destas ações está a cargo do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, no Rio de Janeiro, e das Coordenações Estaduais e Municipais da Saúde.

O problema do tratamento da TBMR se deve, principalmente, à dificuldade da associação múltipla de medicamentos, seu custo elevado, à baixa tolerância de alguns dos medicamentos utilizáveis e seus efeitos indesejáveis, e à expectativa de cura menor do que nos esquemas convencionais. Por esses motivos ficam claros os requisitos de que o tratamento seja, pelo menos parcialmente, supervisionado, e que o atendimento de pacientes e contatos seja feito por equipe multiprofissional especializada, em locais de atendimento que cumpram as normas de biossegurança indispensáveis, como ventilação e iluminação adequadas e uso sistemático de máscaras do tipo NIOSH 95 (ver capítulo 5 - Tópico 3 - Biossegurança).

Inquéritos de Resistência

No período de 1990 a 1992, o CDC estudou surtos de TBMR em oito hospitais na Flórida, em Nova York e em Nova Jersey e em prisões em Nova York. Esta descrição se caracterizou por envolver um grande número de pacientes e profissionais de saúde. A transmissão nosocomial foi confirmada por método de biologia molecular, que reconhece padrões idênticos do DNA da micobactéria, através da análise do RFLP (Restriction fragment length polymorphism). Mais de 80% dos casos ocorreram em pessoas infectadas com vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), e a maioria dos casos era de resistência à H e à R. A taxa de mortalidade foi de 70% e o intervalo entre diagnóstico e óbito foi de 4 a 16 semanas.

Os dados resumidos de um conjunto de inquéritos desenvolvidos em todo o mundo mostraram que a resistência primária isoladamente à INH e à SM foi mais comum que à RMP e ao EMB. A taxa de resistência primária à INH encontrada foi de 4,1%, com predomínio na África, na Ásia e na América do Norte, e menor em alguns países europeus, da Oceania e da América do Sul. A taxa de resistência primária isolada à S foi semelhante à H (3,5%), sendo mais freqüente no Zaire, no Paquistão e no Brasil. A menor taxa foi observada na Bósnia, na Etiópia e na China. A resistência primária à rifampicina como monorresistência foi rara, registrada em apenas 0,2% das cepas.

Em 1994, o Programa de Tuberculose da OMS e a União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Respiratórias (IUALTD) iniciaram um projeto global de Inquérito de Resistência às Drogas Antituberculose. O objetivo foi medir a prevalência da resistência às drogas em nível nacional para os países, através de amostras representativas dos mesmos. A média amostral foi de 555 pacientes para cada região, num total de 35 países. Os resultados podem ser assim resumidos: entre pacientes sem tratamento anterior, a taxa de cepas resistentes a pelo menos uma droga foi de 9,9% (2% na Checoslováquia a 41% na República Dominicana), à H foi de 7,3%, e à S foi de 6,5%, ambas mais freqüentes do que à RMP, com 1,8%, ou ao EMB, com 1,0%. A prevalência da resistência primária foi de 1,4% (0 a 14,4%). Em pacientes com história de tratamento anterior, cujo conceito pressupõe o uso de drogas por pelo menos 30 dias, a prevalência da resistência para qualquer droga foi de 36,0% (5,3 a 100%) e a de MR foi de 13% (0 a 54%). A prevalência geral foi de 12,6% para monorresistência (2,3 a 42,4%) e 2,2 % para TBMR (0 a 22,1%). Nesse inquérito mundial, o Brasil participou com uma amostra representativa de 2888 cepas, oriundas de pacientes atendidos ambulatorialmente, tratados (n=793) e não tratados previamente (n=2095). A taxa de resistência a uma droga entre pacientes não tratados anteriormente foi de 6,4% (à isoniazida foi de 3,8%; à estreptomina, de 2,4%; ao etambutol, de 0,1%; à rifampicina, de 0,2%). A resistência associada à R e à H foi de 0,9%. Entre os pacientes com tratamento anterior, a monorresistência encontrada foi de 7,3% (à H foi de 4,2%; à R, de 0,6%; à S, de 2,4%; ao E de 0,1%). A resistência associada à R e à H foi de 3,9%. Chama a atenção a diferença entre a taxa global da multirresistência (H+R e/ou E,S,S+E) entre pacientes não tratados previamente (0,9%) e os já tratados (5,4%), mostrando, uma vez mais, a importância do uso prévio de medicamentos no desenvolvimento da resistência.

No Brasil, estudo realizado entre 1996 e 1997, avaliando os testes de sensibilidade de cerca de 6.000 pacientes ambulatoriais em todo o país, demonstrou que, embora as taxas de resistência permaneçam baixas, o problema não é desprezível no que se refere às taxas de resistência adquirida (Quadro 6).

Quadro 6 - Inquérito nacional de resistência Brasil (1998)

Droga	Resistência primária	Resistência adquirida
R	0,2 %	0,8%
H	3,7%	6,7%
E	0,1%	0,2%
S	2,5%	3,9%
Multidroga resistência		
R + H	0,8%	5,7%
R + H + S	0,3%	1,4%
Total	9,2%	21,8%

Fonte: CRPHF / FUNASA, MS

Deste estudo, depreende-se que:

1. há uma relação direta entre os resultados observados e a qualidade dos programas de controle da tuberculose;
2. a migração contribui substancialmente para aumentar as taxas de resistência;
3. a co-infecção TB-HIV desempenha um papel importante, cujo impacto ainda não está determinado com precisão;
4. apesar de a prevalência global da tuberculose multirresistente ser baixa na maioria dos países, exige atenção e medidas locais mais efetivas para seu controle;
5. a disponibilidade de cultura e de testes de sensibilidade nos laboratórios de referência são fundamentais, tanto quanto a padronização de métodos e o controle de qualidade dos exames.

No Brasil, no período compreendido entre 1986 a 1989, o percentual de resistência à isoniazida situou-se entre 6,1% e 6,8% e à rifampicina entre 0,4 e 0,6%. A resistência a duas, três ou mais drogas atinge taxas próximas a 3%. O total de resistência primária, considerando-se todas as pessoas resistentes a pelo menos uma droga, foi de 15,2% no período entre 1986 e 1988 e 11,5% em 1989, semelhante à registrada nos anos 70. A frequência de resistência primária encontrada foi maior na região Norte do que na Sul-Sudeste. Deve-se registrar a elevada taxa de resistência primária à estreptomomicina, da ordem de 7,2%, o que indica infecção anterior aos anos 80, sendo estes considerados, portanto, casos de reinfecção endógena, posto que não é preconizado tratamento com estreptomomicina nos casos novos de tuberculose.

7. Tratamento do Paciente Infectado pelo HIV/Aids

O tema que mais desafios tem imposto ao médico é o referente ao tratamento da TB no paciente co-infectado, especialmente naquele em uso de anti-retrovirais. Nos últimos dois anos, as Coordenações de DST/Aids e de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde têm atualizado as recomendações para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes HIV positivos. A principal modificação introduzida é que, atualmente, dá-se prioridade à introdução do esquema anti-tuberculose com rifampicina e a ele se adapta o esquema anti-retroviral, mesmo em se tratando de pacientes já em uso de inibidores de protease (IP) ou de inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN) não compatíveis com o uso de rifampicina. Tal fato somente foi possível devido a novos estudos farmacocinéticos envolvendo rifampicina e anti-retrovirais, mostrando que o uso concomitante desta com efavirenz (um ITRNN) ou ritonavir associado com saquinavir (dois inibidores de protease) não ocasionava alterações importantes nas concentrações necessárias desses anti-retrovirais. Nota introdutória a esse documento salienta que as recomendações sugeridas “continuarão a ser revisadas periodicamente, à medida que novos conhecimentos forem sendo gerados em estudos clínicos e epidemiológicos”.

7.1 Considerações gerais

Com o uso disseminado da terapia anti-retroviral combinada potente, após o advento dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), a morbimortalidade relacionada ao HIV sofreu profundas transformações, com mudança radical na ocorrência e prognóstico das complicações oportunistas mais comuns. Estudos recentes mostram que o risco de adoecimento por tuberculose em indivíduos HIV+ reduziu em aproximadamente 10 vezes, e a taxa de ocorrência de casos de tuberculose em pacientes atendidos em serviços especializados em DST/Aids no Brasil, apresentaram uma redução de até 75% quando comparados com os índices encontrados antes do advento da terapia anti-retroviral combinada.

A rifampicina é atualmente considerada como uma das principais drogas no tratamento da tuberculose, sendo que os esquemas que a utilizam apresentam taxa de sucesso terapêutico da ordem de 90% a 95% quando adequadamente utilizados. Entretanto a utilização concomitante da rifampicina (RMP) com a maioria dos IP e/ou ITRNN promove importante interação farmacológica no sistema microsomal hepático, podendo provocar redução significativa dos níveis séricos desses anti-retrovirais, e, conseqüentemente, aumentando o risco de desenvolvimento de resistência do HIV ao esquema anti-retroviral em uso. O uso de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose sem rifampicina, apesar de eficaz do ponto de vista bacteriológico, tem se mostrado com efetividade terapêutica global reduzida pela maior complexidade do

esquema, maior dificuldade de adesão ao uso de medicação injetável (estreptomicina) e o tempo mais prolongado de tratamento. Em ambas as situações acima expostas, pode existir prejuízo para o paciente co-infectado, tanto pela não utilização de IP e/ou ITRNN no esquema anti-retroviral, como pela não inclusão da rifampicina no esquema antituberculose.

Resultados de estudos de farmacocinética, por outro lado, sugerem que a rifampicina possa ser utilizada concomitantemente com alguns anti-retrovirais em pacientes HIV+ com tuberculose, desde que os mesmos sejam tratados com esquemas que contenham efavirenz ou ritonavir associado ao saquinavir, sem necessidade de ajuste nas dosagens habituais. Estudos mais recentes sugerem ainda que o uso concomitante da Rifampicina com ritonavir como único IP do esquema anti-retroviral e na posologia convencional (1.200 mg/dia) podem ser considerados como opção em algumas situações, embora estudos farmacocinéticos conclusivos e a avaliação do risco de hepatotoxicidade com essas associação ainda não estejam disponíveis. Recomenda-se que o uso dessas associações em pacientes com co-infecção HIV-tuberculose seja feito de forma criteriosa, com a orientação e/ou supervisão de profissional médico com experiência no tratamento de ambas as doenças e com cuidadoso acompanhamento clínico-laboratorial. Deve-se ter especial atenção para a possibilidade de falha no tratamento da tuberculose, falha no tratamento anti-retroviral, reações paradoxais da tuberculose e efeitos colaterais e/ou tóxicos, específicos ou sinérgicos, causado pela associação das drogas anti-retrovirais e para tuberculose utilizadas nessa situação.

Apesar de ser considerada uma doença oportunista, freqüentemente resultando de reativação endógena, a ocorrência de tuberculose com padrão clínico-radiológico típico (acometimento apical) não caracteriza necessariamente comprometimento significativo da imunidade ou falha da terapia anti-retroviral. Assim, um paciente em uso de esquema anti-retroviral não compatível com RMP poderá ter esse esquema modificado para possibilitar o tratamento da tuberculose e da infecção pelo HIV com esquemas antituberculose e anti-retroviral potentes, não caracterizando essa mudança uma falha terapêutica ao esquema ARV anteriormente em uso, e sim uma adequação deste último ao esquema antituberculose. Essa substituição do esquema não invalida a reintrodução ou o uso futuro do esquema anti-retroviral anteriormente em uso após o término do tratamento para tuberculose. Pacientes com tuberculose e com indicação de uso do esquema I (R+H+Z por seis meses), mas que não possam utilizar algum dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com R, deverão ser tratados para tuberculose durante 12 meses com esquema alternativo de tratamento da tuberculose para pacientes com intolerância ou contra-indicação para uso da R, recomendado pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária/Ministério da Saúde, e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico.

O uso concomitante de abacavir e outros inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) com rifampicina não está contra-indicado pois não existe nenhuma interação entre as drogas desse grupo farmacológico com ela, não necessitando, portanto, de nenhum ajuste posológico.

É importante considerar que a adesão adequada aos esquemas anti-tuberculose e anti-retrovirais tomados de forma concomitante é um grande desafio para o paciente, devido à elevada quantidade de comprimidos/cápsulas a serem tomados ao dia e à ocorrência de efeitos colaterais, particularmente nas primeiras semanas de tratamento. Portanto, deve-se considerar, sempre que possível, a possibilidade de postergar o início de tratamento anti-retroviral em pacientes com co-infecção HIV-tuberculose, particularmente naqueles que apresentem quadros de imunodeficiência menos graves do ponto de vista clínico-laboratorial. A indicação de início de terapia anti-retroviral em pacientes com co-infecção HIV-Tuberculose deve seguir os mesmos parâmetros clínicos e imunoviológicos estabelecidos para pacientes HIV+ sem tuberculose em atividade, recentemente atualizados no documento *“Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes-2001*, do Ministério da Saúde (ver quadro 6). Entretanto, pacientes HIV+ com formas graves de tuberculose (ex: meningoencefalite, formas disseminadas) poderão iniciar terapia anti-retroviral potente (com uso de esquemas tripos com IP e/ou ITRNN) concomitante ao tratamento antituberculose, mesmo sem o resultado dos parâmetros laboratoriais (contagem de células CD4+ e carga viral), observando-se a compatibilidade farmacológica entre os esquemas propostos.

7.2 Tratamento da associação tuberculose HIV/aids

O quadro abaixo resume as questões envolvendo o tratamento da associação HIV/aids e tuberculose. Na primeira coluna encontra-se a situação clínica, segundo suas características, e na segunda coluna as recomendações de tratamento. Vale observar que após cada recomendação, o número entre colchetes remete para uma instrução logo abaixo do quadro. Desse modo, quando a recomendação cita o Esquema I, remete para o número (1) que corresponde à instrução de uso do esquema, ao (2) a instrução da indicação da terapia anti-retroviral e assim por diante.

QUADRO 7: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE	
CARACTERÍSTICA DA SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente HIV+ virgem de tratamento para tuberculose com contagem de células T-CD4+ e carga viral não disponíveis.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) (1) recomendado pelo Ministério da Saúde e aguardar estabilidade clínica para realização de contagem de células T-CD4 e carga viral para avaliação da necessidade de terapia anti-retroviral (2).
Paciente HIV+ já em acompanhamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose e com contagem de células T-CD4+ acima de 350 células/mm ³ .	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) (1) recomendado pelo Ministério da Saúde e não iniciar terapia anti-retroviral (3)
Paciente HIV+ já em acompanhamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm ³ e carga viral para HIV <100.000 cópias/ml .	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) (1) recomendado pelo Ministério da Saúde e, caso indicado, iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP(4): 1. ZDV + 3TC + ABC (5,7,8) 1. 2 ITRN + EFZ (6,8,12) 2. 2 ITRN + RTV/SQV (6)
Paciente HIV+ já em tratamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 200 e 350 células/mm ³ e carga viral para HIV ³ 100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) (1) recomendado pelo Ministério da Saúde e, caso indicado, iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP(4): 1. 2 ITRN + EFZ (6,8,9) 2. 2 ITRN + RTV/SQV (6)
Paciente HIV+ virgem de tratamento para tuberculose e com contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm ³	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I (E-1) (1) recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP(4): 1. 2 ITRN + EFZ (6,8,9) 2. 2 ITRN + RTV/SQV (6)
Paciente HIV+ com meningoencefalite tuberculosa.	Tratar a tuberculose durante nove meses, utilizando o Esquema II (E-2) (7) recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral com esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose(4,5,6,8).
Paciente HIV+ em situação de retratamento para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema I Reforçado – IR (E-1R) (10) recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral com esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose (4,5,6,8,11).
Paciente HIV + em situação de falha a tratamento anterior para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante 12 meses, utilizando o Esquema III (E-3) (12) recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico (4,5,6,8,11).
Paciente HIV+ com tuberculose multidroga-resistente.	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

- (1) Dois meses iniciais com R+H+Z, seguido de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).
- (2) O adoecimento por tuberculose frequentemente promove a elevação da carga viral e a redução concomitante da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+. Sugere-se aguardar pelo menos 30 dias após início da terapia antituberculose e a estabilização clínica do quadro de tuberculose para se utilizar esses parâmetros na indicação de terapia anti-retroviral. Pacientes com formas graves de tuberculose (ex: meningoencefalite, formas disseminadas) poderão iniciar terapia anti-retroviral potente (com uso de esquemas com IP e/ou ITRNN) concomitante ao tratamento antituberculose, mesmo sem esses parâmetros laboratoriais, observando-se a compatibilidade farmacológica entre os esquemas propostos. Para a escolha da opção de tratamento, deve-se também avaliar o risco de toxicidade e capacidade de adesão do paciente aos tratamentos, considerando a possibilidade de utilizar esquemas anti-retrovirais menos complexos ou mesmo postergar o início do tratamento anti-retroviral naqueles com quadros de imunodeficiência menos graves.
- (3) Nessa situação, deve-se considerar a possibilidade de iniciar tratamento anti-retroviral, pois há risco de progressão mais rápida da imunodeficiência causada pelo HIV, devendo ser avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais específicos (contagem de células T-CD4+ e carga viral) com maior frequência. Quanto mais próxima de 200 células/mm³ for a contagem de células T-CD4+ e/ou maior a carga viral (particularmente se > 100.000 cópias/ml), mais forte será a indicação para ser iniciada a terapia anti-retroviral. É importante considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão, antes de iniciar o tratamento.
- (4) Pacientes com tuberculose com indicação de uso do esquema I (E-1), mas que não possam utilizar algum dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, deverão ser tratados para tuberculose durante 12 meses com esquema para pacientes com intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina, recomendado pelo Ministério da Saúde (dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E - 2HEZS/10HE).
- (5) A experiência clínica com o uso do abacavir em indivíduos HIV+ com tuberculose é limitada. Por ter eficácia virológica inferior a outros esquemas, o uso da associação AZT + 3TC + ABC está restrita para pacientes em terapia anti-retroviral inicial, não devendo ser utilizado naqueles com carga viral elevada (particularmente se >100.000 cópias/ml). Nesses casos, deve-se utilizar esquemas anti-retrovirais sabidamente potentes ITNN ou IP. O uso concomitante de abacavir e outros inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos(ITRN) com RMP não estão contra-indicados pois não existe nenhuma interação farmacológica com tuberculostáticos descrita até o momento.
- (6) Não há dados que permitam escolher entre esquemas com ITRNN ou IP nessas situações. Entretanto, o uso de ritonavir associado a drogas antituberculose utilizadas no esquema I (E-1) apresenta risco aumentado de hepatotoxicidade. Sugere-se monitoramento cuidadoso das transaminases e de outras provas de função hepática do paciente durante o tratamento e não iniciar o uso de esquema com esse anti-retroviral associado ao esquema I (E-1), caso os níveis basais dessas enzimas hepáticas estejam três vezes acima dos valores de referência.
- (7) Dois meses iniciais com R+H+Z, seguido de sete meses com R+H (2RHZ/7RH). Observar que doses mais elevadas de rifampicina e isoniazida são recomendadas nessa situação.
- (8) O efavirenz é contra-indicada durante a gravidez. Não existem dados conclusivos sobre a segurança do abacavir durante a gravidez.
- (9) A dose recomendada de EFZ é de 600 mg/dia, entretanto alguns autores recomendam o aumento da dose para 800 mg/dia de EFZ em pacientes utilizando concomitantemente a RMP.
- (10) Dois meses iniciais com R+H+Z+ E, seguido de quatro meses com R+H (2RHZE/4RHE).
- (11) Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e colher material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
- (12) Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtEZ/9EtE).

Abreviaturas utilizadas:

Medicamentos Antituberculose: EMB (E) - Etambutol, ETH (Et) - Etionamida, INH (H) - Isoniazida, PZA (Z) - Pirazinamida, RMP(R) - Rifampicina e SM (S) - Estreptomicina.

Medicamentos Anti-Retrovirais: IP - Inibidores da Protease, ITRN - Inibidor da Transcriptase Reversa Análoga de Nucleosídeo, ITRNN - Inibidor da Transcriptase Reversa Não-Análoga de Nucleosídeo. ZDV - Zidovudina, 3TC - Lamiduvina, ABC - Abacavir, EFZ - Efavirenz, RTV - Ritonavir, SQV - Saquinavir.

Quadro 8: Doses das Drogas Antituberculose Utilizadas no Tratamento de Tuberculose em Pacientes Adultos e Adolescentes HIV+

Medicamento	Dose Recomendada (mg/kg/dia)	Dose Máxima por Peso do Paciente (mg/dia)	
		< 45 kg	> 45 kg
RIFAMPICINA ⁽¹⁾	10	450	600
ISONIAZIDA ⁽¹⁾	10	300	400
PIRAZINAMIDA ⁽²⁾	25 - 35	1.500	2.000
ESTREPTOMICINA	20	1.000	1.000
ETAMBUTOL	25	800	1.200
ETIONAMIDA	12	500	750

- (1) Pacientes com meningoencefalite tuberculosa deverão utilizar doses mais elevadas de rifampicina (20 mg/kg com dose máxima de 600 mg/dia) e isoniazida (20 mg/kg com dose máxima de 400 mg/dia), mesmo com peso corporal abaixo de 45 kg.
- (2) Devido ao uso freqüente e concomitante de outras drogas potencialmente hepatotóxicas (ex: sulfamídicos, imidazólicos, inibidores de protease, etc), a dose de pirazinamida poderá ser reduzida em pacientes HIV+ até o limite mínimo de 25 mg/kg/dia, respeitando-se os limites máximos de dose diária estabelecidos conforme o peso corporal do paciente.

Um fato a ser ressaltado é a possibilidade de ocorrência de **reação paradoxal**, assim chamada devido à ocorrência de uma exacerbação dos sinais ou sintomas de tuberculose após a introdução de tratamento específico, sem que isto signifique falência de tratamento. O aparecimento desses sintomas parece ligado à restauração da resposta de hipersensibilidade retardada e à exposição e reação aumentada a antígenos micobacterianos. No paciente HIV positivo estas reações parecem relacionadas à terapêutica anti-retroviral concomitante e ocorrem com maior freqüência que aquelas ligadas primariamente à terapia anti-TB. As reações paradoxais incluem piora, na radiografia de tórax, nas lesões pulmonares, nas linfadenopatias (aparecimento ou piora) e aumento das lesões cutâneas. Geralmente, há resolução sem que haja necessidade de mudança no esquema anti-TB, ou necessitando somente de introdução de corticosteróides (dose diária inicial de 60-80mg, com redução após 1-2 semanas).

7.3 Outras interações medicamentosas e efeitos adversos

Além da interação que ocorre entre a rifampicina e os anti-retrovirais inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, outros medicamentos utilizados no tratamento de infecções oportunistas ligadas à Aids podem interagir com as drogas anti-tuberculose. Assim, antifúngicos como cetoconazol e fluconazol, inibidores do sistema enzimático hepático citocromo P-450 (o segundo de maneira menos importante), podem elevar o risco de hepatotoxicidade pela rifampicina e ter seus níveis séricos diminuídos por esta. O uso associado de etambutol com didanosina (ddI) ou zalcitabina (ddC), por sua vez, aumenta o risco de neuropatia periférica.

Em decorrência do uso concomitante de várias drogas, a freqüência de efeitos adversos das drogas anti-tuberculose é maior no paciente infectado pelo HIV. A hepatite medicamentosa, por exemplo, não é incomum, e não são raros também os casos de trombocitopenia atribuída à rifampicina e de reações cutâneas

importantes, como síndrome de Stevens-Johnsons.

Embora haja uma boa resposta ao tratamento, o aparecimento da tuberculose é um marcador de mau prognóstico no curso da infecção pelo HIV, conforme mostram as altas taxas de mortalidade verificadas em vários estudos.

Outro fator relevante na evolução é, em princípio, a adesão ao tratamento. Em um paciente HIV positivo, torna-se de fundamental importância a implantação de medidas que assegurem a observação das tomadas dos medicamentos. Tal estratégia, que consiste na visualização direta da tomada da medicação pelo paciente, permitem aumentar as taxas de cura nessa população e diminuir, de maneira significativa, as taxas de abandono. A consequência direta da melhora desses indicadores é a diminuição da emergência de bacilos resistentes aos medicamentos anti-tuberculose. A “criação” de uma cepa resistente não demanda senão poucos meses de tratamento irregular; a luta contra ele, no entanto, exige esforços redobrados por parte dos profissionais de saúde e sacrifícios por parte do paciente e isso muitas vezes não basta para evitar a evolução fatal. No CRT-DST/Aids, por exemplo, em 302 pacientes HIV positivos com tuberculose e com teste de sensibilidade realizado e tipo de saída disponíveis, evoluíram para óbito durante tratamento de TB 50,9% daqueles que tinham cepa resistente, contra 21,7% daqueles com cepa sensível; paralelamente, a taxa de cura foi de 43,8% para os sensíveis e de 11,3% para os resistentes, com taxas de abandono igualmente altas (34,5% nos sensíveis e 37,7% nos resistentes).

Alguns dados sugerem que a má absorção de drogas anti-micobacterianas torna-se mais comum na medida em que avança a imunodepressão. Entre aquelas de primeira linha no tratamento da tuberculose, a rifampicina e o etambutol parecem ser as mais propensas à má absorção, com baixos picos de concentração. A isoniazida, por sua vez, apesar de ser mais seguramente absorvida em pacientes HIV positivos, tem sua taxa de absorção diminuída nos pacientes sintomáticos com diarreia. Já a pirazinamida não parece sofrer alterações em sua absorção. Embora não haja nenhuma característica que possa prever essa disfunção, níveis baixos de CD4 e distúrbios gastrointestinais podem estar a ela associados. Outros fatores seriam a acloridria ligada ao HIV, enteropatia pelo HIV e infecções oportunistas do trato gastrointestinal, como a criptosporidíase.

8. Efeitos Colaterais no uso de Drogas Antituberculose

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento de tuberculose consegue completar o tempo recomendado sem manifestar qualquer efeito colateral relevante. Os fatores relacionados às reações são multifatoriais; todavia, os maiores determinantes destas reações se referem à dose, aos horários de administração da medicação, à idade, ao estado nutricional, ao alcoolismo, às condições da função hepática e renal e à co-infecção pelo HIV.

Intolerância gástrica, manifestações cutâneas variadas, icterícia e dores articulares são os efeitos mais freqüentemente descritos durante o tratamento com o esquema E-1. Os pacientes devem ser advertidos sobre estas possibilidades e, caso se manifestem, orientados a procurar imediatamente o médico. Por outro lado, o paciente que apresente algum destes para-efeitos, deve ter consulta de controle apressada para, no máximo, duas semanas. A conduta está sumariada nos quadros 11 e 12, conforme a classificação: efeitos menores e efeitos maiores. Os efeitos menores ocorrem entre 5 % a 20 % dos casos e são assim classificados os que não implicam modificação imediata do esquema padronizado; os efeitos maiores são menos freqüentes (3% a 8%) e implicam interrupção ou alteração do tratamento.

Quadro 9 - Efeitos adversos dos principais remédios anti-tuberculose e condutas recomendadas

Medicamento	Efeitos adversos	Condutas
Rifampicina	<ol style="list-style-type: none"> 1. Irritação gástrica (náusea, vômito). 2. Epigastralgia e dor abdominal. 3. Suor e urina cor de laranja. 4. Prurido cutâneo. 5. Febre. 6. Exantemas. 7. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). 8. Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, Agranulocitose, vasculite. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reformular os horários de administração da medicação. 2. Avaliar a função hepática. 3. Orientar. 4. Mediar com anti-histamínico. 5. Orientar. 6. Suspender o tratamento. Reintroduzir o tratamento droga a droga após resolução. Substituir o esquema nos casos graves ou recorrentes. 7. Suspender o tratamento temporariamente até resolução. 8. Dependendo da gravidade, suspender o tratamento e reavaliar o esquema de tratamento.
Isoniazida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Irritação gástrica (náusea, vômito). 2. Epigastralgia e dor abdominal. 3. Artralgia ou Artrite. 4. Neuropatia periférica (queimação das extremidades). 5. Cefaléia e mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência). 6. Febre. 7. Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma. 8. Neurite ótica. 9. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). 10. Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, Agranulocitose, vasculite 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reformular os horários de administração da medicação. 2. Avaliar a função hepática. 3. Mediar com ácido acetilsalicílico. 4. Mediar com piridoxina (vit B6). 5. Orientar. 6. Orientar. 7. Substituir por estreptomicina + etambutol. 8. Substituir. 9. Suspender o tratamento temporariamente até resolução. 10. Dependendo da gravidade, suspender o tratamento e reavaliar o esquema de tratamento.
Pirazinamida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Irritação gástrica (náusea, vômito). 2. Epigastralgia e dor abdominal. 3. Artralgia ou Artrite. 4. Hiperuricemia (com ou sem sintomas). 5. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). 6. Nefrite intersticial, rhabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reformular os horários de administração da medicação. 2. Avaliar a função hepática. 3. Mediar com ácido acetilsalicílico. 4. Orientação dietética (dieta hipopurínica) Mediar com halopurinol 5. Suspender o tratamento temporariamente até resolução. 6. Suspender o tratamento
Etambutol	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropatia periférica (queimação das extremidades). 2. Hiperuricemia (com ou sem sintomas). 3. Neurite ótica. 4. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mediar com piridoxina (vit B6). 2. Orientação dietética (dieta hipopurínica) Mediar com halopurinol 3. Substituir. 4. Suspender o tratamento temporariamente até resolução.
Estreptomicina	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prurido cutâneo. 2. Exantemas. 3. Hipoacusia. 4. Vertigem e nistagmo. 5. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mediar com anti-histamínico. 2. Suspender o tratamento. Reintroduzir o tratamento droga a droga após resolução. Substituir o esquema nos casos graves ou recorrentes. 3. Substituir a medicação por etambutol. 4. Substituir a medicação por etambutol. 5. Suspender o tratamento temporariamente até resolução.

Quadro 10 - Que fazer nos casos de intolerância medicamentosa

Efeito	Situação	Conduta
Irritação gástrica	A combinação RMP + INH + PZA pode estar associada com irritação gástrica. São referidas náuseas, <i>pirose</i> , <i>epigastralgia</i> que, na maioria das vezes, ocorrem na primeira fase do tratamento.	<p>a) Suspender os medicamentos por 48 a 72 horas, recomendando o uso de sintomáticos. Controlados os sintomas, reiniciar o tratamento, indicando a administração da pirazinamida após o almoço e da rifampicina combinada com a isoniazida após o desjejum.</p> <p>b) Havendo novas queixas, suspender todas os medicamentos por mais 24 horas e reiniciar o tratamento: uma droga a cada 48 horas, na seguinte ordem: pirazinamida, isoniazida e finalmente rifampicina.</p> <p>c) Quando não houver resolução das queixas e nesta fase já tiver sido identificada a droga responsável pelos sintomas, proceder à modificação do esquema, conforme se segue: <i>Substituição da pirazinamida</i> – 2 RHE/ 4 RH <i>Substituição da isoniazida</i> - 2 RESZ/ 4 RE <i>Substituição da rifampicina</i> - 2 SEHZ/ 10 HE</p>
Hepatotoxicidade	Os medicamentos usadas nos esquemas de tratamento da tuberculose apresentam interações entre si e com outros medicamentos que aumentam o risco de hepatotoxicidade. Em cerca de 5 % dos pacientes, observa-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea, sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. É importante considerar o peso do paciente quando indicar a dose do medicamento.	<p>O tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem três vezes o seu valor normal, com início de sintomas ou logo que a icterícia se manifeste, encaminhando o doente a um serviço de maior poder resolutivo para acompanhamento clínico e laboratorial, além da adequação do tratamento, caso seja necessário. Se, após a interrupção do tratamento houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do esquema E- 1, da seguinte maneira:</p> <p><i>Icterícia sem aumento sérico das enzimas hepáticas</i> – iniciar o tratamento com rifampicina, acrescentar isoniazida e, por último, pirazinamida, com intervalo de três dias entre elas.</p> <p><i>Icterícia com aumento sérico das enzimas hepáticas</i> – iniciar o tratamento com isoniazida, acrescentar rifampicina e, por último, pirazinamida, com intervalo de três dias entre elas, ou substituir o esquema 1 por um esquema alternativo: <i>estreptomina/ etambutol/ isoniazida (SEH)</i> ou <i>estreptomina/ etambutol/ ofloxacino (SEO)</i></p>
Hiperuricemia e artralgia	A hiperuricemia é causa de graves problemas renais: nefrolitíase, nefropatia por uratos ou por ácido úrico que podem evoluir com insuficiência renal. A <i>hiperuricemia assintomática</i> é um efeito adverso, freqüente durante o uso da pirazinamida e em menor freqüência com o uso do etambutol, sendo a gota, nestes casos, uma manifestação rara. As artralgias, quando não relacionadas à hiperuricemia, são freqüentemente associadas ao uso da pirazinamida. A artrite é descrita com uso de isoniazida; no entanto, não se caracteriza como efeito adverso comum.	<p>Na presença de hiperuricemia, deve-se fazer orientação dietética (dieta hipopurínica) com ou sem associação de alopurinol nas doses convencionais.</p> <p>A artralgia e a artrite costumam responder ao uso de anti-inflamatórios não hormonais.</p>

<p>Manifestações neurológicas e psiquiátricas.</p>	<p>A <i>neuropatia periférica</i> é associada ao uso da isoniazida em cerca de 17 % dos pacientes que utilizam doses maiores de 300 mg/ dia e em menor freqüência ao uso do etambutol.</p> <p>A <i>neurite ótica</i> se manifesta com redução do campo visual ou redução da acuidade ou da visão de cores; é incomum durante o uso da isoniazida e está relacionada ao etambutol, em geral em doses altas ou por uso prolongado.</p> <p>Os <i>distúrbios do comportamento</i>, as <i>alterações do ritmo do sono</i>, a <i>redução da memória</i> e as <i>psicoses</i> já foram descritas durante o uso da isoniazida. A <i>crise convulsiva</i> e o <i>coma</i> são descritos pela ingestão excessiva da isoniazida. A <i>toxicidade acústica (ou vestibular)</i> é complicação relacionada ao uso da estreptomicina.</p> <p>O alcoolismo, a diabetes mellitus, a desnutrição e a uremia são fatores predisponentes para todas as manifestações neurológicas e psiquiátricas aqui relacionadas.</p> <p>A trombocitopenia, a leucopenia, a eosinofilia, a agranulocitose, a anemia, a vasculite com formação de anticorpos antinucleares são alterações relacionadas à hipersensibilidade ao uso da isoniazida ou a altas doses ou ao esquema intermitente com rifampicina.</p>	<p>A suplementação de piridoxina pode amenizar os sintomas de neuropatia periférica sem interferir com o efeito antibacteriano. Nos casos de efeitos mais graves, como por exemplo crise convulsiva, o paciente deve ter a medicação imediatamente interrompida e ser encaminhado à unidade de maior resolução.</p> <p>Suspender o tratamento diante desses achados e acompanhar com exames de sangue. A reintrodução dos medicamentos estará relacionada à evolução do quadro. Pode ser necessário o uso de corticosteróides sistêmicos.</p>
<p>Alterações hematológicas</p>		
<p>Nefrotoxicidade</p>	<p>A <i>nefrite intersticial</i> descrita durante o uso da rifampicina ou da pirazinamida (por depósitos de cristais de uratos) e a <i>rabdomiólise com conseqüente mioglobinúria</i> observada como complicação ao uso da pirazinamida são causas de insuficiência renal aguda, identificada por oligúria e algumas vezes exantema e febre.</p> <p>A nefrotoxicidade devida ao uso de estreptomicina é menos freqüente do que com outros aminoglicosídeos.</p>	<p>Exame do sedimento urinário, bioquímica sérica e hemograma realizados regularmente podem auxiliar na identificação precoce do problema.</p>

8.1 Outras reações

Febre, adenomegalia, exantema, acne, síndrome semelhante à do Lupus Eritematoso sistêmico são descritos durante o uso da isoniazida.

Pacientes que usam rifampicina irregularmente podem queixar-se de *falta de ar* ou de uma *síndrome semelhante à gripe, caracterizada por cefaléia, mialgia, tonteira, febre com calafrios e dor nos ossos ou choque*.

Conduta

Nos casos de falta de ar ou choque, a rifampicina deve ser imediatamente interrompida. Em geral, a síndrome gripal regride com a regularização das doses; em casos graves, recomenda-se a sua interrupção.

9. Situações Especiais

9.1 Hepatopatas

A rifampicina é uma droga metabolizada no fígado e excretada principalmente pela via biliar. Admite-se que 2/3 da dose sejam eliminados pela bile. O restante da dose não metabolizada é reabsorvido no intestino, aumentando progressivamente o nível sérico até que, ao fim de aproximadamente 14 dias, ocorre produção de enzimas que estimulam o metabolismo da própria rifampicina.

Nos hepatopatas moderados e graves, há redução da metabolização da rifampicina, aumentando a quantidade do antibiótico livre que segue para o intestino para ser reabsorvido, elevando assim o seu nível sérico. Portanto, nos alcoolistas, nos cirróticos, nos pacientes com hepatite aguda ou crônica, o uso da rifampicina deverá ser evitado; nos casos em que seu uso é indispensável, a dose deverá ser reduzida em 30% a 40%.

A isoniazida é também metabolizada (acetilada) no fígado e eliminada na sua maior parte pela urina. A capacidade de acetilar a isoniazida com maior ou menor rapidez é determinada geneticamente. É uma droga hepatotóxica, cujo efeito fica mais evidente em pacientes com mais de 50 anos ou nos hepatopatas que terão meia vida de isoniazida mais longa e níveis séricos mais altos. Nos casos de insuficiência hepática grave, mais seguro será a redução da dose à metade.

A pirazinamida é hidrolizada no fígado e subseqüentemente excretada por filtração glomerular renal. Paciente com conhecida doença hepática prévia deverá ser submetido a freqüentes testes da função hepática, além de acompanhamento clínico rigoroso e, algumas vezes, de redução da dose para 25 mg/ Kg (dose máxima de 2g).

Em caso de hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou insuficiência hepática grave é aconselhável evitar o uso da pirazinamida associada com a rifampicina. Nestes casos, deve-se iniciar o tratamento com a associação: estreptomicina / etambutol / isoniazida.

9.2 Nefropatas

Nos pacientes nefropatas, é necessário conhecer o *clearance* da creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja realizado o ajuste das doses (Quadro 13).

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times (\text{peso/ Kg})}{72 \times \text{creatinina sérica mg\%}}$$

(x 0,85 para mulheres)

Quadro 11 – Ajuste das doses das drogas anti-tuberculose na insuficiência renal

MEDICAMENTO	MÉTODO	CLEARANCE DE CREATININA ml/min			SUPLEMENTAÇÃO POR DIÁLISE
		> 50-90	10-50	< 10	
ETAMBUTOL	D	100%	50 – 100%	25 – 50%	HEMO: desconhecida CAPD: desconhecida CAVH: desconhecida
ETIONAMIDA	D	100%	100%	50%	HEMO: desconhecida CAPD: desconhecida CAVH: desconhecida
ISONIAZIDA	D	100%	75 – 100%	50%	HEMO: dose após diálise CAPD: dose p/ clearance 10-50 CAVH: dose p/ clearance 10-50
PIRAZINAMIDA	I	q 24h	q 24h	q 48 – 72h	HEMO: dose após diálise CAPD: desconhecida CAVH: provável remoção- dose p/ clearance 10-50
RIFAMPICINA	D	100%	100%	100%	HEMO: nada CAPD: nada CAVH: nada
ESTREPTOMICINA	I	q 24h	q 24-72h	q 72-96h	HEMO: dose após diálise ½ normal CAPD: dose p/ GFR 10-50 CAVH: dose p/ GFR 10-50

(Diseases of kidney – 6th ed. / edited by Robert W. Schrier, Carl W. Gottschalk), 1997

CAVH: hemofiltragem atério-venosa contínua

CAPD: diálise peritoneal crônica ambulatorial

D: redução da dose

I: aumento do intervalo entre as doses

- meningoencefalite;
- indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose;
- complicações graves da tuberculose ou de co-morbidades;
- intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório;
- intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves;
- estado geral que não permita tratamento em ambulatório;
- em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência.

O período de internação deve ser reduzido ao mínimo possível, devendo limitar-se ao tempo suficiente apenas para atender às razões que determinaram sua indicação, independente do resultado do exame bacteriológico, procurando não estendê-lo além da primeira fase do tratamento.

Bibliografia

1. ALAT- Associação Latino-Americana do Tórax. Boletim Informativo nº 7, 1999.
2. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5):1359-74.
3. Archana K, et al. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid: is it all drug-induced hepatitis? *Am Rev Respir Dis* 1975; 143:1350-52.
4. Barreto AMW, Martins FM. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. *Bol CNCT* 1988; 2: 21-25.
5. Benedek IH, Joshi A, Feske WD, et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers [abstract]. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference. Geneva, Switzerland; 1998.
6. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemerged killer. *Science* 1992; 257:1055-64.
7. Bradford WZ, Daley CL. Multiple drug-resistant tuberculosis. *Infec Dis Clin of North Am* 1998;12(1):157-73.
8. Braga JU, Werneck Barreto A, Hijjar MA. Nationwide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 1): S121.
9. Brasil. Ministério da Saúde. PNCT. Centro de Referência Prof Hélio Fraga. Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil. *J Pneumol* 1993 mar; 19:(1):1-3 . [Recomendações da reunião técnica realizada em junho/1992, com o objetivo de rever conceitos de casos de tuberculose e recomendações para quimioterapia]
10. Brasil. Ministério da Saúde/FNS/CNPS. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4a Ed. Brasília: 1995.
11. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity in tuberculosis control programmes. *Bull WHO* 1969; 41:21-43.
12. Castelo A, Jardim J, Goihman S, Kalckman S, Dalboni M, Silva E, Haynes R. Comparison of daily and twice-weekly regimes to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1989; 2:1173-76.
13. Castelo F^oA. Estudo randomizado controlado para avaliação da efetividade de um esquema intermitente de curta duração no tratamento da tuberculose pulmonar. [Tese] São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1989.
14. CDC- Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug resistance tuberculosis. Draft module V. In: Public Health Advisor Training Bureau of Tuberculosis Control. New York : Department of Health; 1994.
15. Chatkin JM, Bassanesi MC, Leiria BP, Chaieb JA. Resistência inicial do Mycobacterium tuberculosis no Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 1981; 7:199-202.
16. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug resistant tuberculosis: review of worldwide situation and

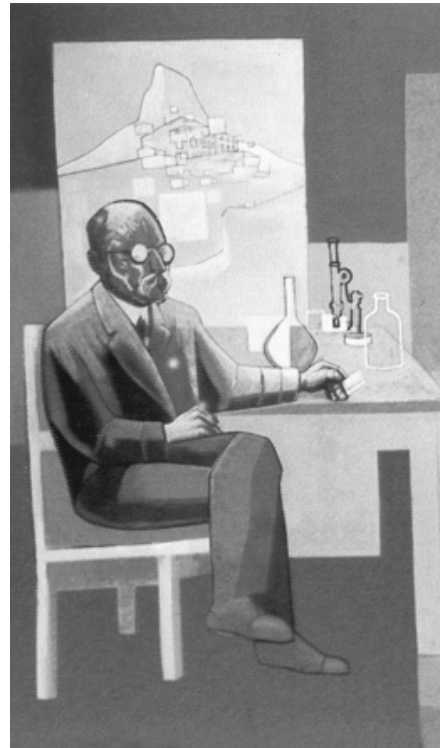
- the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl1):121-30.
17. Dalcolmo MP, Fortes A, Fiuza de Melo F, et al. Drug resistance patterns and outcomes among tuberculosis (TB) cases in Brazil. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159(3):A553.
 18. Dalcolmo MP, Fortes A, Fiuza de Melo F, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol* 1999; 25(2):70-77.
 19. Donald PR, Seifart H. Cerebrospinal fluid pyrazinamide concentrations in children with tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:468-71.
 20. Doub OL. The chemical structures, properties, and mechanisms of action of the antituberculous drugs. In: Youmans GP. *Tuberculosis*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1979. p.435-456.
 21. Dutt AK, Stead WW. Chemoterapy of tuberculosis for the 1980's. *Clin Chest Med* 1980; 1:243-52.
 22. Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Garcia Ribeiro LH, et al. Resistência primária do "M. Tuberculosis" num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol* 1996; 22(1):3-8.
 23. Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Ribeiro LHG, De Felice EAA, Castelo A. Resistência primária do "M. tuberculosis" num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol* 1996; 22 (1):3-8.
 24. Fiuza de Melo FA, Afiune JB. Drogas antituberculosas no Brasil: multirresistência. *Ars Curandi* 1992. 25:51-58.
 25. Fiuza de Melo FA, Afiune JB. Quimioterapia da tuberculose: bases, condutas e procedimentos. *J Pneumol* 1993; 19: 42-49.
 26. Fiuza de Melo FA, Quilicci B, Ide Neto J, Gomes AA, Guttmann NMM. Experiência comparativa do uso de etambutol e pirazinamida na fase de ataque do tratamento de curta duração da tuberculose pulmonar. *J Pneumol* 1983; 9:9-14.
 27. Fiuza de Melo FA. Tratamento do tuberculoso com insuficiência renal. *Pneumol Paul/SPPT* 1986; 1:7.
 28. Fiuza de Melo, FA. Hepatite medicamentosa por drogas antituberculosas. *Pneumol Paulista* 1986; 1(3):2.
 29. Forgan-Smith R, Ilard GA, Newton D, Mithison DA. Pyrazinamide and other drugs in tuberculosis meningitis. *Lancet* 1973; 2:374.
 30. Gerhardt G, Teixeira GM, Hijjar MA, Feitosa JVP, Penna MLF. Resultados Iniciales del tratamiento de corta duración en condiciones de rutina en los servicios de salud del Brasil. *Bol UICT* 1982; 57:87-92.
 31. Girling DJ. Principles of antimicrobial treatment tuberculosis. In: Scadding JG, Cumming G, Thurlbeck WM. *Scientific foundations of respiratory medicine*. W.Heinemann Med Books; 1981. p. 617-30.
 32. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000; 283:1445-50.
 33. Grosset J, Grumbach F, Rist N. Le role de la rifampicine dans la phase ultime du traitement de la tuberculose murine experimentale. *Rev Fr Mal Respir* 1978; 6:515-21.
 34. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; 1:231-41.
 35. Grumbach F, Canetti G, Lirzin J. Rifampicin daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis, with emphasis on late results. *Tubercle* 1969; 50:280-93.
 36. Grumbach F, Rist N. Activité anti-tuberculeuse experimentale de la rifampicine SV. *Rev Tuberc Pneumol* 1967; 31:749-54.
 37. Hijjar MA, Campos HS, Gerhardt Fº G. Quimioterapia da tuberculose: aspectos atuais no Brasil. *Ars Curandi* 1983; 16:25-31.
 38. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacok* 1985; 10:532-34.
 39. Hung CC, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy combined with rifamycin-containing antituberculous therapy in HIV-infected patients with tuberculosis [abstract]. In: Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, USA; 2001.

40. Jaw-Ching W, et al. Isoniazid-rifampin induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 1990; 98:502-04.
41. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, et al. Retreatment tuberculosis cases - factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997; 111:1162-67,
42. Lima F^o MT, Oliveira AG, Nishi A, Saraiva LGS, Fiuza de Melo FA. Resistência primária do *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. *Rev Ass Med Brasil* 1980; 26:182-84.
43. Liss R, Letourneau R, Schepia JP. Distribution of ethambutol in primate tissues and cells. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:529-34.
44. Magarão MF, Mortatti RC, Lima AO. O complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Rio de Janeiro: Fundação Atauilho de Paiva/Centro de Pesquisas Arlindo de Assis; 1980.
45. Magarão SL, Lapa e Silva JR, Sant'Anna CC, Gerhardt F^o G. Tuberculose. In: Bethlem N. *Pneumologia* 3a ed. Rio de Janeiro: Liv Atheneu 1984. p.293-42.
46. Martins ACP, Araujo LMB. Tuberculose e diabetes mellitus. *J Pneumol* 1993; 19:110-12.
47. McFadden Jr ER. Circadian rhythms. *Am J Med* 1988; 86(Suppl1B):2-6. 48. Ministério da Saúde. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. 2001 (documento preliminar).*
48. Ministério da Saúde - SPS - Coordenação nacional de DST e Aids - Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV/Tuberculose. Série A.n 136, Brasília, 2001.
49. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66:219-25.
50. Mithison DA, Dickinson JM. Mecanismos bactericidas en la quimioterapia de corta duración. *Bol Unión Int Tuberc* 1978; 53:263-68.
51. Mithison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76 (Suppl):771-81.
52. Molavi A, Lefrock LJ. Meningite tuberculosa. *Clin Med Am N* 1985; 69:335-52.
53. Morrone N, Solha MSS, Barbosa ZLM. Alterações psicológicas no rendimento escolar e na caligrafia em crianças em uso de hidrazida. *Rev DNPS* 1980; 24:33-38.
54. Neu HC. Quinolonas: uma nova classe de agentes antimicrobianos com ampla utilização potencial. *Clin Med Am N* 1988; 72:647-61.
55. Pablos-Mendes. Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338:1641-9.
56. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do Programa Nacional de Controle da tuberculose/PNCT, na década de 80. [Documento básico] *Bol Pneumol Sanit* 1993; (N^o Esp): 9-90.
57. Rose DN. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1513-21.
58. Rosemberg J. Quimioterapia da tuberculose: I - Princípios Fundamentais, *Revista AMB* 1983;29:90-94.
59. Rosemberg J. Quimioterapia da tuberculose: II. Medicamentos. Tipos de tratamento. Avaliação e controle. *Rev Ass Med Brasil* 1983; 29: 94-101.
60. Sahn SA, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid-therapy. *Br J Dis Chest* 1976; 70:849-50.
61. Sanders WE. Rifampicin. *Ann Intern Med* 1976; 85:82-86.
62. Sbarbaro JA, Iseman MD, Crowle AJ. The combined effect of rifampin and pyrazinamide with in the human macrophage. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148:1448-51.
63. Sharma GR, Acharyulu GS, Kannapiran M, Krishnamurthy PV, Gurumurthy P, Thripathy SP. Role of rifampin in arthralgia induced by pyrazinamide. *Tubercle* 1983; 64:93-100.
64. Smolenski MH, D'Alonzo GE. Biologic rhythms and medicine. *Am J Med* 1988; 86(Suppl1B):54-59.
65. Speber SJ, Gornish N. Reactivation of tuberculosis during therapy with corticosteroids. *Clin Infect Dis* 1992; 15:1073-74.
66. Stone WJ. Nephritis and chemotherapy of tuberculosis. *JAMA* 1977; 237:118.
67. Tapia M. *Formas anatomoclínicas, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar.* Barcelona: Livr Luso Espanhola; 1945.

68. Teixeira GM. Aspectos prioritarios para evaluar el tratamiento de la tuberculosis. In: IV seminário regional de tuberculosis. Public Cient Opas/OMS 1988; 511:29-35.
69. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. Geneva: WHO; 1979.
70. Tuset M, Miró JM, Codina C, et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Emerg* 2000;2(1): 16-32.
71. Valery MIBA. Tratamento da tuberculose no hepatopata e no urêmico. *J Pneumol* 1993; 19:106-09.
72. Valery MIBA. Tratamento da tuberculose no hepatopata e no urêmico. *J Pneumol* 1993; 19:106-09.
73. Winter RJD, Banks RA, Collins CMP, Hoffbrand BI. Rifampicin induced light chain proteinuria and renal failure. *Thorax* 1984; 39:952-53.
74. Yoshikawa TT, Fujita NK. Drogas antituberculosas. *Clin Med Am N* 1982; 66:227-38.
75. Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. *Tubercle* 1980; 81:41-49.
76. A-Valderzis BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuber Lung Dis*, 1994; 75:1-7.
77. B-Simone PM, Dooley SW. The phenomenon of Multidrug-resistant tuberculosis. In: Rossman DM, MacGregor RR. *Tuberculosis*. New York: McGraw-hill; 1994.

Capítulo 5

PREVENÇÃO



*“Já fui sacudido, forte. De bom aspecto, sadio. Como os rapazes do esporte.
Hoje sou lívido e esguio. Quem me vê pensa na morte...”*

Trecho da composição de Manoel Bandeira.

CAPÍTULO 5 PREVENÇÃO

Principais conceitos a serem trabalhados:

- Existem duas medidas preventivas eficazes contra a tuberculose: a Quimioprofilaxia indicada para pessoas infectadas e a vacinação BCG indicada para proteger pessoas não infectadas de adoecer caso se infectem.
- A isoniazida é a droga de eleição para Quimioprofilaxia porque atinge no sangue uma concentração de 50 a 90 vezes maior do que o necessário para matar o bacilo da tuberculose. Além do mais tem forte poder bactericida e esterilizante.
- A Quimioprofilaxia está indicada em contatos recente com paciente de tuberculose e que tem PPD de 10 mm ou mais; pacientes com viragem tuberculínica recente; reatores forte sem sinais clínicos que sejam alcoolistas, diabéticos ou que tenham silicose, sarcoidose, neoplasias, patologias renais, linfomas e uso de antineoplásicos, imunossupressores; pessoas co-infectadas com HIV e M. tuberculosis.
- A Quimioprofilaxia é feita mediante utilização da isoniazida, na dose de 10 mg/Kg de peso corporal, como o total máximo de 300 mg, por via oral, durante 6 meses.
- O BCG protege contra manifestações graves da primo-infecção, como a disseminação hematogênica e a meningoencefalite, mas não evita a infecção tuberculosa. Não protege as pessoas já infectadas, devendo ser aplicadas em crianças logo ao nascer; em crianças HIV-positivas assintomáticas e filhos de mães HIV-positivas. É contra-indicada nos indivíduos HIV-positivos.
- Os profissionais de saúde podem se expor à transmissão do M. tuberculosis durante suas atividades normais nas unidades ambulatoriais, hospitalares e laboratórios. Os cuidados de proteção se resumem a duas esferas principais: controle ambiental e proteção individual.
- As medidas de biossegurança são as seguintes: a) medidas administrativas (criar comissão de controle de infecção, identificação de áreas de risco, treinamento de pessoal, identificação e diagnóstico precoce); b) medidas de controle ambiental (indicadas para áreas de alto risco e compostas por ventiladores, exaustores e filtros HEPA - high efficiency particulate air); c) medidas de proteção respiratória (uso de máscaras especiais).

Vertical line on the left side of the page.

Existem duas medidas preventivas eficazes contra a tuberculose que são a quimioprofilaxia e a vacinação com BCG. A vacinação é a medida central para proteger as pessoas não infectadas de adoeçerem por tuberculose, caso venham a se infectar com o BK. Já a quimioprofilaxia é indicada principalmente para pessoas infectadas, embora tenha indicações entre não infectados como se verá a seguir.

1. Quimioprofilaxia

Atenção: A BCG utilizada no Brasil é sensível à INH, o que contra-indica o uso das duas medidas concomitantemente.

Quimioprofilaxia é a administração de drogas capazes de prevenir a infecção ou de impedir que o indivíduo infectado adoeça. Os termos *quimioprofilaxia primária* e *secundária* foram propostos por Mc Dermott.

- Quimioprofilaxia Primária: – É a administração de isoniazida a uma pessoa não infectada com a finalidade de prevenir a infecção.
- Quimioprofilaxia Secundária: – É a administração de isoniazida em pessoa já infectada, mas sem sinais de doença, para prevenir a evolução da infecção à doença.

A utilização da isoniazida (INH) para prevenir a doença tuberculosa foi estabelecida após estudos controlados com mais de 125.000 indivíduos. Estes estudos demonstraram que a utilização da INH em indivíduos infectados pelo bacilo da tuberculose (comprovado pelo teste de tuberculínico) reduzia a doença em mais de 90% entre adultos e em 95% em crianças, quando utilizada por 6 meses. A proteção é maior durante a administração, mas persiste após a interrupção da droga. A revisão de Ferebee, com 35000 indivíduos, mostrou que o uso da INH por um ano reduziria o risco de adocimento em 75% no primeiro ano e 50% nos 5 anos posteriores.

1.1 Bases da quimioprofilaxia da tuberculose

Com essa finalidade, a isoniazida não oferece perigo de desencadear resistência do *M. tuberculosis*, porque o número deste nas lesões residuais é pequeno, havendo pouquíssima chance de selecionar germes mutantes naturalmente resistentes a essa droga.

A isoniazida é a droga de eleição para a quimioprofilaxia, porque após três horas de sua administração, a concentração inibitória mínima no sangue, para os bacilos tuberculosos, é de 50 a 90 vezes maior que a necessária para matá-los. Além disso, ela tem forte poder bactericida associado à ação esterilizante. É a droga com menos efeitos colaterais indesejáveis e a de menor custo. Entretanto sua aplicação em massa é inexecutável e insuficiente em termos de Saúde Pública, devido ao elevado número de infectados pelo *M. tuberculosis*, que atinge mais de um terço da população mundial, sendo no Brasil em torno de 40 milhões. Outro motivo alegado para a não universalização da quimioprofilaxia é a hepatotoxicidade da isoniazida, que aumenta com a idade.

A quimioprofilaxia com outras drogas como a rifampicina, inclusive associada a outros quimioterápicos, não se revela superior à isoniazida em termos de eficácia. O uso da rifampicina não apresenta vantagem comprovada para a adesão ao tratamento.

1.2 Indicação da quimioprofilaxia

Na atualidade, há consenso de que a quimioprofilaxia deve ser dirigida aos grupos de alto risco de tuberculose, entre estes especialmente os co-infectados pelo HIV e pelo *M. tuberculosis*. Para indicar a quimioprofilaxia deve-se certificar, por avaliação clínica e por radiografia do tórax, que o indivíduo não tenha doença tuberculosa. Além disso, o custo-benefício da medida deve ser avaliado através dos fatores de risco apresentados abaixo. A indicação errada da INH poderá mascarar a tuberculose, levando ao desenvolvimento de bacilos resistentes a esta droga.

1.2.1 Fatores de risco

- Capacidade do Serviço de Saúde em acompanhar a quimioprofilaxia adequadamente.
- Risco dos efeitos adversos e tóxicos da INH - é maior quando há hepatopatia e quando o indivíduo é ou foi etilista regular.
- Adesão à quimioprofilaxia - pelo uso regular de álcool e/ou de outras drogas, pelo fato de o indivíduo estar desempregado, pelo relato de abandono de outros tratamentos.

1.2.2 Quimioprofilaxia primária

A única indicação incide sobre o recém-nascido de mãe bacilífera. Nesse caso, deve-se utilizar a INH por 3 meses e, em seguida, fazer a prova tuberculínica. Caso o PPD seja não-reator, deve-se suspender a INH e vacinar com BCG intradérmico. Se o PPD for reator fraco ou forte, deve-se utilizar a INH por mais 3 meses para completar a quimioprofilaxia.

1.2.3 Quimioprofilaxia secundária

É indicada para indivíduos já infectados, ou seja, com a prova tuberculínica reatora forte. Como no país a prevalência da infecção tuberculosa estimada é de 40 milhões de pessoas, selecionam-se os grupos de maior risco que são:

- menores de 15 anos, não vacinados com BCG intradérmico, contato de bacilífero, reação ao PPD de 10 mm ou mais;
- indivíduos com viragem tuberculínica recente (até 12 meses), isto é, que passaram de não reatores a reatores fortes;
- população indígena. Neste grupo, a quimioprofilaxia está indicada em todo o contato de tuberculoso bacilífero, reator forte ao PPD, independente da idade e do estado vacinal, após avaliação clínica e afastada a possibilidade de tuberculose-doença, através de baciloscopia e do exame radiológico;
- reatores fortes à tuberculina, sem sinais de tuberculose ativa, mas com condições clínicas associadas a alto risco de desenvolvê-la como: alcoolismo, diabetes, silicose, sarcoidose, neoplasias, patologias renais, linfomas, uso de antineoplásicos, uso de imunossupressor - reação ao PPD de 10 mm ou mais;
- co-infectado HIV- *M. tuberculosis*, sem alteração radiográfica no tórax, sem sinal e sem sintoma de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, e teste tuberculínico igual ou superior a 5 mm.

As outras situações clínicas ficam a critério médico, devendo-se avaliar o custo-benefício da quimioprofilaxia, o risco de adoecimento e os riscos dos efeitos adversos da INH.

1.3 Quimioprofilaxia na associação TB/HIV

Desde 1989, estudos em pessoas infectadas pelo HIV e reatores à tuberculina, a eficácia do tratamento preventivo para tuberculose ficou claramente demonstrada. Em locais de alta prevalência de TB, o tratamento preventivo com INH reduz em cerca de 40% o risco de adoecimento por TB. Sua eficácia, no entanto, ainda não está comprovada em não reatores. No Brasil, há muitos anos existe a recomendação para a realização de teste tuberculínico e quimioprofilaxia naqueles com reação maior ou igual a 5mm. As recomendações de quimioprofilaxia das Coordenações de DST/Aids e de Pneumologia Sanitária, do Ministério da Saúde, divulgadas em meados do ano 2000 para adultos e adolescentes co-infectados, introduzem a possibilidade de emprego de esquema alternativo à isoniazida, utilizando-se rifampicina associada à pirazinamida, por dois meses, em pacientes infectados com cepa sabidamente resistente à isoniazida e que não estejam em uso de IP ou ITRNN não compatíveis com o uso de RMP. Transcrevem-se, abaixo, as recomendações publicadas, na íntegra:

Quadro III: Quimioprofilaxia para Tuberculose em pacientes HIV+

INDICAÇÕES ^{(1) (2)}	<p>indivíduo sem sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose:</p> <p>A. Com radiografia de tórax normal e: 1) reação ao PPD maior ou igual a 5 mm⁽³⁾; 2) contactantes intra - domiciliare ou institucionais de tuberculose bacilífera, ou 3) PPD não reator ou com endureção entre 0 - 4 mm, com registro documental de ter sido reator ao teste tuberculínico e não submetido à tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião.</p> <p>B. Com radiografia de tórax anormal: presença de cicatriz radiológica de TB sem tratamento anterior (afastada possibilidade de TB ativa através de exames de escarro e radiografias anteriores), independentemente do resultado do teste tuberculínico (PPD).</p>
ESQUEMA ⁽⁴⁾	Isoniazida , VO, 5 -10 mg/kg/dia (dose máxima: 300mg/dia) por seis meses consecutivos.

- (1) O teste tuberculínico (PPD) deve ser sempre realizado na avaliação inicial do paciente HIV+, independentemente do seu estado clínico ou laboratorial (contagem de células CD4+ e carga viral), devendo ser repetido anualmente nos indivíduos não reatores. Nos pacientes não reatores e em uso de terapia anti-retroviral, recomenda-se fazer o teste a cada seis meses no primeiro ano de tratamento, devido à possibilidade de restauração da resposta tuberculínica.
- (2) A quimioprofilaxia com isoniazida (INH) reduz o risco de adoecimento a partir da reativação endógena do bacilo, mas não protege contra a exposição exógena após a sua suspensão. Portanto, em situações de possível re-exposição ao bacilo da tuberculose, o paciente deverá ser reavaliado quanto a necessidade de prolongamento da quimioprofilaxia (caso esteja em uso de INH) ou de instauração de nova quimioprofilaxia (caso esta já tenha sido suspensa).
- (3) Em pacientes com imunodeficiência moderada/grave e reação ao PPD >10 mm, sugere-se investigar cuidadosamente tuberculose ativa (pulmonar ou extrapulmonar) antes de se iniciar a quimioprofilaxia.
- (4) Indivíduos HIV+ contactantes de pacientes bacilíferos com tuberculose INH-resistente documentada e que não estão em uso de Inibidores da Protease ou Inibidor da Transcriptase Reversa Análoga de Nucleosídeo incompatíveis com uso de RMP poderão fazer uso de quimioprofilaxia com esquema alternativo de Rifampicina (600 mg/dia) + Pirazinamida (2 g/dia) por dois meses, preferencialmente sob a supervisão de um especialista.

Por todo o exposto em relação à co-infecção TB/HIV, os pontos fundamentais para que se possa enfrentar com eficácia este desafio são: a detecção precoce da tuberculose, a instauração rápida do tratamento compatível e a supervisão direta deste, a fim de se alcançar a cura da doença e evitar a emergência de cepas resistentes ou evolução para óbito.

1.4 Droga, doses e tempo da quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia é feita através da utilização da INH, na dose de 10 mg/Kg de peso corporal, com o total máximo de 300 mg diariamente, por via oral, durante 6 meses.

2. Vacinação BCG

O BCG exerce notável poder protetor contra as manifestações graves da primo-infecção, como as disseminações hematogênicas e a meningoencefalite, mas não evita a infecção tuberculosa. A imunidade se mantém por 10 a 15 anos. A vacina BCG não protege os indivíduos já infectados pelo *M. tuberculosis*. Por isso, nos países com elevada prevalência de infecção tuberculosa, como o nosso, as crianças devem ser vacinadas o quanto antes possível, após o nascimento. Está indicada, também, e o mais precocemente possível, nas crianças HIV-positivas assintomáticas e filhos de mães HIV-positivas. É contra-indicada nos indivíduos HIV-positivos.

2.1 Conservação e validade

Conservar entre +2°C e +8°C. A vacina inativa-se rapidamente quando exposta diretamente a raios solares; não há, porém, risco de inativação se for exposta à luz artificial. Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada no prazo máximo de seis horas. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente.

2.2 Dose e administração da vacina

No Brasil, a vacina BCG é prioritariamente indicada para as crianças de 0 a 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de um ano, como dispõe a Portaria nº 452, de 06/12/76, do Ministério da Saúde. A partir do nascimento toda criança deve ser vacinada. Desde que não tenha sido administrada na Unidade Neonatal, a vacina deve ser feita ao completar o primeiro mês de vida ou no primeiro comparecimento à Unidade de Saúde. Pessoas com qualquer idade podem ser vacinadas.

A aplicação da vacina é intradérmica, no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltóide, em caso de primo-vacinação, e 1 a 2 cm. acima, na revacinação. Essa localização permite a fácil verificação da existência de cicatriz para efeito de avaliação do programa e limita as reações ganglionares à região axilar. A vacina BCG pode ser simultaneamente aplicada com outras vacinas, mesmo com as de vírus vivos.

2.3 Recomenda-se vacinar

- Os recém-nascidos, sempre que possível na maternidade, desde que tenham peso igual ou superior a 2 kg e sem interferências clínicas. **Observação:** *Os recém-nascidos, contatos de tuberculosos bacilíferos farão previamente a quimioprofilaxia.*
- Os recém-nascidos, filhos de mães com aids.
- Crianças soropositivas para HIV ou filhos de mães com aids, desde que sejam tuberculino-negativas e que não apresentem os sintomas dessa síndrome. Os vacinados nessas condições deverão ser acompanhados pela vigilância epidemiológica, nas Unidades de Referência para aids.
- Contatos de doentes com hanseníase: aplicação de duas doses da vacina BCG a todos os contatos intradomiciliares dos casos de hanseníase independente da forma clínica. O intervalo recomendado para a 2ª dose da vacina BCG é a partir de 6 meses da 1ª dose (considerada a cicatriz por BCG prévia como 1ª dose, independente do tempo de aplicação). Na dúvida, aplicar as duas doses recomendadas. A aplicação da 1ª dose da vacina está condicionada a realização do exame dermatoneurológico. Na ocasião do exame dermatoneurológico o contato deve ser bem orientado quanto ao período de incubação, transmissão, sinais e sintomas da hanseníase e retorno ao serviço, se necessário; Todo contato deve receber orientação no sentido de que não se trata de vacina específica para a hanseníase e que prioritariamente está destinada ao grupo de risco, contatos intradomiciliares. Em alguns casos o aparecimento de sinais clínicos de hanseníase, logo após a vacinação pode estar relacionado com o aumento da resposta imunológica em indivíduo anteriormente infectado. Nas gestantes, recomenda-se transferir a aplicação do BCG para depois de terminada a gravidez.
- Profissionais de Serviços de Saúde e novos profissionais admitidos nesses serviços, serão vacinados desde que sejam negativos à tuberculina. Para os profissionais lotados nos Serviços de Saúde de hansenianos, o procedimento da vacinação obedecerá às normas mencionadas no item anterior.
- Conscritos do serviço militar. As Forças Armadas adotam o critério da triagem tuberculínica nos conscritos, submetendo os reatores a exames complementares. Para completar essa medida preventiva, recomenda-se vacinar os não-reatores à tuberculina.
- População indígena. Vacinar com BCG toda a população que não apresente cicatriz vacinal.

Observação: *Sempre que houver indicação de vacinação BCG em adultos, recomenda-se o aconselhamento para a realização do teste de detecção do HIV.*

2.4 Recomenda-se revacinar

Pesquisas diversas sobre a revacinação apuraram resultados controversos. Na maioria desses estudos, não se tem avaliado devidamente o fato de não ter sido feita a prova tuberculínica, o que levou a incluir entre os revacinados contingentes variáveis de indivíduos infectados com o *M. tuberculosis* ou com micobactérias não tuberculosas.

Por outro lado, os resultados favoráveis de outros estudos indicam que a não adoção da revacinação excluiria do benefício dessa profilaxia os adolescentes e jovens adultos, mais susceptíveis de desenvolver tuberculose ativa.

A recomendação da revacinação BCG tem como base os resultados favoráveis já disponíveis na literatura, reforçados por argumentos como:

- a epidemia da tuberculose agravou-se, aumentando a força da doença;
- considerando que a proteção do BCG se esvai num prazo médio de 10 anos, impõe-se reativar o sistema imunológico da população exposta, a exemplo do que ocorre nos modelos experimentais da tuberculose;
- criar nova oportunidade de imunização para aqueles que, por problemas técnicos da aplicação da vacina em recém-nascidos, ou por falhas de conservação, receberam número insuficiente de unidades bacilares viáveis;
- assegurar a persistência do BCG nos vacinados, condição indispensável para manter a imunidade por maior prazo;
- oferecer maior proteção às crianças com mais de 5 anos de idade, em que as formas primárias da tuberculose, com destaque para a meningoencefalite, incidem significativamente; 50% dos casos de meningoencefalite ocorrem acima dos 5 anos. Abaixo dessa idade, houve redução significativa da incidência, como resultado do programa de vacinação de recém-nascidos;
- a epidemia do HIV é outro fator agravante da epidemia tuberculosa;
- a revacinação assegura a proteção da população até a entrada na idade adulta, por ser a mais atingida, face às realidades da epidemiologia da tuberculose em nosso país.

A idade mais adequada para a revacinação BCG é variável, devido à inexistência de teste de imunidade aplicável na rotina dos Serviços de Saúde. Entretanto, a seleção da faixa etária deve considerar o prolongamento da imunidade pelo menos até o início da puberdade. Recomenda-se revacinar entre 6 e 14 anos de idade, atendendo às condições epidemiológicas e às possibilidades operacionais de cada região.

- Revacinar na idade escolar (6 a 14 anos), preferencialmente aos 10 anos de idade. Por razões operacionais pode ser aplicado por volta dos 6 anos de idade na admissão escolar.
- Revacinar independente de haver ou não cicatriz vacinal.
- Se a primeira dose for aplicada com seis anos de idade ou mais, não há necessidade de revacinação.
- Em crianças que receberam o BCG há seis meses ou mais, na qual esteja ausente a cicatriz vacinal, indica-se a revacinação, sem necessidade de realização prévia do teste tuberculínico (PPD).
- Nota: o PNI não recomenda a revacinação na população indígena.

2.5 Contra indicações da vacinação BCG

Relativas

- Recém-nascidos com peso inferior a 2 quilos.
- Afecções dermatológicas no local da vacinação ou generalizada.
- Uso de imunodepressores.

Observação: *Nesses casos, a vacinação será adiada até a resolução das situações apontadas*

Absolutas

- HIV positivos adultos (independentemente dos sintomas) e crianças sintomáticas.
- Imunodeficiência congênita.

2.6 Evolução da lesão vacinal, eventos adversos e conduta

A vacina BCG não provoca reações gerais, tais como febre ou mal-estar. Normalmente, nos menores de um ano, grupo prioritário, a reação local da vacina é de evolução lenta e benigna, variando de indivíduo para indivíduo. Desde que a injeção intradérmica seja corretamente aplicada, a lesão vacinal evolui da seguinte forma:

- em torno da segunda semana, palpa-se uma zona endurecida cujas dimensões variam de 3 a 9 mm;
- da quinta à sexta semana, o centro dessa lesão amolece, formando uma crosta;

- quando essa crosta cai, deixa em seu local uma úlcera de cerca de 2 a 6 mm de diâmetro, que desaparece lentamente, entre a oitava e a décima terceira semanas, deixando como resultado uma cicatriz plana, com diâmetro de 3 a 7 mm. Em alguns casos, essa cicatrização é mais demorada, podendo prolongar-se até o quarto mês e, raramente, além do sexto mês.

Não se deve, no entanto, colocar qualquer medicamento nem cobrir a úlcera resultante da lesão de evolução normal, apenas mantê-la limpa, usando água e sabão.

O enfartamento ganglionar axilar, não supurado, pode ocorrer durante a evolução normal da lesão vacinal, desaparecendo espontaneamente, sem necessidade de tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico (drenagem).

2.6.1 As complicações da vacina BCG

Aplicada por via intradérmica, são pouco freqüentes. A maior parte resulta de técnica imperfeita, como aplicação profunda (subcutânea), inoculação de dose excessiva ou contaminação. As complicações mais comuns são abscessos no local da aplicação, úlcera de tamanho exagerado e gânglios flutuantes e fistulados.

A cicatriz quelóide pode ocorrer em indivíduos com propensão genética, independentemente da técnica de aplicação. Seu aparecimento é mais freqüente em pessoas já infectadas ou naquelas revacinadas.

Outras complicações, como *lupus vulgaris* e osteomielite são raras, não havendo registro de ocorrência no Brasil. Lesões generalizadas são ainda mais raras e, em geral, associadas à deficiência imunológica.

O tratamento dessas complicações é feito com a administração de isoniazida, na dosagem de 10mg/kg de peso (até, no máximo, 300 mg), diariamente, até a regressão da lesão, o que ocorre, em geral, em torno de 45 dias. Os abscessos frios e os gânglios enfartados podem ser puncionados quando flutuantes, mas não devem ser incisados. Na prática de Saúde Pública, têm sido raras as complicações decorrentes da aplicação de BCG.

Quando se notar, na rotina dos Serviços de Saúde, um aumento considerável do número de casos, convém rever o treinamento dos vacinadores.

2.7 Vacina BCG - um paradigma da discussão sobre proteção de vacinas bacterianas

Ao lado dos antimicrobianos, as vacinas representam um dos maiores avanços na medicina do século XX. Vacinas como a antivariólica e antipoliomielite foram responsáveis pela erradicação respectivamente da varíola e da poliomielite. Mas o otimismo gerado por estas vacinas virais, não se revelaram igualmente nas vacinas antibacterianas. Muitas foram as questões surgidas sobre a efetiva ação protetora destas vacinas e não é comum se encontrarem estudos contraditórios sobre os resultados. Hoje, muitas das contradições encontradas, refletiram a expectativa que se tinha inicialmente sobre determinadas vacinas, sobre a faixa etária efetivamente protegida ou sobre as formas da doença que mais sofriam redução. A história dos estudos protetores da vacina BCG é um dos exemplos mais marcantes desta questão, quando se partiu de uma expectativa máxima de proteção em todas as idades e de todas formas, até chegar aos atuais conhecimentos, quando o sítio das contradições se revelou. No quadro a seguir esta evolução é apresentada.

Informação histórica sobre a Vacina BCG

Há 80 anos vacinou-se a primeira criança; já foram distribuídas 4,5 bilhões de doses; mais de 70% das crianças do mundo receberam a vacina. A sigla BCG resulta do bacilo cultivado inicialmente para sua produção - Bacilo de Calmette e Guérin - pelos dois cientistas que a desenvolveram. É originário de um bacilo bovino virulento, cultivado durante 13 anos em batata com bile de boi, com 230 repicagens quinzenais, denominado *Mycobacterium bovis* BCG. O processo de mutação levou à perda da virulência e manutenção das propriedades imunogênicas

A proteção conferida pelo BCG envolveu um forte debate científico. O primeiro estudo, realizado no Instituto Pasteur de Lille, com cerca de 30 mil pessoas vacinadas, das quais metade em idade escolar. Em 20 anos de observação, o grau de proteção foi de 73,2% de proteção, sendo 54,5% para a tuberculose pulmonar e 83,6% para outras formas. A proteção nos vacinados antes dos 10 anos de idade foi de 78,6% e, no grupo dos vacinados com idade superior a 10 anos, foi de 65%. Na Inglaterra e na Escócia, programa de vacinação permanente nos escolares com 13 anos, forneceu cerca de 75% de proteção(12). Na Hungria, a vacinação de recém-nascidos e no grupo etário de 3 a 20 anos levou a uma queda da incidência da tuberculose de 3 a 4 vezes mais rápida nas crianças do que nos adultos. No total geral, estimou-se que, em consequência do programa de vacinação, houve menos

504.846 casos de tuberculose que o esperado. Na Romênia, a vacinação de recém-nascidos em larga escala, levou a um decréscimo abrupto da tuberculose, de uma incidência de 77,4 / 100.000 para 19,4 / 100.000. Na Suécia, Dinamarca e Noruega, a redução da incidência da doença saltou de 10% para 25%, depois da introdução da vacinação BCG em crianças. Na Suécia o grau de proteção foi de 85%, frente à elevada redução da tuberculose, o país suspendeu a vacinação BCG, com isso, a taxa de queda, que era de 95% antes de 1974, passou para 1,8% entre 1975 e 1982 e a incidência da doença aumentou, passando para 13.7% até 1989. Os estudos de caso-controle realizados em 17 países, destacam-se 20. Destes, 17 foram feitos com neonatos vacinados, com índices de proteção até 5 anos após a vacinação variando entre 49% e 74%. Nos casos em que a vacinação foi feita entre os 10 e 14 anos, os índices de proteção foram inferiores. Três estudos indicaram que a proteção reduz com o passar do tempo, ficando entre 15% a 33% após 15 a 20 anos.

Com o desenvolvimento de estudos prospectivos controlados, no entanto a proteção ao BCG variou entre zero e 80%. Nos índios norte-americanos, nos adolescentes escolares da Inglaterra e nas crianças de Chicago, a proteção variou entre 75% e 80%. Nas populações de Porto Rico, Alabama e Mandanapalle, na Índia, os índices situaram-se entre 14% e 31%. Nos escolares da Georgia e nos de Illinois, nos Estados Unidos, nenhuma proteção foi observada. Estudo controlado, realizado mais recentemente, em Cingleput, na Índia, com vacinados maiores que 15 anos, mostrou resultado nulo nos primeiros 5 anos e, estranhamente, 45% de proteção nos 5 anos seguintes. Análises aprofundadas revelaram que os 3 estudos com os melhores resultados, tiveram metodologia correta, o que não ocorreu com os demais.

A interpretação destes resultados tão díspares levou à descoberta de fatores intervenientes sobre a proteção, sendo o principal a presença de infecção por micobactérias atípicas e de uma espécie de *Mycobacterium tuberculosis* que determinava longo intervalo de tempo entre a infecção e a manifestação clínica primária, denominada variedade Sul-Índia. A infecção por estas micobactérias provocam proteção inferior à produzida pelo BCG sozinho, diminuindo, então, as diferenças estatísticas entre os grupos vacinados e não vacinados dos estudos. Indiscutivelmente, estudos com metodologia e análise corretas demonstram o grande valor protetor do BCG.

A Escola de Saúde Pública de Harvard, Estados Unidos, fez a revisão de 1.264 artigos de vacinações BCG (22) metodologicamente corretos. Sete estudos tinham registros de óbitos por tuberculose e neles o grau protetor do BCG foi de 71%. A análise concluiu que, na média, o BCG reduz em 50% o risco de tuberculose. A proteção se verifica em diversas populações e em várias formas de tuberculose.

Surge então, a questão sobre qual a forma da tuberculose e em que idades, a proteção do BCG é maior e descobriu-se que é nas manifestações graves da primo-infecção nas idades mais baixas. Verificou-se que a vacinação BCG não evita a infecção e as reativações endógenas mas protege contra as manifestações graves da primo-infecção - disseminações hematogênicas(miliar) e a meningoencefalite. Na Hungria a mortalidade por meningoencefalite tuberculosa entre crianças até 1 ano de idade, sofreu queda de 480%; no grupo de até 14 anos de idade, a queda foi menos drástica. Na França, em razão da vacinação BCG estudaram-se os dados relativos ao diagnóstico da meningoencefalite tuberculosa com a eficácia do BCG estimada em 87,5%. O BCG diminuiu a meningoencefalite tuberculosa em 70% nas crianças com menos de 05 anos de idade. Estudos mais rigorosos de casos-controle que avaliaram a meningoencefalite tuberculosa, registram proteção conferida pelo BCG entre 74% a 100%; apenas um revelou índice inferior: 52%.

No Brasil, de 1981 a 1990, a cobertura nacional pela vacinação BCG em crianças de até 4 anos de idade, foi de 70%. Nesse período, se comparados os dados do Estado de São Paulo, que tinha elevada cobertura (sempre acima de 80%), com os dados do Rio Grande do Sul, que não vacinava a população menor de 5 anos de idade até 1989, observou-se que a taxa de meningoencefalite tuberculosa decresceu 4,6% em São Paulo (1.05/100.000 em 1990) contra a estabilidade das taxas no Rio Grande do Sul (3.3 por 100.000 habitantes em 1983 e de 3.2 por 100.000 em 1990).

A proteção conferida pelo BCG contra a meningoencefalite e contra a tuberculosa miliar teve resultado homogêneo e maior, em todos os estudos, que a contra a forma pulmonar. A proteção contra as duas primeiras foi, em média, 86%. Contra a forma pulmonar, resultou baixa e heterogênea, levantando a suspeita de que essa diferença resultaria do fato que a meningoencefalite e a tuberculose miliar tenham ocorrido principalmente nos mais jovens. Tal fato acarretaria menor tempo de exposição às possíveis interferências de outras exposições, entre elas as das micobactérias atípicas, sobre o sistema imune. Na forma pulmonar, mais tardia, além das chances do redução da imunidade conferida pelo BCG na infância, pode intervir a diversidade dos mecanismos patogênicos, como a reativação endógena e a reinfeção exógena, com estados imunológicos diferentes. A progressão das formas pulmonares primárias estaria sujeita a situações imunes distintas.

Proteção do BCG contra micobactérias atípicas e contra hanseníase. O BCG pode exercer proteção contra as micobacterioses. Isso foi verificado em países onde o risco de infecção tuberculosa caiu a níveis muito baixos, como, por exemplo a Suécia. Neste país, adenopatias devidas ao *Mycobacterium avium intracellulare*, são mais comuns agora entre crianças de 1 a 4 anos. A incidência de micobacterioses nos períodos compreendidos entre 1969 e 1974 e entre 1981 e 1985 foi respectivamente de 0,6 e 5,7 por 100.000. Destes, 83% foram pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* e 11% pelo *Mycobacterium malmoense*. A incidência de micobacterioses foi de 26,8 por 100.000 entre as crianças não vacinadas e de 4,6% por 100.000 entre as vacinadas com BCG.

Há muito sabe-se que indivíduos vacinados com BCG tornam-se positivos à reação de lepromina (reação de Mitsuda), adquirindo imunidade contra a hanseníase virchowiana. Estudos epidemiológicos consignaram níveis significativos de proteção do BCG contra a hanseníase, como por exemplo: Uganda (80%); Malani (45% a 60%); Nova Guiné (44%); sul da Índia (24% a 30%). Na Venezuela, o BCG administrado com bacilos da hanseníase mortos revelou proteção em contatos de hansenianos. A incidência da doença foi de 1,30/1.000 entre os vacinados com uma cicatriz; de zero entre os vacinados com duas cicatrizes; de 2,93/1.000 entre os contatos não vacinados. Nos vacinados, a proteção contra a lepra foi respectivamente 45% e 100% (37).

A cepa de BCG usada no Brasil foi trazida do Instituto Pasteur por Moreau, em 1925. Arlindo de Assis a cultivou por muitos anos em meio com fécula de batata sem asparagina, o que deve ter concorrido para aquisição de certas características que a tornaram muito potente e com menor potencial de efeitos adversos. Recebeu a denominação cepa "Moreau-Rio de Janeiro", sendo empregada por via oral (que é técnica original) até 1973, quando foi substituída pela técnica intradérmica. As recomendações da vacinação, da revacinação, as contra-indicações, a conduta em relação às reações adversas e outros pormenores estão expostos no Guia de Vigilância Epidemiológica - Tuberculose do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/FUNASA/MS.

A revacinação BCG foi uma questão posta, dada que a imunidade produzida pelo BCG diminui com o tempo e acaba depois de 10 a 15 anos. Sendo ponto pacífico que o BCG exerce efeito protetor contra a meningoencefalite e as disseminações hematogênicas e que em nosso meio, a maioria dos casos de meningoencefalite tuberculosa ocorre acima dos 5 anos de idade, seria importante garantir e prolongar a imunidade dos vacinados na infância e na puberdade com a revacinação.

Estudos sobre a vacina, cujos resultados foram favoráveis, indicam que a não adoção da revacinação excluiria do benefício dessa profilaxia os segmentos etários mais susceptíveis de desenvolver tuberculose ativa, que são os adultos jovens. É preciso oferecer maior proteção às crianças com mais de 5 anos. Acima dessa idade, além das formas primárias, destaca-se a meningoencefalite, que representa mais de 50% destas formas de tuberculose. Finalmente, outro importante agravante da epidemia tuberculosa que impõe a necessidade da revacinação BCG é a epidemia do HIV.

2.7.1 Vacina - uma questão de segurança

Usar um agente biológico envolve uma grave decisão e portanto seu ato deve ser sistemático e absolutamente seguro. Do mesmo modo é a produção deste agente, tendo que se revestir da mais absoluta seriedade e controle de qualidade. Abaixo, se resume um exemplo histórico desta questão.

Uma história trágica - O Acidente Lubeck

Em 1930, ocorreu o chamado "acidente de Lubeck", no laboratório central de tuberculose dessa cidade, onde o BCG e o *Mycobacterium tuberculosis* eram cultivados na mesma estufa. Por troca acidental de rótulos dos tubos de cultura, 251 crianças receberam uma mistura de dois terços de BCG e um terço de bacilos virulentos. No primeiro ano, 77 delas morreram de tuberculose e mais 127 nos dois anos seguintes. Na investigação desse fato, uma comissão formada por eminentes pediatras, patologistas e bacteriologistas, gastou 5 anos de pesquisas para demonstrar o erro cometido no laboratório, sendo seu responsável processado e condenado. Hoje, com técnica de biologia molecular, o "fingerprinting", a demonstração da coexistência do *Mycobacterium tuberculosis* e do BCG, seria verificada em 24 horas. Apesar do completo esclarecimento do acidente de Lubeck, dúvidas persistiram, e múltiplas pesquisas tentaram "revirulentar" o *Mycobacterium bovis-BCG*, todas com resultados negativos. Em 1948, no I Congresso Mundial de BCG realizado em Paris, concluiu-se, por unanimidade, que o BCG era inócuo para a espécie humana e que tinha propriedades imunizantes.

No quadro a seguir, uma outra questão que tem de ser levada em consideração sobre as vacinas com material biológico vivo, se referindo a possíveis mutações ao longo da sua reprodução controlada em laboratório.

Poderiam ocorrer alterações genéticas nas cepas de BCG?

A cepa original do BCG do Instituto Pasteur, mantida em subculturas em série nos laboratórios dos diversos países, sofreu alterações inevitáveis e incontroláveis em vários de seus atributos (caracteres morfológicos, velocidade de proliferação, resistência à liofilização, capacidade sensibilizante à tuberculina, potencial de efeitos adversos, p. ex.), fazendo com que algumas passassem a determinar maior frequência de reações graves e com que houvesse variações na faixa de proteção antituberculosa. Esses inconvenientes foram, em grande parte, sanados quando, em vez de proceder-se às repicagens culturais em série, adotou-se o sistema de lote de semente (*seed lot*). Nessa técnica, conserva-se a vacina liofilizada e faz-se a reconstituição apenas da quantidade necessária. Não obstante essas precauções, não há duas cepas idênticas de BCG, que diferem de laboratório para laboratório. A cepa brasileira adquiriu características próprias. Quando comparada com as cepas mais empregadas de 7 outros países, a cepa brasileira de BCG revelou-se como uma das mais potentes, com respostas tuberculínicas mais intensas e duradouras e com menores taxas de efeitos adversos.

Com as técnicas de biologia molecular, constataram-se as alterações ocorridas no genoma do BCG em regiões de seqüências repetidas DR (directa repeated). Houve supressão de DR1 entre 1908 e 1921 na cepa cultivada no Instituto Pasteur, época em que a *Mycobacterium tuberculosis* perdeu virulência. Até 1948, em épocas sucessivas, houve cepas com supressão de DR2, DR3, DR14, DR8. Após 1925, quando a cepa Moreau foi trazida para o Brasil e para o Uruguai, houve supressão da seqüência DR16. Por outro lado, o gene *mpt24*, presente em todas as cepas do *Mycobacterium bovis*, também está ausente no BCG. Este só tem uma cópia de inserção seqüencial, a 113987, que difere em apenas dois aminoácidos da 186110, que é específica do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A DR1, a DR2, a DR3 e a 15987 estão sempre presentes no mesmo sítio do cromossomo do BCG, sugerindo que nesse locus existia elemento ou elementos responsáveis pela virulência. Se reintegrado a DR1 ao genoma do BCG, este adquire a expressão de várias proteínas existentes no DNA do *Mycobacterium tuberculosis* e do *Mycobacterium bovis*. O BCG perdeu definitivamente a virulência, porém seu DNA manteve grande parte das proteínas antigênicas desencadeadoras de mobilização celular protetora.

Há evidência de que, além desse poder protetor, o BCG nas áreas onde é administrado largamente, elimina a maioria das cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, permanecendo as mais resistentes (52). Estudos de epidemiologia molecular, com técnica do fingerprinting, indicam que, nas áreas onde nunca se aplicou sistematicamente o BCG, como na Holanda, o *M. tuberculosis* se apresenta com muitas cepas de genotipos diferentes, ao contrário dos países com grande cobertura de BCG, onde são poucas as cepas com genotipos diferentes. Na China, na região de Beijing, e na Tunísia parece ter havido seleção de cepas com genotipo mais resistente ao BCG. Seria de interesse averiguar-se se essa seleção ocorre no Brasil, com a grande cobertura da população infantil, com 70% de vacinados com BCG no decênio de 1981 a 1990 e praticamente 100% em muitas áreas, nos anos seguintes até a atualidade.

2.7.2 Países como o Brasil ainda vacinarão a população por muitos anos

Desativação dos programas de vacinação BCG

Na União Internacional Contra a Tuberculose há consenso de que os programas de vacinação só devem ser suspensos quando: 1) a taxa anual média de notificação de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva for igual ou inferior a 5 casos por 100.000 habitantes durante os 3 últimos anos; 2) a taxa anual de notificação de meningoencefalite tuberculosa em crianças de menos de 5 anos for inferior a 1 caso por 10.000 milhões de habitantes nos últimos 5 anos e 3) o risco anual médio de infecção tuberculosa for igual ou inferior a 1%. Mesmo após interrompido o programa de vacinação com BCG, recomenda-se manter a vacinação de grupos da população que apresentam taxas elevadas de notificação de tuberculose ativa.

2.8 Os estudos de genética do bacilo da tuberculose e o futuro do BCG

O futuro do BCG

BCG recombinante mais potente.

Através de manipulações genéticas é possível tornar o BCG mais potente, aumentando seu poder de proteção contra as reativações endógenas e contra as reinfecções exógenas além de conferir-lhe qualidade polivalente.

Um princípio neste novo caminho é que não deve haver uma alternativa pela via de células de BCG morto ou de frações destas, pois têm fraco poder imunitário. Há evidência de que o BCG necessita de um adjuvante que é elaborado pela célula bacteriana viva para promover a imunização contra a tuberculose. Há indicações de que esse adjuvante seja uma proteína dimérica de 46KDA (Kilodaltons), elaborada em quantidade maior ou menor conforme o caso, variando assim a potência protetora. Assim sendo, é imprescindível usar o BCG vivo e, para aumentar sua atividade imunitária, deve-se inserir em seu DNA epitopos do *Mycobacterium tuberculosis* com alto poder imunizante. Um desses epitopos é a proteína ESAT-6, havendo outros elementos desencadeadores de respostas celulares pelos linfócitos e pelos macrófagos.

BCG polivalente

A produção de um BCG polivalente traz perspectivas promissoras para a imunização contra a hanseníase. O *Mycobacterium leprae*, cujo genoma já está decodificado, possui proteínas antigênicas e hidrocarbonetos de grande poder mobilizador de células que, inseridos no DNA do BCG, podem elevar ainda mais seu poder de proteção antileprotica.

A transformação genética do BCG pode ser feita no sentido de ampliar a sua polivalência, incorporando novas funções como vacina. A obtenção de um vetor capaz de levar vírus e antígenos de bactérias patogênicas para dentro do DNA do BCG é uma das fronteiras tecnológicas que deverão se ampliar nos próximos anos. Até o momento, o vetor mais eficiente é um plasmídeo de micobactéria de crescimento rápido hibridado com bacteriófago de micobactéria. Esse plasmídeo, com múltiplos agentes antigênicos em várias doenças, inserido no DNA do BCG, modificaria seu genótipo, tornando a vacina polivalente. A concretização dessa perspectiva, representará excepcional progresso no campo da profilaxia.

Vacinas DNA antituberculosas

O genoma do *Mycobacterium tuberculosis* é inteiramente conhecido. Continuamente são descobertos elementos do genoma com alto poder imunitário contra a tuberculose. Isso abre perspectiva para criação de uma vacina DNA. A ESAT-6, de baixo peso molecular (6KDA), não existente no BCG, é uma proteína isolada do genoma do *Mycobacterium tuberculosis* que tem o maior poder conhecido de mobilizar a resposta celular para destruição do bacilo da tuberculose. Algumas das proteínas isoladas do DNA do *Mycobacterium tuberculosis*, como a ESAT-6 e a Ag 85 (ABC), são potentes ativadoras de macrófagos, de linfócitos T CD4 e CD8, de sub-tipos Th1 e Th2, linfocinas, células citotóxicas e citolíticas (killer cells), interferon beta e gama além de anticorpos em geral.

Até o momento as vacinas DNA antituberculosas desenvolvida pelas técnicas existentes promovem uma imunidade que dura pouco tempo. A não ser que fatos novos inesperados surjam nos próximos anos, com os elementos de hoje, estima-se que pelo menos 10 anos se passarão antes que estas vacinas possam ser efetivas na profilaxia da tuberculose.

BCG recombinante

Entrementes, continuar-se-á contando com o clássico BCG e com a construção de um BCG recombinante, cujos estudos estão adiantados. A escolha do BCG como veículo mais potente de proteção e como base de uma "polivacina" baseia-se nos seguintes dados: em todo o mundo, 4.5 bilhões de doses foram administradas e mais de 70% das crianças receberam a vacina nos últimos 45 anos; o BCG é a vacina com mais baixa incidência de efeitos adversos graves (0,004%); o BCG não produz complicações nas crianças HIV positivas, assintomáticas e é recomendado nos filhos de mães infectadas com esse vírus; assim como a vacina oral antipólio, é a única vacina recomendada para o recém-nascido.

3. Biossegurança

3.1 Introdução

Embora a altíssima prevalência da infecção tuberculosa em todo o mundo - um terço da população mundial já estaria infectada - aponte para um possível fracasso de medidas para conter a transmissão do bacilo, a biossegurança da tuberculose, de transmissão aérea, interessa não apenas ao profissional, mas a toda comunidade dos serviços de saúde - pacientes, prestadores de serviços, familiares de pacientes, etc. As unidades de saúde representam, mesmo em países de alta prevalência, locais de provável maior risco de contaminação.

Esta discussão vem aumentando em todo o mundo, apontando para as dificuldades de isolamento aéreo eficaz, devidas tanto às características do bacilo, como das técnicas com seus elevados custos. Em 1999, a Organização Mundial de Saúde elaborou um documento com Diretrizes para Prevenção da Tuberculose em locais com recursos limitados, definindo estratégias efetivas e de custos reduzidos para prevenir a transmissão do *M. tuberculosis* aos profissionais de saúde.

No Brasil, por causa da sua alta prevalência, a tuberculose vista como doença ocupacional, até recentemente, não existia uma definição formal sobre esta questão por parte dos órgãos normativos, tanto em nível federal (Ministério da Saúde), bem como em nível de Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais. Em 2000, o Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS-INSS) através da Resolução N.º 10, de 23/12/99, publicada no Diário Oficial da União de 20/04/00, reconheceu a tuberculose como doença que pode estar relacionada ao trabalho, conforme o constante no anexo I - Grupo I - “Doenças Infecciosas e Parasitárias”, que podem estar relacionadas ao trabalho.

Nesta Resolução reforçam-se os conceitos que em determinados trabalhadores, a tuberculose pode ser considerada como uma “doença relacionada ao trabalho”, do Grupo II da classificação de Schilling, posto que, em circunstâncias ocupacionais, a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* ou ao *Mycobacterium bovis*, pode ser considerada como fator de risco, no conjunto de fatores de risco associados com a etiologia da doença. Lê-se ainda, nesta resolução, que a tuberculose relacionada com trabalho, tem sido freqüentemente observada em trabalhadores que exercem atividades em laboratórios de biologia, e em atividades realizadas por pessoal de saúde, que propiciam contato direto com produtos contaminados ou com doentes, cujos exames bacteriológicos são positivos.

Os cuidados com a saúde do trabalhador, em geral, se resumem a duas esferas de conhecimento e medidas: o controle ambiental e a proteção individual.

A proteção para a tuberculose se assemelha para agentes de dispersão aérea: poeiras, fumos e agentes biológicos. O controle de sua transmissão é parte das atividades de controle de infecção hospitalar, mas diferenciada em seus objetivos, nas especificidades do bacilo e na população alvo. Entendemos que essas medidas de controle de transmissão devam ser implantadas, prioritariamente, em unidades de saúde cujos ambientes proporcionem elevado risco de infecção pelo bacilo da tuberculose, de paciente para paciente ou de paciente para profissionais de saúde.

Embora deva fazer parte de programa de controle da infecção hospitalar, a biossegurança para tuberculose não se resume aos hospitais, pois suas medidas podem ser implantadas em unidades básicas ou de referência para tratamento ambulatorial. Seu conceito é mais abrangente, podendo ser enquadrada no escopo de atividades de saúde do trabalhador. As medidas de proteção ambiental e pessoal deverão inserir-se no conjunto das medidas de proteção de doenças de transmissão aérea que vão desde medidas simples até extremamente restritiva, como as empregadas para vírus que se transmitem facilmente por aerossóis e provocam epidemias graves como o Ebola, o Junin e só podem ser cultivados em laboratórios de segurança máxima, chamados de nível IV de segurança.

Em locais nos quais a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar ou a de Saúde do Trabalhador não assumam as atividades, preconiza-se, em nível Estadual e/ou Municipal, uma Comissão própria para auxiliar a implantação de medidas de biossegurança em tuberculose, na dependência do grau e de complexidade da Unidade de Saúde. Esta comissão deve ser constituída por dois ou mais profissionais de saúde, preferencialmente enfermeiro e médico (pneumologista ou infectologista), com experiência em tuberculose, na área de saúde pública, de saúde coletivo restrito, e em medidas de engenharia.

As atividades de controle da tuberculose são desenvolvidas tanto em unidades de baixa, como de média ou alta complexidade. As primeiras atendem a demanda geral da população, sendo responsáveis por um número maior de atendimentos, segundo as normas atuais de controle. As segundas e as terceiras vão num

processo crescente de especialização e concentração, doentes cujos casos fogem à rotina.

Excetuando o local da coleta do escarro na unidade de baixa complexidade, ou as visitas domiciliares a pacientes bacilíferos em locais insalubres, as medidas ambientais e de proteção individual serão as mais simples, tais como: local separado para atendimento, ventilado e bem iluminado para exame de sintomático respiratório, horário especial para as consultas regulares do doente em tratamento ou o uso de máscaras pelos profissionais que deles tratam.

Nas unidades de média e alta complexidade, que atendem, e muitas vezes internam, pacientes a elas referidos, entre eles os portadores de TBMR, a proteção deve ser bem mais específica. Para estes pacientes deve haver uma agenda e um local próprios além de outras medidas de controle. Também os laboratórios de microbiologia, com complexidades crescentes, indo desde aqueles que fazem poucas baciloscopias, cujas medidas são as usuais de biossegurança em laboratório, até aqueles que processam um grande número de culturas, com testes de sensibilidade com amostras de resistência comprovada ou identificam outras cepas do complexo micobacterium, esses necessitam um grau maior de segurança (nível III). No nível intermediário, estão os laboratórios que manipulam um grande número de material para baciloscopia ou semeiam culturas, que necessitam de capela de fluxo laminar ou equivalente.

3.2 Medidas de controle

As medidas de biossegurança para um país como o Brasil, de alta prevalência de TB, não podem ser idênticas a países como os EUA, onde são adotadas com rigor nas Unidades de Saúde das áreas focais da doença. Há diversos tipos de Unidades de Saúde, com características próprias, que variam quanto a localização geográfica, dimensão, projeto arquitetônico, organização, prestação de serviço e área de assistência. Consequentemente, as medidas de controle de infecção devem-se adequar ao perfil de cada unidade, visando reduzir a transmissão do *M. tuberculosis* de paciente para paciente ou de paciente para profissionais de saúde dentro da Unidade de Saúde.

As medidas de controle de transmissão dividem-se em três grupos: **administrativas, ambientais e de proteção respiratória**. As medidas dependem do grau de risco de transmissão. Em unidades com riscos menores, do tipo 1 e 2, dependendo da avaliação, pode-se implantar apenas medidas de controle administrativas. Nas mais complexas e de referência, com grau de risco maior, deve-se enfocar além das medidas administrativas, as de controle ambiental e de proteção respiratória.

Nas Unidades de Saúde tipo 1 e 2, o plano de controle pode ser feito pela Comissão Estadual e Municipal de controle de infecção de tuberculose. Nas Unidades do tipo 3, o plano deve ser feito pela Comissão constituída por profissionais de saúde da própria Unidade, que tem a responsabilidade de implantar, implementar e avaliar o controle.

O plano de controle de infecção consiste em:

- identificar as áreas de risco;
- avaliar as necessidades de treinamento dos profissionais de saúde;
- proceder à identificação precoce do sintomático respiratório na triagem;
- agilizar o diagnóstico bacteriológico;
- criar rotinas para reduzir a permanência do paciente bacilífero na Unidade de Saúde.
- educar o paciente e seus familiares, se possível, quanto à necessidade de aderir ao tratamento medicamentoso;
- identificar local específico, arejado e com luz solar, para a coleta do escarro (de preferência fora da Unidade de Saúde) e, quando disponível, identificar ambiente apropriado para a realização de escarro induzido (na Unidade de Saúde tipo 2 e 3);
- avaliar o número de casos de tuberculose, infecção/doença, entres os profissionais de saúde;
- recomendar medidas de controle de infecção para áreas específicas.

3.2.1 Medidas administrativas

As medidas administrativas são as mais importantes. A recomendação de prioridade para a implantação destas medidas, decorre de sua eficácia comprovada, da relativa facilidade de implantação e o seu baixo custo.

Comissão de controle de infecção

É um grupo de profissionais responsável pela biossegurança da tuberculose nas Unidades de Saúde. Para as Unidades de Saúde do tipo 1 e 2 (baixo e médio grau de complexidade), onde não existam ou estas atividades não foram assumidas pela Comissão de infecção hospitalar ou a de saúde do trabalhador, pode ser elaborado, inicialmente, com auxílio da Comissão Estadual ou Municipal de Controle da Infecção da Tuberculose, um plano de controle de infecção tuberculosa. Nas Unidades de Saúde tipo 3, geralmente hospitais de referência, ou que apresentem um atendimento anual elevado de pacientes com tuberculose pulmonar, deve-se criar uma Comissão com os profissionais da unidade, responsável pela implantação e implementação das ações para o controle de transmissão da tuberculose.

Esta Comissão deve elaborar, implantar, coordenar e avaliar o plano, com definição de indicadores apropriados, as medidas implantadas.

Identificação das áreas de risco

O risco biológico da transmissão do *M. tuberculosis*, deverá ser avaliado em toda instituição e avaliado em todas as áreas nas quais os pacientes com tuberculose são atendidos ou circulem. “*Pacientes com tuberculose pulmonar e laringea são os transmissores mais prováveis da doença e procedimentos como broncoscopia, entubação endotraqueal, irrigação de abscessos abertos, indução de escarro e tratamento com drogas aerossóis aumentam o potencial de transmissão*” (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997). Os pacientes sintomáticos respiratórios, sem a confirmação do diagnóstico, são de grande risco para os profissionais, bem como para outros pacientes.

O risco de transmissão do *M. tuberculosis* varia em função das características da instituição, da prevalência local da tuberculose e da efetividade dos programas de controle (principalmente a taxa de negatização dos pacientes em tratamento). Para determinar o risco devemos considerar o número de casos de tuberculose pulmonar por ano da unidade e em áreas especiais ou ocupadas pelo programa específico. Deve-se identificar, classificar e sinalizar, em toda a instituição, as áreas de risco de transmissão do *M. tuberculosis*. Nem todas as áreas de uma instituição possuem o mesmo risco, deve-se atentar principalmente para as áreas onde os pacientes tuberculosos são atendidos (sala de espera, laboratórios, farmácia, ambulatórios, emergências, salas de exame (broncoscopia, espirometria e radiologia).

Outros fatores que influenciam a avaliação do risco são: o tempo de permanência do paciente bacilífero em uma determinada área da instituição, a oferta de procedimentos especiais como broncoscopia ou escarro induzido e, finalmente, a análise dos resultados dos testes tuberculínicos dos profissionais de saúde.

Todas estas informações orientarão a Comissão na elaboração de um plano para a aplicação das medidas de controle, prioritariamente, nas áreas consideradas de alto risco.

Treinamento dos profissionais de saúde

Os profissionais de saúde devem receber por ocasião de sua admissão e periodicamente, orientação adequada sobre o controle da infecção tuberculosa. Devem compreender a importância das medidas de controle e de sua participação em implantá-las. Devem saber, também, quais são as áreas de risco da Unidade de Saúde.

O treinamento deve incluir aspectos epidemiológicos da transmissão da tuberculose, o risco ocupacional e as práticas profissionais que reduzem a probabilidade de infecção, além das normas de isolamento e o uso de máscaras de proteção respiratória. Deve incluir ainda o propósito dos testes tuberculínicos, a diferença entre tuberculose infecção e doença, da eficácia e segurança da vacinação BCG, assim como o significado do PPD entre vacinados.

Identificação e diagnóstico precoces

Proceder a identificação precoce do sintomático respiratório e agilizar o diagnóstico bacteriológico são fatores fundamentais para a eficácia do controle da transmissão da tuberculose. Esforços devem ser feitos para garantir que a coleta de escarro, a realização do exame bacteriológico e a entrega dos resultados devam estar disponíveis em 24 horas.

O diagnóstico precoce com o isolamento de pacientes com tuberculose bacilífera nos casos de hospitalização, e a iniciação imediata do tratamento adequado, são decisivos na redução da transmissão do *M. Tuberculosis* em unidades hospitalares. Pacientes hospitalizados por dias ou semanas sem que haja suspeita do diagnóstico de tuberculose, colocam em risco outros pacientes, bem como os profissionais de saúde.

A demora, bem como os erros de diagnóstico, fazem com que os pacientes passem por diversos serviços circulando nas unidades de saúde com uma maior frequência.

Educação do paciente

Os pacientes devem ser informados sobre a transmissão do *M. tuberculosis* e orientados a cobrir a boca e o nariz quando tossir ou espirrar, utilizando-se preferencialmente um lenço, para reduzir a geração de partículas infectantes no ambiente. Caso o paciente não tenha meios para isso, as Unidades de Saúde devem providenciar lenços de papel ou máscaras cirúrgicas para fornecer aos pacientes suspeitos ou confirmados de tuberculose. Cartazes enfatizando estas medidas podem ser colocados nas salas de espera

Coleta de escarro

A coleta de escarro deve ser feita em local específico, arejado, com luz solar e longe de outros pacientes e dos profissionais da Unidade (de preferência em área aberta, ou mesmo do lado de fora, da Unidade de Saúde). A coleta de escarro nunca deve ser feita em um ambiente pequeno e fechado. Quando não for possível realizar a coleta em local aberto, esta deverá ser feita em áreas bem ventiladas, nas quais o risco de exposição dos profissionais de saúde e a outros pacientes é mínimo. Quanto ao escarro induzido, quando disponível, identifica-se o ambiente apropriado para a sua realização (na Unidade de Saúde tipo 2 e 3).

Triagem e avaliação dos suspeitos de tuberculose na demanda da US

A avaliação da demanda e uma rotina para identificação e atendimento dos sintomáticos respiratórios e casos de tuberculose, além de importante medida de controle, pode reduzir a exposição dos profissionais e de outros pacientes na Unidades de Saúde. Esta rotina deve contemplar aspectos variados:

- salas de espera abertas e bem ventiladas;
- pacientes com tuberculose devem ser encaminhados para outra sala de espera ou clínica separada. Na medida do possível, deve ser evitado o acúmulo de pacientes nas salas de espera. Isto também pode ser obtido através do escalonamento das consultas, ao longo do turno ou mesmo através de consultas com hora marcada;
- deve-se evitar a marcação de atendimentos em salas contíguas de pacientes sob suspeita de tuberculose com outros pacientes portadores de alguma imunodeficiência, ou crianças com menos de 5 anos de idade;
- se não houver uma área determinada para o atendimento dos sintomáticos respiratórios, deve-se priorizar o seu atendimento;
- Uma vez diagnosticada a tuberculose deve-se iniciar imediatamente o tratamento.

Hospitalização

Em casos confirmados, ou de suspeita de paciente bacilífero, quando houver indicação de internação, recomenda-se que o isolamento dos pacientes se faça em quartos individuais. “*Na falta de quartos suficientes, aceita-se a alocação de mais de um paciente por quarto, desde que apresentem tuberculose confirmada e estejam em tratamento efetivo e que não haja suspeita de resistência medicamentosa (como nos casos de retratamento ou de contato de paciente com tuberculose MR)*” (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997). O paciente só deve ser liberado após 3 baciloscopias negativas consecutivas, realizadas duas semanas após o início do tratamento. Idealmente estes quartos devem ter um controle ambiental adequado.

Áreas especiais de risco

As áreas especiais de risco são prioritárias para implantação de medidas de controle ambiental, complementares às medidas administrativas. Os locais prioritários são aqueles nos quais o paciente com tuberculose (confirmada ou suspeita) recebe cuidados, locais de manipulação de material biológico potencialmente contaminados; quartos de isolamento; salas de broncoscopia; de indução de escarro; de nebulização de pentamidina; de pronto atendimento; de necrópsia; de espera e laboratório de micobactérias.

Nas Unidades de Saúde tipo 2 e 3, que notifiquem números significativos de casos de tuberculose, deve-se tomar especial atenção aos serviços especializados, como os de radiologia, emergências, salas de cirurgia e necropsia, além da área de tratamento intensivo. Estes ambientes atendem clientela diversificada com patologias das mais variadas, crianças, pacientes com algum tipo de deficiência imunológica, grávidas, etc., com especial vulnerabilidade a tuberculose. Nestes casos recomenda-se organizar o atendimento com as diretrizes:

- marcação da hora do exame de pacientes internados com tuberculose, confirmada ou suspeitos, para horários de pouco movimento, tal como ao final da tarde;
- priorizar o atendimento do paciente com tuberculose confirmada ou de suspeitos para reduzir o tempo de permanência no setor;
- fornecimento de máscaras cirúrgicas para os sintomáticos respiratórios circularem pelos serviços;
- utilização de salas com a melhor ventilação para realização dos procedimentos;

- “Pacientes com tuberculose de vias aéreas (ou casos suspeitos), ainda no período infectante, só devem ser submetidos a cirurgias de emergência” (Kritsky, 2000).

As salas de cirurgia e de necropsia são com frequência pouco ventiladas e podem colocar em risco os profissionais de saúde durante os procedimentos realizados em tuberculosos (suspeita ou confirmada).

Áreas de tratamento intensivo também são de alto risco devendo-se pensar em tuberculose nos pacientes internados. Estas áreas devem ter uma boa ventilação e os profissionais devem utilizar proteção respiratória quando realizarem procedimentos em pacientes com tuberculose que geram aerossol.

3.2.2 Medidas de controle ambiental

As medidas de controle ambiental devem ser consideradas somente após definição das medidas administrativas apropriadas para a Unidade de Saúde. Se as medidas administrativas estiverem inadequadas, as medidas de controle ambiental não reduzirão o risco de transmissão.

As medidas dependerão de uma avaliação prévia: da localização, do número e do fluxo dos pacientes suspeitos e confirmados, dos setores de atendimento, das áreas consideradas de risco de transmissão do *M. tuberculosis*, da arquitetura da Unidade de Saúde e do recurso financeiro disponível.

As áreas prioritárias para implantação destas medidas são aquelas consideradas com o maior risco de transmissão: quartos de isolamento, salas de broncoscopia, de escarro induzido, de nebulização de pentamidina, de pronto atendimento, de espera, de necropsia e laboratório de micobactérias.

Há uma variedade de medidas de controle ambiental, das mais simples (ex: ventiladores e exaustores) às mais complexas (ex: filtros HEPA - *high efficiency particulate air*), que devem ser implantadas com objetivo de diminuir a concentração e remover as partículas infectantes do recinto.

Entre as medidas de controle ambiental, a mais simples e menos cara, é a que utiliza a ventilação natural aumentando ao máximo o fluxo do ar livre no recinto direcionando-o com partículas infectantes para fora (áreas afastadas), através de janelas abertas situadas em extremidades opostas. Nas situações em que não é possível o uso da ventilação natural, empregam-se outras medidas um pouco mais complexas e dispendiosas que envolvem o uso de ventilação mecânica (ex: ventiladores, exaustores) e as medidas especiais que são as de filtração do ar para remoção de partículas infectantes (filtros HEPA) e as de inativação do *M. tuberculosis* através da ação germicida da irradiação ultravioleta.

As técnicas utilizadas para aumentar o número de trocas de ar por hora (ACH), de 6 a 12 trocas, criam uma pressão negativa no interior do ambiente considerado de risco e evitam, que o ar contaminado retorne para os corredores ou áreas adjacentes. “O ar proveniente dessas áreas deve ser direcionado para o exterior da Unidade, para áreas afastadas de outros pacientes, dos profissionais de saúde e do sistema de captação do ar. Caso não seja viável esse direcionamento, o ar pode ser recirculado, desde que devidamente filtrado, por equipamentos tipo HEPA”. (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997).

“Os filtros do tipo HEPA auxiliam no controle da transmissão institucional da tuberculose, na medida que removem as partículas infectantes do ar. São considerados HEPA os filtros que conseguem remover 99,97% da partículas com 3 de diâmetro em suspensão”. São utilizados para purificar o ar de exaustão de ambientes contaminados, recircular o ar para outras salas ou mesmo dentro do próprio ambiente, auxiliando no aumento de número de trocas de ar por hora. Podem ser colocados em dutos de exaustão, no teto das salas ou em unidades móveis de filtração” (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997). A maioria destes sistemas tem capacidade de gerar pressão negativa. Hoje já se encontram disponíveis filtro HEPA portáteis, capazes de assegurar boa filtração para ambientes de até 9-10 m².

Quanto a utilização da irradiação ultravioleta, esta tem como um dos principais aspectos negativos a sua capacidade carcinogênica e de produzir cerato-conjuntivites. Necessita de pessoal treinado para sua manutenção e o uso sistemático de aparelhos de medição.

As medidas de controle ambiental devem ser monitoradas periodicamente pela Comissão de Controle e os equipamentos utilizados devem estar em permanente manutenção. O método mais simples de avaliação da direção do fluxo de ar inclui a observação do movimento da fumaça (smoke tubes, incenso), que é o mesmo das partículas infectantes.

3.2.3 Medidas de proteção respiratória

A proteção respiratória consiste no uso de máscaras especiais (respiradores) e é considerada como uma medida de controle complementar as demais (administrativas e ambientais). Estas máscaras especiais devem ter a capacidade de filtrar partículas de 0,3 de diâmetro, com eficiência de 95% e de se adaptar adequadamente

a diferentes tipos e formato de rosto (tipo “bico de pato”). As máscaras especiais devem ser utilizadas por profissionais de saúde em determinadas áreas de alto risco como salas de broncoscopia, de escarro induzido, de espirometria); locais onde possam estar pacientes com tuberculose confirmada ou suspeita (sala de espera, enfermarias, áreas de isolamento com pacientes com tuberculose VT e ou MR) ou em locais onde medidas administrativas e ambiental não são suficientes para impedir a inalação de partículas infectantes.

“Estas máscaras especiais podem ser reutilizadas pelo mesmo profissional por períodos longos, desde que se mantenham íntegras, secas e limpas (sem áreas rasgadas, puídas ou amassadas)” (Kritsky, 2000). Devem ser guardadas em locais limpos e secos evitando o seu armazenamento em sacos plásticos após o uso, pois estes retêm umidade. Recomenda-se que utilizem as máscaras especiais certificadas pela NIOSH (National Institute for Occupational safety and Health) ou pela FUNDACENTRO no Brasil.

As máscaras cirúrgicas não oferecem proteção adequada aos profissionais de saúde, sendo o seu uso restrito aos pacientes suspeitos ou confirmados com finalidade de contenção das partículas no momento em que estas são geradas - fala, tosse ou espirros.

Para o atendimento ambulatorial de pacientes com TB pulmonar, confirmada ou sob suspeita recomenda-se que:

- os profissionais de saúde orientem os sintomáticos respiratórios sobre a necessidade do uso de máscaras cirúrgicas (máscaras comuns) ao entrarem na Unidade de Saúde e durante o tempo em que nela permanecerem;
- os profissionais de saúde que estejam na mesma sala de tais pacientes devem usar máscaras especiais (respiradores N95), desde que não haja ventilação adequada no local;
- no setor de atividades de hospital-dia, os pacientes com tosse há mais de quatro semanas devem permanecer no local usando máscara comum o tempo todo; quando as medidas de engenharia não estiverem funcionando no recinto em que o paciente se encontra, este deve ser orientado a usar máscara especial (N95);
- os profissionais do laboratório ou aqueles que, em ambientes fechados, realizam procedimentos que promovam a formação de partículas infectantes (escarro induzido, nebulização com pentamidina) devem usar máscaras especiais (respiradores N95) por ocasião da manipulação dos materiais e/ou realização de exames;
- acesso ao laboratório e aos locais onde se realizam tais procedimentos deve ser restrito aos funcionários responsáveis.

3.3 Avaliação das medidas de controle de infecção

A avaliação de eficácia das medidas, mudança nas taxas de tuberculose entre profissionais de saúde é muito difícil, devido a alta prevalência de infecção da nossa população. Supervisões periódicas das rotinas básicas implantadas na Unidade de Saúde podem ser feitas e verificados indicadores indiretos: o tempo entre a admissão do paciente na Unidade de Saúde e a suspeita de tuberculose; o tempo entre suspeição diagnóstica e a realização de exames adequados; o tempo entre a solicitação da baciloscopia e a comunicação do resultado; o tempo entre a entrega do resultado e o início de tratamento; o tempo entre a admissão na enfermaria e o início do isolamento do paciente e a duração deste e o início do isolamento respiratório em quartos especiais e a duração deste.

Esta avaliação das medidas podem ser usadas para identificação das áreas que necessitem de melhorias. De uma maneira geral, a eficácia das medidas de controle administrativas será maior quanto menor o tempo de permanência do paciente bacilífero em uma Unidade de Saúde.

3.4 Controle dos profissionais de saúde

Todos os profissionais de saúde devem ser submetidos a exames pré-admissionais e periódicos, que incluam o teste tuberculínico. *“Os grupos não reatores submetidos a risco de infecção ocupacional devem ser incluídos nos programas de realização de prova tuberculínica periódica ou vacinação BCG”* (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997) (contra-indicada em adultos HIV positivos). *“Estas medidas, como rotina, ainda carecem de validação em nosso meio. Os casos de conversão recente devem ser avaliados no sentido de detectar tuberculose em atividade. Não se confirmando a doença, está indicada a quimioprofilaxia”* (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997).

“Todo profissional de saúde com sinais ou sintomas compatíveis com tuberculose deve ser prontamente avaliado, submetido a exame de baciloscopia e outros e não deverá retornar às suas atividades até que o diagnóstico seja excluído ou até que esteja sob tratamento e não seja mais infectante” (I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1997).

Finalmente, recomenda-se aos profissionais de saúde com imunodeficiências como aids, ou em uso de drogas imunossupressoras, que desenvolvam suas atividades em locais com menor risco possível de exposição ao *M.tuberculosis*.

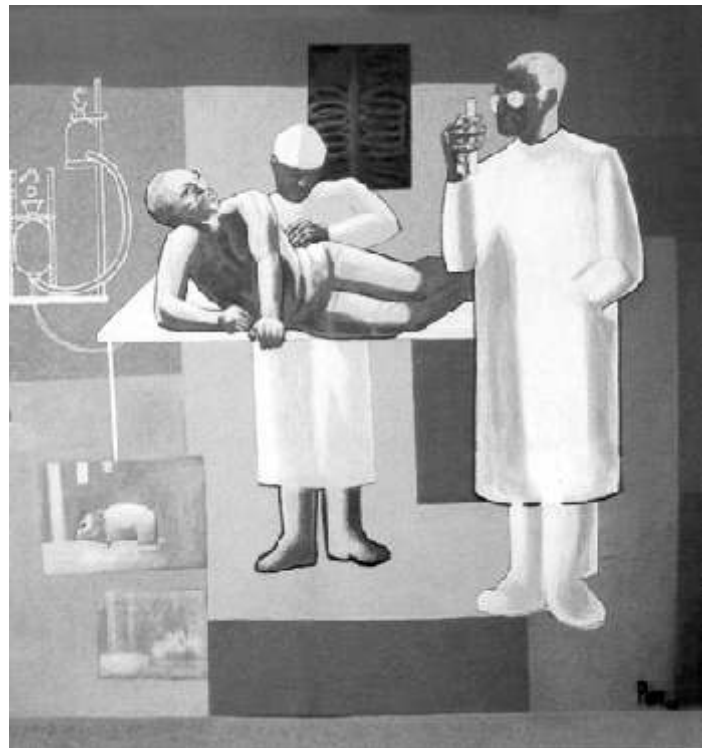
Bibliografia

1. 2º Informe técnico sobre vacinação e revacinação BCG. Brasília: 1994. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA. 1994; 271: 699.
2. Behr MA, Wilson M, Gill WP, et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science 1999; 284: 1520.
3. Bejgel, I. Biossegurança em tuberculose: monografia final do Curso de Pneumologia Sanitária. CRPHF/FUNASA-ENSP/FIOCRUZ; 2000.
4. Calmette A. L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez animaux. Étude biologique et expérimentale, vaccination preventive. Paris: Masson; 1936.
5. CDC-Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium Tuberculosis in health-care facilities. Atlanta: 1994.
6. Dam HC, Hitze KL. Vaccination con BCG de recién nacidos y lactantes. Who Unit Tuberculosis. Documento técnico (WHO/TB/76.104).
7. Fitzgerald JM, Gafni AA. Cost-effectiveness analysis of the routine use of isoniazid prophylaxis in patients with a positive mantoux skin test. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 848-53.
8. FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. Manual de normas técnicas estrutura e operacionalização do programa de controle da tuberculose. 2000 (em vias de publicação).
9. Girling DJ. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. Bol Unión Int Contra la Tuberculosis 1984; 59 (3):153-64.
10. Girling DJ. Estudio controlado en doble-ciego de quimioprofilaxis de la tuberculosis en pacientes con silicosis en Hong Kong. Bol Unión Int Tuberc Enf Resp 1990/1991; 66 (suppl):13-14.
11. Grzybowski S. Tratamiento preventivo para el control de la tuberculosis en los países en desarrollo. Bol Unión Int Tuberc Enf Resp 1990/1991; 66 (suppl):25.
12. Guerin N. BCG en los individuos infectados por HIV. Bol Unión Int Tuberc Enf Resp 1990/1991; 66 (suppl):33-34.
13. International Union Against Tuberculosis And Lung Diseases. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette- Guerin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis. A statement of the IUATLD as approved by the executive committee Oct. 7, 1993.
14. Jordan TJ. Tratamiento preventivo con isoniácida para los sujetos reactivos a la tuberculina de bajo riesgo. Bol Unión Int Tuberc Enf Resp 1990/1991; (suppl):21-22.
15. Kritiski AL, et al. Tuberculose do ambulatório à enfermagem. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
16. Mehta JB, Dutt AK, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis. Chest 1998; 94(1):138-41.
17. Mille B. La tuberculosis en sujetos tuberculino positivos con alto riesgo de tuberculosis. Bol Unión Int Tuberc Enf Resp 1990/1991; 66 (suppl):17-19.
18. Ministério da Previdência e da Assistência Social. INSS. Resolução n.º 10, de 23 de dezembro de 1999, Pub. no Diário Oficial da União, DOU 2000 abr 20; n.º 77, seção I.
19. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de normas de vacinação. 3ª ed. Brasília: 2001. 68p.
20. Rodrigues L.A, Diwan UK, Wheller JG. Protective effect against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis. A meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22: 1154.

21. Rosemberg J. Do Acidente de Lubeck ao Advento do BCG recombinante com maior poder protetor e polivalente. *Pulmão - RJ* 1994, 4: 29-46
22. Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *Jornal de Pneumologia* 1997 nov /dez; 23 (6):281-342.
23. Styblo K. Quimioterapia preventiva para el control de la tuberculosis en los pa!ses en desarrollo. *Bol Unión Int Tuberc Enf Resp* 1990/1991; 66 (suppl):27-28.
24. Tsevat J, at al. Isoniazid for tInhe tuberculosis reactor: take It or leave it. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:215-20.
25. Tsevat J. Tratamiento preventivo con isoniacida para adultos reactivos a la tuberculina. Punto de vista contra. *Bol Unión Int Tuberc Enf Resp* 1990/1991; 66 (suppl):23-24.
26. World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis In health-care facilities in resource-limited settings. Switzerland :1999.

Capítulo 6

CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL



*“No meu pulmão há jardineiros. Que, quando chega a primavera,
Cuidam dos trágicos canteiros. Donde despontam papoulas fluídicas,
vermelhas rosas liquefeitas...”*

Trecho da composição de Jamil Almansur Haddad.

CAPÍTULO 6 CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL

Principais conceitos a serem trabalhados:

- Os principais elementos das políticas públicas são: diagnóstico e tratamento precoces dos doentes, prevenção da tuberculose primária e atenção sobre populações mais vulneráveis.
- As principais diretrizes são: a maioria dos casos de tuberculose podem ser tratados em ambulatórios gerais e com as equipes de saúde da família, garantir o acesso a recursos mais complexos de diagnóstico e tratamento.
- O controle da tuberculose é compartilhado pelos três níveis de governo: federal, estadual e municipal.
- Existem técnicas de programação que estimam o número de casos de tuberculose existentes numa determinada região. O acompanhamento das ações programadas se faz com supervisão direta e a avaliação se desdobra em duas: epidemiológica e operacional.
- A Vigilância Epidemiológica tem como base essencial o diagnóstico e a notificação do caso. Existe um sistema especial de Vigilância da Tuberculose Multirresistente.

|

1. Introdução

A tuberculose não é um simples problema de saúde do indivíduo. É um problema de Saúde Pública e por tal razão requer um esforço coletivo para mudar os seus padrões endêmicos. A tradução deste esforço nas sociedades modernas são as políticas públicas, a maioria das quais formuladas e implantadas pelos Estados e pelos organismos internacionais. As políticas públicas traduzem uma vontade social de mudança, com a redução das novas infecções, de novos doentes e mortes.

O Brasil desde o início do século vem adotando essas políticas através das instituições do Estado ou de organizações não governamentais associadas ao Estado. O controle efetivamente se dá de forma organizada a partir da criação do Serviço Nacional de Tuberculose em 1941 e posteriormente da Campanha Nacional Contra a Tuberculose em 1946. A partir da década de 40 as diretrizes foram de criação de leitos hospitalares, o que determinou a construção de uma grande rede sanatorial no País e dispensários para atendimento ambulatorial. A partir da década de 70 com a descentralização das ações, e posteriormente na década de 80 com a introdução do esquema de curta duração com rifampicina, houve grande aumento de cobertura com significativa redução da mortalidade e da incidência. A diretriz central da última parte do século passado foi a unificação das ações no âmbito do Estado (juntando as ações da Previdência Social com a do Estado), a padronização nacional e o acesso universal de todos os brasileiros ao cuidados contra a TB.

Os principais elementos das políticas públicas em tuberculose no mundo e no Brasil são:

- diagnosticar e tratar precocemente os doentes;
- prevenir a tuberculose primária com a vacinação BCG; focar o problema nas populações mais vulneráveis, municípios com mais alta endemicidade e grupos populacionais com maior potencial social e de risco biológico de adoecer.

As principais diretrizes são:

- a maioria dos casos de TB podem ser tratados em ambulatorios, com profissionais generalistas, cujo perfil da unidade seja de baixa complexidade, incluindo-se aí as Equipes de Saúde da Família;
- deve-se dispor territorialmente, com fácil acesso e garantido os recursos de maior complexidade para tratamentos hospitalares, com recursos de apoio mais sofisticados e com especialistas para ampliar a capacidade de atendimento;
- do mesmo modo se deve garantir o acesso a níveis de mais alta diversificação, com recursos de imagens, cirúrgicos, laboratoriais e de drogas mais específicas para casos como das mrtb.

Para garantir a implementação das políticas públicas é necessário que se organize uma estrutura operacional, em todo os território nacional, ofertada universalmente ao conjunto da sociedade, que seja acorde com as demais políticas públicas e coerente com os recursos disponíveis pela sociedade. A tradução desta estrutura no Brasil é o Sistema Único de Saúde com as suas instâncias gerenciais e de comando na União, Estados e Municípios e toda a rede operacional pública ou conveniada pelo SUS. A estrutura que organiza as ações sobre a tuberculose no Brasil é o Programa Nacional de Controle da Tuberculose e a sua atual estratégia de reforço no recrudescimento da doença é o Plano Nacional de Controle da Tuberculose, como veremos a seguir.

Com a declaração da Organização Mundial da Saúde, em 1993, de que a tuberculose encontra-se em estado de emergência no mundo, foi recomendada a estratégia DOTS (direct observed treatment short-course), que contempla: adesão política por parte das autoridades governamentais; estabelecimento de uma rede laboratorial de baciloscopia; garantia de medicação; um sistema de informação adequado e oferta de tratamento supervisionado. Essa estratégia não pode ser entendida como somente tratamento supervisionado. O Brasil já adota essa estratégia há muitos anos, com exceção do tratamento supervisionado de forma universal.

A tuberculose está incluída dentre as Doenças de Notificação Compulsória (DNC) em todo território nacional, estabelecendo como mecanismo de notificação o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) Ministério da Saúde (MS).

O controle da tuberculose, em termos coletivos e individuais, envolve diversos graus de complexidade, tanto para o estabelecimento do diagnóstico como para a cura clínica e bacteriológica dos pacientes na comunidade. A maioria dos casos exige ações de baixa complexidade, permitindo que o combate à tuberculose possa ser desenvolvido por todos os Serviços de Saúde, independentemente de seu porte. No entanto, há outros que requerem serviços de alta complexidade, seja pela dificuldade de estabelecer o diagnóstico diferencial com outras enfermidades, seja pelos problemas decorrentes da resistência bacilar, dos efeitos adversos aos medicamentos, das doenças associadas, especialmente a aids e outros. Essas

peculiaridades técnico-científicas da tuberculose terão de ser levadas em consideração ao se estabelecer a operacionalização do Plano de Controle. O Plano Nacional de Controle da Tuberculose, de 1999, busca aumento de cobertura expandindo-a a todos os municípios do País. Tem como meta diagnosticar, pelo menos 92% dos casos esperados e tratar com sucesso, pelo menos 85% deles.

2. Estrutura do Plano de Controle da Tuberculose

Os níveis do Sistema Único de Saúde (SUS), com competência administrativa legalmente instituída, são hierarquicamente: **o federal, o estadual e o municipal**. Ao primeiro nível cabe a formulação da Política Nacional, elaborar normas, avaliar as ações e apoiar estados e municípios com recursos estratégicos. Ao segundo cabe o papel de apoiar os municípios nas suas atividades de planejamento, avaliar suas ações, garantir a execução das normas federais, oferecer recursos mais complexos que complementem as ações municipais. Aos municípios cabe o papel de planejamento e execução da maior parte das ações, a avaliação destas nas suas unidades e equipes de PSF, o treinamento do pessoal entre outras atividades como se verá. Pelo nível federal o responsável direto pela formulação e implementação das políticas são o Ministério da Saúde e a Fundação Nacional de Saúde. Em nível estadual são as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e no municipal, as Secretarias Municipais de Saúde (SMS) com seus respectivos setores técnico-administrativos. Quando necessários, os estados organizam estruturas regionais que apoiam um conjunto específico de municípios.

Em novembro de 2001, considerando a necessidade de se implementar ações integradas com os Estados e municípios, o Ministério da Saúde lança o Plano Nacional de Mobilização e Intensificação das Ações para a Eliminação da Hanseníase e Controle da Tuberculose.

Nesta fase foram identificados 329 municípios alvos por concentrarem 80 % dos casos no País.

O Plano Nacional fundamenta suas propostas em torno de seis eixos básicos:

- mobilização técnica, política e social em torno das metas de controle da Tuberculose e Eliminação da Hanseníase;
- descentralização das ações e mudança do modelo de atenção com reorganização de serviços;
- melhoria da vigilância epidemiológica e dos sistemas de informação;
- ampliação e qualificação da rede de laboratório e diagnóstico;
- garantia de Assistência Farmacêutica, com distribuição descentralizada e acompanhamento dos estoques;
- capacitação e desenvolvimento de recursos humanos.

A execução das ações de controle da tuberculose nos municípios fica a cargo de unidades de saúde (esfera técnico-operacional), classificadas de acordo com seu grau de complexidade técnica. Adotaram-se os critérios da Norma Operacional Básica do SUS (NOB/SUS 01/96) que classificou as ações desenvolvidas dentro do Sistema Único de Saúde em baixa, média e alta complexidade.

2.1 Competência de cada nível de governo

Nível Federal

Compete ao Ministério da Saúde, por intermédio da Área Técnica de Pneumologia Sanitária:

- definir Normas Técnicas e Operacionais;
- oferecer subsídios técnicos para as US e para a rede laboratorial;
- orientar os programas de treinamento de Recursos Humanos feitos pelos Estados/Municípios;
- prover medicamentos (compra e distribuição via Estados);
- prestar informações públicas;
- promover campanhas de informação à sociedade, produzindo vídeos e outros recursos para os diferentes tipos de públicos (alunos dos cursos primário, secundário, universitário e trabalhadores em geral), utilizando a mídia em geral para auxiliar na divulgação dos alertas à população.

O Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), do CENEPI/FUNASA/MS, tem como missão:

- desenvolver, avaliar e transferir tecnologia para o combate à tuberculose, e outras pneumopatias de interesse sanitário, realizando pesquisas necessárias para cumprir esse papel;

- disseminar conhecimentos através da formação, atualização e treinamento de profissionais para a rede pública brasileira na sua área de ação;
- estimular e participar de pesquisas na área da Pneumologia Sanitária;
- desenvolver, monitorar ou avaliar ações políticas, normas e estratégias na área da Pneumologia Sanitária e, em especial, na área do combate e controle da tuberculose, apoiando Estados e Municípios na consecução dos seus objetivos nesses campos.

Nível Estadual

Nas Coordenadorias Estaduais de Vigilância Epidemiológica e Controle de Doenças, deverão estar localizados, no mínimo, dois técnicos (médico e enfermeiro) da área de tuberculose. No PNCT, competem-lhes:

- gerenciar a execução das medidas de controle em nível estadual;
- calcular, anualmente, conforme a Matriz Programática do PNCT, o número de casos de tuberculose esperados no estado;
- adequar o número de casos novos, previsto pelos municípios nos Planos Municipais de Saúde, à realidade epidemiológica do estado/região;
- programar, acompanhar e controlar os tuberculostáticos e insumos para o PNCT em nível estadual;
- realizar avaliação operacional e epidemiológica das ações do PNCT em âmbito estadual;
- promover e participar da capacitação de recursos humanos na área da tuberculose, fomentando a integração entre instituições de ensino e serviço;
- assessorar as Coordenadorias Regionais na implantação/implementação do PNCT nos municípios;
- zelar pelo padrão de qualidade e pela credibilidade das ações de controle da tuberculose no estado;
- manter estreita interação com a esfera técnico-operacional (unidades Tipo 1, 2 e 3), especialmente com o Centro de Referência Estadual, bem como com o Laboratório Central do Estado (LACEN);
- promover, participar e acompanhar o desenvolvimento de pesquisas de âmbito estadual, municipal e nacional;
- fortalecer as relações de caráter técnico-científico com os profissionais das demais doenças transmissíveis, especialmente com a DST/Aids;
- divulgar, no meio acadêmico, na classe médica em geral e entre todos os profissionais de Saúde Pública o enfoque de doença transmissível de notificação compulsória dado à tuberculose no PNCT.

Nível Regional

Cada Coordenadoria (Diretoria) Regional deve ter, no mínimo, um técnico capacitado em epidemiologia e controle da tuberculose, integrado ao setor das demais DNC. Seu papel é, basicamente, de apoio e assessoramento às Secretarias Municipais de Saúde na implantação/implementação das medidas de controle da tuberculose, no contexto do Sistema de Vigilância Epidemiológica e Controle de Doenças. Considerando que é o escalão mais próximo da execução, deve, por meio da supervisão direta e indireta, identificar, de imediato, as anormalidades epidemiológicas e operacionais nos municípios e tomar as providências cabíveis. Assim, no PNCT, compete-lhe:

- promover a agilização das notificações dos municípios via SINAN, especialmente da tuberculose;
- analisar os dados da Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose do SINAN, de cada município, bem como colher elementos complementares, inclusive "in loco", se for o caso;
- vigiar a compatibilidade entre o número de casos de tuberculose ("pulmonares positivos", pulmonares negativos e extrapulmonares) descobertos nos municípios e a realidade epidemiológica da região;
- fornecer as drogas aos municípios, com prioridade absoluta para os "pulmonares positivos". Para os municípios com poucos pacientes/ano, enviar tratamento completo (RHZ) por paciente, ao receber a notificação de um "caso novo" que preencha os critérios para tratamento. Em municípios com muitos pacientes, o fornecimento das drogas poderá ser periódico, devendo-se ter o cuidado de manter um estoque de reserva;
- acompanhar a adoção do tratamento diretamente supervisionado e o não supervisionado nos municípios;
- manter o registro e o controle do estoque de medicamentos e insumos;
- articular o sistema de controle de qualidade da baciloscopia da tuberculose com o laboratório de Saúde Pública regional e/ou o LACEN;
- ficar atento à substituição do(s) funcionário(s) na área de DNC dos municípios e promover a realização de (re)treinamento, no menor prazo possível, sempre que ocorrer esse tipo de alteração.

Nível Municipal

No município, o responsável pelas doenças de notificação compulsória desempenha função chave no PNCT, pois da sua competência e capacidade de gerenciamento da Vigilância Epidemiológica dependerá, em grande parte, o cumprimento das metas fixadas. Compete-lhe:

- coordenar a procura sistemática de sintomáticos respiratórios no município, em conformidade com o estabelecido, bem como supervisionar e, inclusive, participar da investigação e do controle dos contatos de pacientes bacilíferos na comunidade;
- notificar ao SINAN a identificação de caso de tuberculose no município, em consonância com as demais doenças de notificação compulsória;
- assegurar a realização dos exames de escarro, conforme preconizado nas Normas, especialmente a coleta e o transporte do material;
- participar da operacionalização dos tratamentos diretamente observados no município e acompanhar a anulação das fontes de infecção;
- providenciar, junto ao órgão regional, os medicamentos para o tratamento dos casos descobertos e distribuí-los às respectivas unidades de saúde;
- articular-se com as unidades executoras, com a equipe do Programa de Saúde da Família e/ou o agente comunitário de saúde e com os segmentos organizados da comunidade;
- administrar a utilização racional do "bônus" concedido pela Alta por Cura de Tuberculose pelo governo federal;
- zelar pela vacinação BCG dos recém-nascidos, integrada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI).

2.2 Estrutura operacional

A partir da rede de serviços existente nos municípios o programa é organizado por níveis crescentes de complexidade. O primeiro nível operará com todos os procedimentos médico-sanitários de natureza simplificada, o segundo nível recepcionará casos medianamente complexos e finalmente o terceiro nível garantirá a cobertura total das ações necessárias ao apoio das políticas do PNCT. O conceito fundamental que deve ser preservado nas ações é o da garantia de acesso da população a todos os níveis. Para a garantia desse acesso, algumas estratégias devem ser implementadas como a territorialidade, a integralidade, a referência e a contra-referência (veja o capítulo 1 - Saúde do Novo Milênio). Somente por tais ações estratégicas pode se ter a certeza que o acesso será universal. A estrutura operacional deve responder, a cada nível pelas seguintes ações e procedimentos:

Equipes de Saúde da Família

A incorporação das ações de controle da tuberculose nas equipes do Programa de Saúde da Família é uma prioridade nacional e faz parte da estratégia de aumento de cobertura. Essas equipes têm seu papel assemelhado àqueles das unidades de baixa complexidade.

Unidades de baixa complexidade

Todos os serviços de saúde que realizam as atividades mais simples do SUS se enquadram nesse tipo de unidade de baixa complexidade. As atividades de controle da tuberculose descritas a seguir deverão ser executadas nessas US, mesmo sem contar com a presença diária do médico.

1. Procura ativa e descoberta das fontes de infecção na comunidade

- Identificação de sintomáticos respiratórios com tosse e expectoração por 3 semanas ou mais, mobilizando a equipe de saúde e todos os funcionários das unidades de saúde e dos hospitais, além da comunidade como um todo.

2. Diagnóstico pela baciloscopia direta do escarro

- Coleta do escarro e transporte adequados do material até o laboratório.

3. Tratamento dos "casos novos" "pulmonares positivos"

- O tratamento será instituído na própria unidade e poderá ser iniciado por auxiliar capacitado em unidade sem médico permanente, porém com sua prévia autorização e supervisão.
- Notificação do caso por meio do SINAN.

4. Condutas nos sintomáticos persistentemente negativos à baciloscopia

Se a baciloscopia do sintomático respiratório for negativa e os sintomas forem leves, poderá, a critério médico, permanecer em observação na Unidade, sendo orientado a retornar para novas baciloscopias, se a sintomatologia persistir por outras 4 semanas, ou ser encaminhado para uma Unidade de Referência para diagnóstico (Unidade de média ou alta complexidade).

5. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica ou extrapulmonar

O tratamento somente deverá ser iniciado com indicação médica, se preenchidos os critérios diagnósticos descritos no Capítulo 3.

Nota: No caso de não se tratar de caso novo ou de o paciente apresentar antecedentes de hepatopatia aguda ou crônica ou, ainda, se é doente de aids ou soropositivo para HIV, **não iniciar o tratamento**. O paciente deve ser encaminhado à Unidade de Referência à qual esta Unidade está vinculada.

6. Controle do tratamento e alta

Consultas periódicas para acompanhar o paciente, avaliação final e alta.

7. Vigilância epidemiológica do foco na comunidade

Investigação dos contatos e aplicação das medidas de seu controle (vacinação BCG e Quimioprofilaxia).

Unidades de média complexidade

Estas US, de média complexidade, não têm um perfil técnico uniforme, pois englobam tanto aquelas com estrutura de "dispensário de tuberculose" tradicional, nos grandes centros urbanos, como os antigos "setores de tuberculose" e médico específico, em cidades de porte médio. O denominador comum que as diferencia das Unidades de baixa complexidade é que, além da baciloscopia do escarro, dispõem de meios para realização ou encaminhamento de cultura do bacilo de Koch, de radiologia na própria unidade ou por convênio ou parceria, do teste tuberculínico padronizado e de drogas para retratamentos e condutas para o caso de efeitos adversos.

Ao contrário das Unidades de baixa complexidade, cujas atividades de descoberta dos casos "pulmonares positivos" podem prescindir de médico, neste nível as ações desenvolvidas dependem, necessariamente, desse profissional, pois também são atribuições dessas Unidades:

- diagnosticar e tratar casos de tuberculose pulmonar;
- estabelecer o diagnóstico diferencial de tuberculose pulmonar negativa ao exame direto do escarro e com apresentação clínica e radiológica atípica, de outras pneumopatias, especialmente em consultantes HIV+/aids;
- estabelecer ou auxiliar no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar, especialmente a forma pleural;
- indicar o tratamento e a conduta para os casos "pulmonares negativos" e extrapulmonares, os com antecedentes de hepatopatia e os pacientes HIV+/aids;
- realizar ou, ao menos, iniciar o retratamento, com o Esquema 1 Reforçado, de pacientes das Unidades Básicas e, se for o caso, fornecer os medicamentos à Unidade para completá-lo.

Unidades de alta complexidade

As Unidades de alta complexidade constituem os Centros de Referência e de retaguarda para as ações de controle da tuberculose nos Estados.

Cabe aos Centros de Referência Ambulatorial e/ou Hospitalar a responsabilidade de preservar e cultivar o conhecimento sobre a tuberculose na área de epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e Saúde Pública e todos os Estados deveriam contar com pelo menos um Centro destes.

As atribuições dos Centros de Referência estão especificadas a seguir:

- estabelecer diagnóstico diferencial entre tuberculose ativa e outras pneumopatias, nos casos em que a baciloscopia direta do escarro e o RX de tórax não forem suficientes;
- atuar como referência e contra-referência para pacientes das Unidades de média complexidade e, também, para as de baixa complexidade de sua área de influência;
- tratamento de casos de tuberculose multirresistente;
- manejar pacientes com reações adversas graves aos medicamentos e definir a conduta nas interações medicamentosas;
- manter, em seu quadro de funcionários, técnicos como "padrão" de referência para o teste

- tuberculínico e, também, para a bacteriologia da tuberculose;
- funcionar como centros de treinamento para técnicos e auxiliares da rede ambulatorial;
- desenvolver pesquisa operacional;
- realizar atividades de controle de qualidade sobre as técnicas diagnósticas em tuberculose;
- promover atividades de biossegurança em tuberculose, tanto em âmbito hospitalar como ambulatorial;
- estabelecer e manter intercâmbio técnico-científico com o Centro de Referência Professor Hélio Fraga-FUNASA-MS.

Atribuições dos profissionais de saúde

Pelo enfoque epidemiológico dado à estrutura e à operacionalização do Plano Nacional de Controle da Tuberculose, cabe distinguir os profissionais com função epidemiológica nas Secretarias Municipais de Saúde daqueles localizados nas US com a função específica de descoberta e anulação das fontes de infecção na comunidade.

Profissionais das Unidades de Saúde:

A abordagem epidemiológica do combate à tuberculose, isto é, a descoberta das fontes de contágio pela exame direto do escarro de sintomáticos respiratórios e sua anulação pela adoção de esquemas padronizados, em conformidade com as Normas do PNCT, torna a execução das atividades nas Unidades de Saúde extremamente simples a ponto de não dependerem, necessariamente, da presença e/ou intervenção de profissional de nível superior (médico ou enfermeiro). Esta peculiaridade técnica e operacional possibilita, em última análise, a extensão das ações de controle a todas comunidades deste imenso país.

Agente Comunitário de Saúde:

- identificar os sintomáticos respiratórios nos domicílios e na comunidade;
- orientar a coleta e o encaminhamento do escarro dos sintomáticos respiratórios na comunidade;
- encaminhar o caso suspeito à equipe da unidade de saúde;
- comunicar à equipe o caso suspeito;
- orientar e encaminhar os contatos à unidade de saúde para consulta, diagnóstico e tratamento;
- realizar ações educativas junto à comunidade;
- fazer visita domiciliar de acordo com a programação da equipe;
- supervisionar a tomada diária da medicação específica, quando indicada, e o comparecimento às consultas;
- agendar consulta extra, quando necessária;
- manter ficha de acompanhamento atualizada;
- participar, com a equipe, do planejamento de ações para controle da tuberculose na comunidade;
- verificar, no Cartão da Criança, a situação vacinal; se faltoso encaminhar à unidade de saúde básica/centro de saúde para receber vacina;
- verificar a presença de cicatriz da vacina BCG no braço direito da criança. Caso não haja qualquer comprovante no Cartão da Criança, encaminhar à unidade básica de saúde/centro de saúde para vacinação.

Auxiliar de enfermagem:

- identificar os sintomáticos respiratórios em visita domiciliar na comunidade e na unidade básica de saúde;
- identificar o pote de coleta do escarro;
- orientar a coleta do escarro;
- encaminhar o material ao laboratório;
- receber o resultado do exame, protocolar e anexá-lo ao prontuário;
- receber o resultado da baciloscopia de acompanhamento do tratamento, protocolar e anexá-lo ao prontuário;
- realizar ações educativas junto à comunidade;
- supervisionar o uso correto da medicação nas visitas domiciliares e o comparecimento às consultas (de acordo com a rotina da equipe);
- fornecer a medicação, orientar seu uso e importância do tratamento;
- identificar contatos, encaminhá-los para os exames de rotina e controlar seu comparecimento;
- aplicar a vacina BCG, caso tenha capacitação para tal (conforme normas e rotinas);

Enfermeiro:

- identificar os sintomáticos respiratórios entre os consultantes gerais que demandam à unidade de saúde ou nos relatos dos agentes comunitários de saúde;
- solicitar baciloscopia para diagnóstico, ou outros exames normatizados, que se façam necessários;
- orientar quanto à coleta de escarro, fornecendo e identificando o pote;
- enviar escarro ao laboratório;
- encaminhar o doente ao médico, para iniciar tratamento;
- realizar consulta de enfermagem, conforme programação de trabalho da equipe;
- programar quantitativos de medicamentos necessários para o tratamento e separá-los para cada doente cadastrado na unidade, de forma a assegurar o tratamento;
- dispensar os medicamentos para o doente. Orientar como usar a medicação, esclarecer mitos;
- acompanhar a ficha da tomada diária dos medicamentos;
- convocar contatos;
- solicitar exame de escarro mensal para acompanhar o tratamento dos pulmonares bacilíferos;
- convocar o doente faltoso à consulta;
- convocar o doente em abandono de tratamento;
- transferir o doente da unidade básica de saúde, quando necessário, com a ficha de referência e contra-referência devidamente preenchida;
- aplicar a vacina BCG, caso tenha capacitação para tal;
- fazer a prova tuberculínica (PPD), caso tenha capacitação para tal;
- preencher corretamente o Livro de Registro do Doente na unidade de saúde, e fazer análises periódicas de resultado de tratamento, por coortes;
- realizar ações educativas junto clientela da unidade de saúde e na comunidade;
- fazer tratamento supervisionado na unidade de saúde e no domicílio;
- fazer visita domiciliar para acompanhar o tratamento domiciliar e supervisionar o trabalho dos agentes comunitários de saúde;
- agendar consulta extra, quando necessária;
- notificar a doença utilizando ficha de notificação/investigação do SINAN;
- identificar reações adversas e interações medicamentosas;
- manter fichas de acompanhamento atualizadas;
- planejar, juntamente com a equipe e coordenação municipal, estratégias de controle da tuberculose na comunidade.

Médico:

- identificar os sintomáticos respiratórios, examiná-los e solicitar exames;
- instituir, acompanhar e encerrar (alta) a quimioterapia padronizada da tuberculose;
- solicitar baciloscopias para acompanhamento do tratamento;
- solicitar raios X de tórax segundo as normas;
- iniciar quimioterapia ou quimioprofilaxia nos contatos segundo as normas;
- detectar efeitos adversos aos medicamentos e adotar as medidas para seu controle;
- investigar co-infecção com HIV;
- identificar e referenciar os casos com indicação para hospitalização e os não confirmados e extrapulmonares para diagnóstico em unidade de maior complexidade;
- encaminhar para outro nível de assistência, caso necessário, com ficha de referência/contra-referência;
- detectar as falências terapêuticas e referenciá-las às unidades de média e alta complexidade;
- dar orientações gerais a respeito do agravo, como, por exemplo, em relação ao tratamento, duração e esclarecer mitos;
- fazer visita domiciliar, quando necessária;
- notificar o caso de tuberculose utilizando a ficha de notificação/investigação do SINAN;
- realizar ações educativas na comunidade.

Nas unidades de média e alta complexidade, compete ao especialista:

- realizar o diagnóstico diferencial dos casos pulmonares sem confirmação bacteriológica e das formas extrapulmonares, especialmente a pleural, e indicar o tratamento e/ou a conduta;
- instituir e acompanhar o retratamento das falências terapêuticas ao primeiro tratamento.

Profissional da Área de Epidemiologia (técnico ou auxiliar):

- estabelecer para cada município e fração territorial o número de casos de tuberculose previsto por ano calendário, conforme indicado no item *Programação*;
- discutir com os profissionais das unidades de saúde as metas operacionais para a obtenção dos resultados previstos;
- receber, examinar e consolidar os dados referentes à tuberculose contidos nos instrumentos de informação adotados no município;
- remeter os dados nos impressos padronizados do PNCT à Coordenação Estadual, conforme a periodicidade estabelecida;
- monitorar, permanentemente, o processo de descoberta e a neutralização das fontes de infecção no município e desencadear as medidas corretivas, quando necessário.

3. Planejamento

Para realizar qualquer propósito humano é preciso primeiro planejar, depois acompanhar a execução e por último avaliar. No primeiro passo deve-se definir claramente os objetivos a serem atingidos, dimensionando o tamanho do esforço correspondente e identificar os recursos necessários. A segunda atividade é a de acompanhamento para corrigir rumos, ajustar os padrões em uso e ampliar a qualidade das atividades realizadas, o que é feito por meio de supervisões. Finalmente, é realizada a avaliação das atividades que se faz com a relação entre os resultados atingidos e os previstos ou com a comparação com padrões previamente definidos.

3.1 Programação de atividades

A estimativa do número de casos é o ponto de partida para a programação das atividades contra a tuberculose. Deve iniciar-se em nível municipal com sua inclusão anual no Plano Municipal de Saúde, no bloco das demais doenças transmissíveis. Isso permitirá que o responsável pela vigilância epidemiológica dessas doenças na SMS possa monitorar a procura e a descoberta das fontes de infecção no município, bem como as atividades pertinentes à sua anulação.

Existem diversos métodos para calcular esse número, descritos a seguir. A adoção de um ou outro dependerá do tamanho do município, da disponibilidade de dados populacionais, de coeficientes de incidência de tuberculose recentes e confiáveis do estado ou da região. Para manter a uniformidade de critérios, recomenda-se que a esfera técnico-administrativa estadual estabeleça o método mais indicado e oriente os cálculos nas Secretarias Municipais de Saúde. Recomenda-se que a programação de atividades deva atingir uma agregação que contemple, pelo menos, uma população de 100.000 habitantes.

Para efeito de exercício, tomemos uma região onde as unidades de saúde tenham como cobertura uma população de 139.750 habitantes. Em 1998, diagnosticou-se, nesta região 88 casos, em 1999, 91 casos e em 2000, 88 casos.

Programação pelo incremento de atividades - Isto mostra uma situação mais ou menos constante de capacidade diagnóstica, em torno de 90 casos/ano. Somente as autoridades locais são capazes de reconhecer se este número de casos corresponderiam à real situação, ou se estaria havendo subdiagnóstico ou subnotificação. Supondo que houvesse subdiagnóstico e estivesse sendo feito um esforço adicional para aumento da capacidade operacional de diagnóstico e tratamento de casos, no ano de 2001. Poder-se-ia programar, então, um incremento de 10% na captação de casos. Para esta programação, seguir os seguintes passos:

- a) Número total de casos dos últimos 3 anos:

Ano			
N. total de casos			

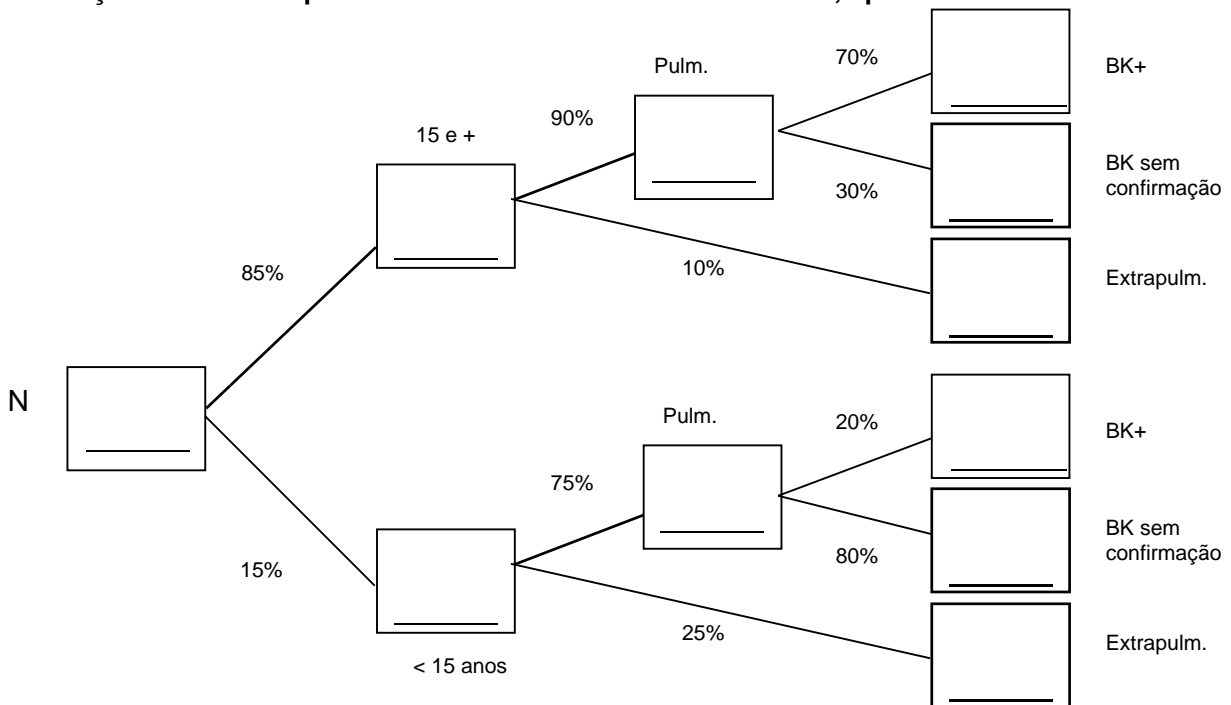
- b) Selecionar o maior número (MN) dos últimos 3 anos: _____ MN

c) Para encontrar o número de casos novos previstos para o ano seguinte ao último ano (N), multiplicar o número selecionado (MN) por 1,10, supondo um incremento de 10% para a descoberta de casos:

$$MN \times 1,10 = \text{_____} N \text{ (N}^\circ \text{ total casos novos esperado)}$$

d) Para distribuir os casos esperados por grupo etário, forma clínica e situação bacteriológica, preencher a árvore abaixo, iniciando com o número total de casos esperados (N):

Distribuição do número esperado das diferentes formas de tuberculose, a partir do número total de casos.



e) Para determinar o número de sintomáticos respiratórios (SR) de 15 anos e mais a serem examinados no ano da programação, multiplicar por 25 o número total de casos com baciloscopia positiva. O número 25 foi tomado estimando-se em 4% o percentual de casos com baciloscopia positiva entre os SR examinados (4% é um percentual médio para o Brasil, se esse percentual for conhecido na sua região ou unidade de saúde, utilizar o percentual local):

$$(N^{\circ} \text{casos BK+ 15 e+} + N^{\circ} \text{casos BK+ < 15}) \times 25 = \text{SR}$$

Outra maneira de se estimar o número de casos de tuberculose é pelo número de sintomáticos respiratórios estimados.

Este método é o mais fácil mas, também, o menos preciso, pois nos cálculos entram duas variáveis cujos valores são estimativas (taxa de sintomáticos respiratórios = 1% e taxa de positividade do escarro = 4%). Aqui também, se houver conhecimento da taxa de sintomáticos respiratórios da região e da positividade do exame de escarro deve-se aplicá-las com os valores locais.

a) Tomar a população (P) do ano e da área objeto da programação - município, distrito - e sobre ela calcular 1%, que é a taxa esperada de sintomáticos respiratórios (SR) na população:

$$P \times 0,01 = \text{SR a examinar}$$

b) Para determinar o número de “pulmonares positivos” esperados, aplica-se a taxa estimada de confirmação bacteriológica entre os SR examinados, que é de 4%:

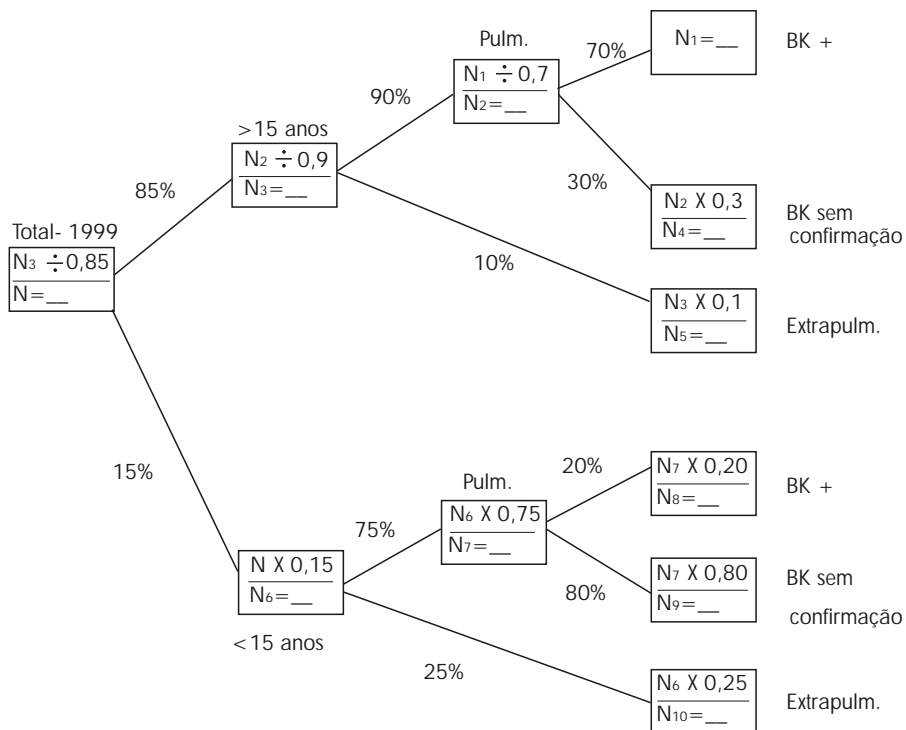
$$\text{SR} \times 0,04 = \text{Pulmonares BK+}$$

c) O número de casos BK+ entre os de 15 e + anos corresponde a 96% do total de casos BK+.

$$\text{BK+} \times 0,96 = \text{BK+ de 15 e + anos}$$

d) Denominando-se o número de casos BK+ no grupo de 15 e + anos de N1, proceder à distribuição regressiva dos casos por situação bacteriológica, forma clínica e grupo etário, de acordo com a Árvore, abaixo. Obtém-se, desta forma, o total de casos para o ano da programação (N):

Distribuição do número esperado das outras formas de tuberculose, a partir do número de casos pulmonares BK + entre os de 15 anos e +



Outro método que pode ser utilizado numa unidade de saúde é o baseado no número de consultantes de primeira vez.

Este método pressupõe o conhecimento prévio do número de consultantes de primeira vez, com 15 anos e mais de idade, na unidade de saúde, e o percentual de sintomáticos respiratórios entre eles. Também pressupõe o conhecimento do percentual de positividade da baciloscopia entre os sintomáticos respiratórios examinados.

Quando não existe esse conhecimento, usam-se valores estimados que podem levar a erros. Os valores médios estimados para o Brasil são de 5% de sintomáticos respiratórios entre os consultantes de primeira vez, com 15 anos e mais de idade, e de 4% de baciloscopias positivas entre eles.

Procede-se a programação da seguinte forma, supondo-se uma demanda de 26.800 consultas de primeira vez de 15 anos e mais de idade:

Número de consultantes de primeira vez _____ x 0,05= _____sintomáticos respiratórios;

Sintomáticos respiratórios _____ x 0,04= _____baciloscopias positivas.

Para distribuir o total de casos na árvore, proceder como no exercício anterior.

Nota: Em qualquer um dos métodos acima, para determinar o número de reingressantes (R) no sistema por recidiva e após abandono, no ano da programação, calcula-se 10% dos casos novos esperados (N):

$N \times 0,10 = \text{_____} R$

O total de casos (T) do ano será dado por:

$N + R = \text{_____} T$

Além da programação das metas da descoberta de casos e de sintomáticos respiratórios a examinar, há necessidade de calcular os quantitativos de atividades relacionadas com o tratamento, com a prevenção, com a supervisão, com a avaliação e com o treinamento, bem como os insumos para microscopia do escarro, para vacinação BCG, para teste tuberculínico e para medicamentos (tuberculostáticos), cujos cálculos têm como ponto de partida o número total de casos de tuberculose (todas as formas) a descobrir que constam das Matrizes Programáticas do PNCT.

Observação: *os métodos de predição do número de casos de tuberculose e a programação das demais atividades envolvidas no controle, não devem ser tomadas em sentido estrito. Em verdade, eles estão baseados na observação registrada de variáveis do PNCT, sujeitas a falhas de representatividade que, projetadas, poderão produzir resultados distantes da realidade. Os parâmetros apresentados são inferidos de situações amplas e não devem ser considerados como elementos rígidos. Ao contrário, podem ser modificados, excetuando-se aqueles fixados nas Normas, para atender às características do comportamento da tuberculose e da operacionalização do Plano no local ou na Região, sobretudo quando se dispuser de dados resultantes de pesquisas.*

3.2 Acompanhamento

O acompanhamento das atividades do controle da tuberculose se por meio de supervisão. A supervisão é um processo de aperfeiçoamento contínuo das atividades que poderá ser feita de forma indireta ou direta.

Supervisão indireta

Esta supervisão é feita à distância pelas esferas técnico-administrativas. Baseia-se em análise de dados, de relatórios, de fichas de notificação e dos demais instrumentos enviados periodicamente pelo nível local. Por este fato, sua atuação e sua eficiência dependem integralmente dos fluxos permanentes e regulares do Sistema de Informação e de sua qualidade. O sistema de revisão de lâminas de escarro da “rede de baciloscopia” também pode ser considerado uma supervisão indireta. É fundamental que a rede de serviços seja retroalimentada, a curto prazo, com as conclusões das análises efetuadas.

Supervisão direta

O Brasil vem experimentado uma profunda transformação institucional na área da saúde. Com a implantação do SUS e suas diretrizes de descentralização da gestão - universalização das ações e serviços, e participação popular - os Estados e, principalmente, os municípios passaram a assumir novas e ampliadas responsabilidades na administração do setor público da saúde e na assistência à população. Em função da descentralização da gestão, o processo de supervisão passou a ser um instrumento de **assessoramento e acompanhamento**, seja dos níveis municipal, regional ou estadual. Do ponto de vista conceitual e técnico, a modificação da terminologia não alterou a essência do processo. A alteração pode ter, isso sim, importância em termos político-administrativos.

Assim, o **assessoramento** mantém o sentido de um processo educativo, de inter-relação construtiva, indispensável para a correção de distorções operacionais, para a busca da qualidade das ações e para alcançar os objetivos e as metas. Além disso, procura orientar e motivar os profissionais na busca do aperfeiçoamento.

O que realmente deve mudar com a nova política do setor saúde e com a vinculação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) à estratégia da “supervisão” e ao perfil técnico do “supervisor”. Pode-se dizer que a especificidade da “supervisão” diminuiu do nível central para a periferia. Justifica-se uma “supervisão” específica aos Centros de Referência e às Unidades do Tipo 2 e 3 dos grandes centros urbanos. Nas demais, a supervisão deverá ser **integrada e/ou integral** e o supervisor **polivalente**. Na realidade, a “supervisão” passa a ter dois objetivos operacionais: 1) a vigilância da tuberculose enquanto parte integrante da vigilância epidemiológica das Doenças Transmissíveis; 2) a vigilância operacional das atividades de controle da tuberculose nas unidades gerais de saúde dos municípios (classificadas para fins do PNCT em Tipo 1, 2 e 3). Sempre que possível, a supervisão deverá ser integrada e, conforme o caso, também integral, como nos municípios com o Programa de Saúde da Família.

Metodologia da “supervisão”

A supervisão é um processo técnico-administrativo e educativo, que deve ser exercido de forma permanente e periódica. Envolve basicamente três etapas: planejamento, execução e avaliação.

Planejamento

Os preparativos para uma supervisão implicam planejamento cuidadoso. É importante conhecer os relatórios das supervisões anteriores, as recomendações e as providências tomadas; a situação epidemiológica do município; o Plano Municipal de Saúde, a sua programação anual e o cumprimento das metas até aquela data. Compreende, também, definir o plano de supervisão com seus objetivos e prioridades, discutindo-os com as autoridades municipais em contato prévio.

Execução

Essa etapa ocorre em nível municipal e se desenvolve na Secretaria Municipal de Saúde, nas US e, eventualmente, em certos locais da comunidade. É importante que o primeiro contato seja realizado com as autoridades de saúde municipais, visando estabelecer um bom relacionamento profissional e pessoal, o que facilita o intercâmbio de informações e a implementação das recomendações. Na US, depois da apresentação pessoal e da definição do objetivo da visita, deve-se observar a realização das atividades, identificando possíveis dificuldades e necessidades, e fornecendo orientações para melhorar o desempenho das tarefas. A seguir, deve-se elaborar, junto com a equipe e a coordenação da US, relatório para discussão dos resultados junto às autoridades municipais.

Avaliação

A avaliação é uma tarefa da supervisão que deve ser vista como parte da dinâmica ensino/aprendizagem. Nela, deve-se: 1) verificar se os objetivos do plano de supervisão foram alcançados, analisando, na esfera técnico-administrativa correspondente, os seus resultados; 2) discutir as estratégias de correção necessárias e 3) encaminhar, em tempo hábil, o Relatório à Secretaria Municipal de Saúde, que deve apresentá-lo à equipe técnica do setor e, também, à da US.

4. Avaliação

A avaliação, parte final do processo de planejamento é uma ação permanente e contínua, destinada a conhecer o grau de êxito dos objetivos programados e a necessidade de correção técnica e/ou operacional. Deve envolver todas as esferas técnico-administrativas e técnico-operacionais, ou seja, desde as Unidades Tipo 1 até a esfera federal.

Em função dos objetivos do Plano de Controle, a avaliação envolve quatro aspectos fundamentais:

Avaliação epidemiológica - esta avaliação encontra-se descrita, em detalhes, no item Vigilância Epidemiológica mais à frente.

Avaliação operacional - contempla os três componentes básicos do Plano de Controle.

- Procura e Descoberta de Casos - através do cumprimento das seguintes metas: número de sintomáticos respiratórios a examinar, número de casos descobertos em relação ao número programado e proporção de contatos examinados.
- Tratamento - mediante estudo de resultados da quimioterapia, por coortes de casos novos, discriminados segundo formas clínicas - "pulmonares positivos", pulmonares sem confirmação bacteriológica e extrapulmonares - originados do Livro de Registro de Pacientes e de Controle de Tratamento dos Casos de Tuberculose existente nas US.

A avaliação operacional dos casos de tuberculose descobertos e em tratamento, como é de se esperar, envolve um esforço das equipes no sentido de organizar sistematicamente as informações mensais do acompanhamento do paciente. Dando solução ao problema, foi desenvolvido uma metodologia, expressa num documento padronizado para todos os serviços de saúde, que é preenchido à partir de cada prontuário. A seguir, apresentamos o material para tal, com as regras de preenchimento e sugerimos um exercício de avaliação à partir de um dado exemplo.

Com base nas “*Instruções para o Registro de Pacientes de Tuberculose e Controle de Tratamento*” (*veja a seguir*) preencha na primeira linha da tabela abaixo os dados do seguinte paciente: Emanuela Queirós, 30 anos de idade, foi diagnosticada como portadora de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva na primeira amostra, não tendo realizada a segunda. A cultura e o PPD não foram realizados. O radiografia do

tórax mostrou uma lesão densa no ápice do pulmão direito, com imagens sugestiva de caverna no terço médio do pulmão esquerdo. Não se encontrou no prontuário resultados de teste para HIV. No dia 03 de dezembro de 2000, compareceu à consulta, foi prescrito o Esquema I, com instruções para iniciar o uso da medicação no dia seguinte pela manhã. Com um mês após, retornou para consulta, tendo melhora, estava fazendo uso sistemático dos medicamentos e a baciloscopia deu negativa. No segundo mês a baciloscopia foi negativa; no terceiro, não foi realizada. Nos quarto, quinto e sexto meses, os resultados foram negativos. No sexto mês a radiografia estava normal, tendo recebido alta no dia 4 de junho de 2001.

Agora preencha no espaço em branco da coluna CASOS ENC/ALTA - o motivo da alta, usando a classificação das Instruções de Preenchimento.

- Casos 15 e 17 que já têm o motivo da alta identificados, discuta a conduta.
- Caso 19 - justifique o tempo maior de tratamento.

Estudos de coorte revelam informações sobre o desempenho das atividades. Com base na tabela dos exemplos, proceda ao que se pede:

- a) Distribua os casos por forma, idade e compare com os resultados esperados segundo o gráfico distribuição de casos utilizado no exercício de programação.
- b) Com base no resultados dos diagnósticos realizados analise a qualidade da equipe e que tipo de problema poderia estar envolvido.
- c) Analise a qualidade do acompanhamento mensal dos casos em tratamento (quanto a regularidade dos exames de acompanhamento).
- d) Calcule os percentuais da distribuição dos motivos da alta e compare com a frase introdutória do capítulo 2 de autoria de Styblo que dizia: *“Para que um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) reduza efetivamente o problema, produzindo um impacto epidemiológico, é necessário que 70% dos casos pulmonares bacilíferos sejam diagnosticados e que 85% sejam curados pela quimioterapia; caso contrário mantém-se a endemia.”*

PLANO NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE

Unidade de Saúde: UF:

Instruções para o Registro de Pacientes de Tuberculose e Controle de Tratamento

Considerações gerais:

Este livro de "Registro e Controle de Tratamento dos Casos de Tuberculose" é um instrumento de informação oficial do Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PCT), sendo de caráter confidencial as informações aqui contidas, devem ser adequadas e cuidadosamente protegidas contra danos e extravios. Devem ser registradas apenas as informações dos pacientes que **iniciam o tratamento, com seu diagnóstico firmado**. Deste livro serão retiradas as informações para a elaboração dos boletins mensais, trimestrais e anuais e os consolidados (mensal/anual). Ao final de cada mês deverá ser feito a consolidação dos dados e análise dos casos atendidos na unidade. As informações do mês seguinte poderão ser feitas na mesma folha seguindo a ordem seqüencial numérica do mês anterior, bastando apenas separar com um traço para identificar o mês atual. Onde houver a possibilidade de tratar os casos de pacientes multirresistentes (TBMR), estes devem ser registrados em folha especial para o devido controle.

Como preencher as colunas:

IDENTIFICAÇÃO CASOS ENCERRADOS/ALTA

Matrícula Geral Registrar o número de matrícula do paciente do registro geral da unidade.
N.º Serv. TB Registrar em ordem seqüencial o número de inscrição do caso de tuberculose no serviço de pneumologia.
Nome Registrar o nome **completo** do paciente.
Idade Registrar a idade do paciente em anos completos; nos menores de um ano registrar a idade em meses.
Sexo Assinalar **M** para masculino e **F** para feminino.

EXAMES DE DIAGNÓSTICO

Baciloscopia Transcrever o resultado da 1ª amostra da baciloscopia na primeira coluna e da 2ª amostra na coluna correspondente, de acordo com o seguinte critério: **+**, **++**, **+++**, para os positivos e **NEG** para os negativos. Quando o exame de baciloscopia não for realizado, assinalar com um traço entre parênteses (-).
Cultura Transcrever o resultado da cultura assinalando **POS** para o positivo e **NEG** para o negativo. Quando não realizada, assinalar com um traço entre parênteses (-).
PPD Registrar o resultado da prova tuberculínica usando a sigla **NR** (0 a 4 mm) para não reator; **Rf** (5 a 9 mm) para reator fraco; **RF** (10 mm e mais) para reator forte. Quando não realizada, assinalar com um traço entre parênteses (-).
Histologia Registrar **POS** quando o resultado do exame histopatológico acusar a presença de **BAAR**. Registrar **SUG** quando o resultado referir achados sugestivos de tuberculose. Registrar **NEG** quando os achados não forem sugestivos de tuberculose. Quando não realizado, assinalar com um traço entre parênteses (-).
RX Registrar **S** quando as imagens radiológicas forem suspeitas de tuberculose. Registrar **OP** quando houver imagem sugestiva de outra patologia e Registrar **N** quando o aspecto radiológico for normal. Quando o RX não for realizado, assinalar com um traço entre parênteses (-).
HIV Registrar **POS** quando o resultado da sorologia para HIV for positivo e **NEG** quando negativo. Quando não realizado, assinalar com um traço entre parênteses (-).

FORMA CLÍNICA

Registrar **P+** para tuberculose pulmonar positiva; **P-** para tuberculose pulmonar negativa. Quando não realizada a baciloscopia, assinalar apenas a letra **P**. Nos casos de tuberculose extrapulmonar, assinalar a localização de acordo com a seguinte convenção: **Pl** – pleural; **Gp** – ganglionar periférica; **Oa** – ósteo articular; **Oc** – ocular; **Gu** – gêmito urinária; **Me** – meningio-encefálica; **Mi** – miliar e, **O** – outras localizações.

TRATAMENTO Tipo

Registrar **Ti** para os casos de tratamento inicial (**caso novo**); Registrar **RR** para retratamento de recidiva; Registrar **RA** para retratamento após abandono e **RF** para o retratamento nos casos de falência.

Início

Registrar a data do início do tratamento (**dia, mês e ano**). Em caso de paciente transferido, registre-se a data do início do tratamento na unidade de origem.

Esquema

Registrar o esquema utilizado **I, IR, II e III**. Registrar **EE** nas unidades de referência quando forem utilizados esquemas especiais em pacientes resistentes aos tuberculostáticos.

EXAMES DE CONTROLE

Baciloscopia

Registrar o resultado na coluna correspondente ao mês de tratamento em que o exame foi realizado. Transcrever o resultado da baciloscopia de acordo com o seguinte critério: **+**, **++**, **+++** para os positivos e **NEG** para os negativos. Quando não realizada, assinalar com um traço entre parênteses (-).

RX

Registrar **X** quando for realizado exame radiológico ao final do tratamento e traço entre parênteses (-) quando não realizado.

CASOS ENCERRADOS/ALTA

Registrar a data da alta (**dia, mês e ano**).

Registrar:

Alta por **cura comprovada** será dada quando um caso pulmonar inicialmente positivo, ao completar o tratamento (final do 6º mês), apresentar o resultado de duas amostras de baciloscopias negativas (insistir na coleta das duas amostras de escarro).
 Ex.: **NEG**
NEG

Alta por **cura não comprovada** será dada quando, um caso pulmonar inicialmente positivo, ao completar o tratamento, **não** tiver realizado as baciloscopias para encerramento do caso.

Cura NC

A **alta por cura** será dada com base em critérios **clínicos-radiológicos**, nos casos pulmonares inicialmente negativos ou extrapulmonares, ao completarem o tratamento.

Cura

A **alta por abandono** de tratamento será dada ao doente que deixou de comparecer à unidade de saúde, **por mais de 30 dias consecutivos**, após a data aprazada para seu retorno. A **alta por mudança de diagnóstico** será dada quando for constatado **erro** de diagnóstico de tuberculose.

Aband

A **falência** deverá ser considerada quando os doentes que, no início do tratamento são fortemente positivos (**++** ou **+++**) e mantêm essa situação até o quarto mês de tratamento. E também aqueles com positividade inicial seguida de negatividade e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

M.Diag

A **alta por erro** será dada quando do conhecimento da morte do paciente, durante o tratamento e independentemente da causa.

Óbito

A **falência** deverá ser considerada quando os doentes que, no início do tratamento são fortemente positivos (**++** ou **+++**) e mantêm essa situação até o quarto mês de tratamento. E também aqueles com positividade inicial seguida de negatividade e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

Fal

A **falência** deverá ser considerada quando os doentes que, no início do tratamento são fortemente positivos (**++** ou **+++**) e mantêm essa situação até o quarto mês de tratamento. E também aqueles com positividade inicial seguida de negatividade e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

Transf

A transferência será dada quando o doente for transferido para outro serviço de saúde.

OBSERVAÇÕES

Registrar ocorrências não especificadas, como intolerância medicamentosa, interrupção do tratamento por irregularidade (justificar) e outros.

**AVALIAÇÃO DO RESULTADO DE TRATAMENTO
ESTUDO DE COORTE**

AVALIAÇÃO NO 9º, 12º e 15º MÊS conforme esquema utilizado

Unidade Sanitária: _____ UF: _____ Período: _____ o Trimestre de _____

TRATAMENTO	FORMA CLÍNICA	INSCRITOS		CURA				ABANDONO		TRANSFERÊNCIA		ÓBITO		CONTINUAÇÃO TRATAMENTO		FALÊNCIA		MUDANÇA ESQUEMA	
		Nº	%	COMPROVADA Nº	%	N/COMPROVADA Nº	%	TOTAL Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
I N I C I A L	PULMONAR POSITIVA PULMONAR S/CONFIRMAÇÃO EXTRA TOTAL		100																
RETREATAMENTO APÓS ABAND	PULMONAR POSITIVA	100																	
RETREATAMENTO APÓS CURA	PULMONAR POSITIVA	100																	
TOTAL		100																	
TB ASSOCIADA COM HIV+ OU AIDS	PULMONAR POSITIVA PULMONAR E OUTRA FORMA		100																
FALÊNCIA		100																	

AVALIAÇÃO DO RESULTADO DO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE

Estudo de Coorte

Toda Unidade de Saúde deverá avaliar o resultado dos casos tratados através do estudo de coorte. Para realizar esse estudo é necessário coletar os dados da folha de registro de pacientes deste livro.

Para os casos de tratamento Inicial (Esquema I) e Retratamento (Esquema IR) com duração de seis meses a avaliação será feita nove meses após o início do tratamento. Para os casos com HIV+ ou Aids (Esquema I Prolongado) e Meningite Tuberculose

Tratamento de seis meses

Separar os que foram inscritos há nove meses passados por forma clínica e avaliar o resultado daqueles que receberam cura,

Tratamento de nove meses

Separar os que foram inscritos há doze meses passados por forma clínica e avaliar o resultado daqueles que receberam cura,

Tratamento de doze meses

Separar os que foram inscritos há doze meses passados por forma clínica e avaliar o resultado daqueles que receberam cura,

(Esquema I) cuja duração é de nove meses, a avaliação será feita doze meses após o início do tratamento. Para os casos de Falência de Tratamento (Esquema II) cuja duração é de doze meses, a avaliação será feita quinze meses após o início do tratamento.

A avaliação permite conhecer-se a efetividade do tratamento. Caso não se esteja obtendo cura igual ou maior que 85%, deve-se identificar o (s) fator(es) que determinam esta baixa efetividade para corrigi-los

abandono, transferência, óbito, permaneceram em tratamento,

abandono, transferência, óbito, permaneceram em tratamento,

abandono, transferência, óbito, permaneceram em tratamento,

Para o preenchimento das tabelas que compõem o estudo de coorte, deverão ser registrados a soma de todos os casos cujo tratamento tenham sido iniciados num determinado período, por exemplo: a coorte do 1º trimestre pode ser feita no mês de abril com os paciente notificados em agosto do anterior.

falência de esquema e preencher as quadriculas correspondentes, assim como calcular os percentuais.

falência de esquema e preencher as quadriculas correspondentes, assim como calcular os percentuais.

falência de esquema e preencher as quadriculas correspondentes, assim como calcular os percentuais.

- **Vacinação BCG** - através de determinação da cobertura de vacinação e verificação da prevalência de cicatriz vacinal. Essa avaliação está a cargo do Programa Nacional de Imunizações.

Avaliação técnica - refere-se à qualidade das atividades desenvolvidas, das quais depende a eficácia das medidas de controle. Em alguns aspectos, superpõe-se à avaliação operacional. Assim, a análise do número de casos sem confirmação bacteriológica em relação aos “pulmonares positivos” pode revelar tanto um problema operacional (inexistência de uma rede de baciloscopia), como técnico (tratamento indevido). A análise das recidivas após alta por cura pode ainda revelar uma questão operacional (padrão de atendimento na unidade de saúde) ou técnica (adequação do esquema terapêutico utilizado). No caso da vacinação BCG, a prevalência da cicatriz é operacional, mas também técnica, quando visto o seu tamanho e o seu tipo.

Avaliação do impacto social - feita através da mensuração do impacto que o PNCT determina na redução do sofrimento humano e da mortalidade por tuberculose.

5. Vigilância Epidemiológica da Tuberculose

5.1 Vigilância epidemiológica

O controle, a eliminação e a erradicação das doenças transmissíveis se realizam através de processos políticos, sociais e econômicos usando medidas técnico-científicas. Esse método é chamado Vigilância Epidemiológica. O conceito de vigilância epidemiológica é simplificado, mas de clareza ímpar: “*informação para ação*”. A detecção precoce de surtos e a imediata adoção de medidas de controle exigem rapidez de um sistema de vigilância. A tuberculose não apresenta, habitualmente, um comportamento epidêmico, pela maior lentidão da reprodução bacilar. No entanto, não há por que deixar de aplicar sobre esta enfermidade os procedimentos adotados nas doenças transmissíveis agudas, considerando, evidentemente, suas peculiaridades.

A Vigilância Epidemiológica é composta de três ações básicas:

- a identificação e notificação de um caso da doença;
- a investigação epidemiológica;
- medidas específicas.

A descoberta de um caso de tuberculose numa dada região deve desencadear três ações imediatas:

- a notificação do caso para as autoridades sanitárias da área (vide ficha de notificação no primeiro caso clínico);
- tratamento com quimioterápicos com a finalidade de reduzir a carga bacilar do doente como fonte de infecção e curá-lo;
- exame dos contatos.

Os dados de notificação e de investigação epidemiológica de cada caso de tuberculose diagnosticado nas US são registrados na *Ficha de Notificação / Investigação de Tuberculose*. O acompanhamento do caso - através de baciloscopias de controle - a atualização de informações e seu encerramento na US são feitos através do preenchimento do Boletim de *Acompanhamento de Casos de Tuberculose* e dos demais impressos do PNCT.

Também se impõe a investigação epidemiológica das pessoas que tiveram contato com ele, especialmente os coabitantes. Além disso, implica busca ativa incessante na comunidade de outras fontes de infecção da doença esperados para a região, examinando-se o número de sintomáticos respiratórios “crônicos” correspondente para descobri-las.

5.2 Avaliação epidemiológica

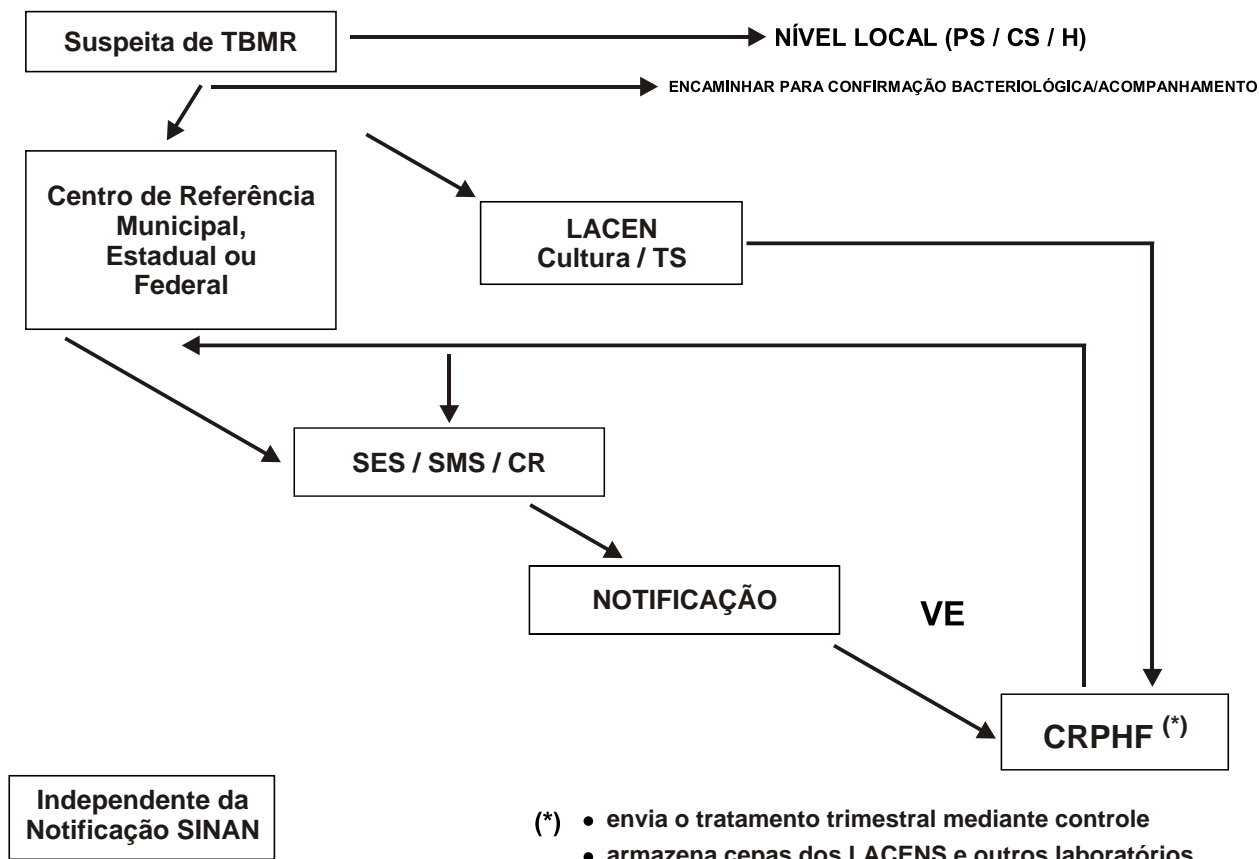
As autoridades sanitárias e as equipes de saúde (nas unidades comuns ou de saúde da família) de posse de um conjunto de notificações, organizam estes dados em indicadores e com estas informações avaliam o impacto determinado pelas medidas de controle:

- *coeficiente de incidência de tuberculose pulmonar confirmada por baciloscopia;*
- *coeficiente de incidência de todas as formas de tuberculose;*
- *coeficiente de incidência de meningoencefalite tuberculosa no grupo de 0-4 anos;*
- *coeficiente de mortalidade por tuberculose.*

Nota: No caso da tuberculose, a influência da situação sócio-econômica sobre o comportamento da doença dificulta a avaliação do resultado das ações de controle. Conseqüentemente, para atribuir-se um determinado resultado ao emprego dessas ações, é necessário que os efeitos sejam significativos e ocorram em prazo relativamente curto. A análise dos índices epidemiológicos e de sua tendência é melhor visualizado quando a unidade de observação dos indicadores são estado, macrorregião e o país como um todo.

5.3 Vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente (TBMR)

Para acompanhar a tendência e controlar o problema da TBMR, estabeleceu-se um fluxo de Vigilância Epidemiológica controlado pelo Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. O controle implica na notificação por meio da Ficha Individual de Notificação de Caso de TBMR, oriunda das Secretarias Estaduais de Saúde, e a confirmação dos dados mediante critério de “Caso de TBMR” pelo teste de sensibilidade. O Centro de Referência, imediatamente libera os medicamentos especiais e monitora, direta e indiretamente, o seu uso em todo o país (Ver fluxograma abaixo).



5.4 Sistema de informação

Um sistema de informação confiável é a base essencial da vigilância e do controle da tuberculose, tanto do ponto de vista epidemiológico como operacional. Antes de tudo é importante assegurar qualidade da informação gerada. O ponto de partida da informação é a coleta de dados a partir do *Livro de Registro de Pacientes e Controle de Tratamento dos Casos de Tuberculose* do PNCT, do qual são colhidos os dados para o preenchimento da *Ficha de Notificação / Investigação de Tuberculose* do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), adotada em todo país. O sistema de informação e seus instrumentos se inserem na política do SINAN, que o padronizou de modo a possibilitar o planejamento, o acompanhamento, a avaliação e a tomada de decisão nos diferentes níveis de competência - federal, estadual, municipal - permitindo, inclusive dados seguros que possibilitassem sua comparação nacional e internacionalmente.

O sistema de informação objetiva:

em nível federal - manter bancos de dados que permitam identificar a situação epidemiológica e avaliar a tendência do problema, correlacionando-as com as medidas de controle;

em nível estadual e municipal - estabelecer fluxo de informação ágil e padronizado, que permita, em tempo hábil, visando assegurar a qualidade das ações e o cumprimento das metas estabelecidas para os níveis de execução;

em nível local - manter sistema de registro e notificação que alimente corretamente os demais níveis e sirva de instrumento de acompanhamento da qualidade da prestação de serviço.

Embora não façam parte da hierarquização oficial, cabe realçar o papel dos níveis “microrregionais” nos Estados, pois, pela sua proximidade geográfica às unidades de execução, representam a primeira instância para analisar e, se for o caso, corrigir a qualidade dos dados gerados.

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) - O SINAN tem por objetivo coletar, transmitir e disseminar os dados gerados rotineiramente pelo sistema de Vigilância Epidemiológica das Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde. Na Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde (NOB - SUS 01/96) são definidas as atribuições das três esferas de governo na gestão, na estruturação e na operacionalização do sistema informatizado de informação epidemiológica, a fim de garantir a alimentação permanente e regular dos bancos de dados nacional. Nas portarias nº 1882/GM de 18/12/1997 e n.º 1461 de 22/12/1999, a transferência de recursos do PAB será suspensa no caso da falta de informações do SINAN, pela Secretaria de Saúde dos Municípios, junto à Secretaria Estadual de Saúde, por dois meses consecutivos.

Sistema de Informação Laboratorial da Tuberculose (SILTB) - Este sistema utiliza um programa de computação, com um módulo para os Laboratórios Centrais e outro para as unidades laboratoriais, permitindo tanto o armazenamento dos dados dos casos de tuberculose como a avaliação do tipo de exame realizado (baciloscopia ou cultura para diagnóstico - 1ª e 2ª amostras e para controle do tratamento). Os dados para registro no sistema provêm do livro de Registro de Baciloscopia e de Cultura para Diagnóstico e Controle da Tuberculose dos laboratórios de Saúde Pública.

Bibliografia

1. Bol Pneum Sanit [número especial]; 1993.
2. X Conferência Nacional de Saúde. Bol Pneum Sanit [edição especial] 1996; 4(1): 56p.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: MS/FUNASA; 1999.
4. _____. Sistema Único de Saúde. Norma operacional básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 01/96. Pub. DOU 6/11/96. Brasília:1997. 36p.

Capítulo 7

A PRÁTICA CLÍNICA

*“...Falar somente uma linguagem rouca, Um português cansado e incompreensível,
Vomitar o pulmão na noite horrível. Em que se deita sangue pela boca!...”*

Trecho da composição de Augusto dos Anjos.

*“Descansem no meu leito solitário. Na floresta dos homens esquecida.
À sombra de uma cruz e escrevam nela: Foi poeta, sonhou e amou a vida.”*

Trecho da composição de Álvares de Azevedo.

*“...Sou o cipreste qu’inda mesmo florido. Sombra da morte no ramal encerra!
Vivo – que vaga entre o chão dos mortos, Morto – entre os vivos a vagar na Terra.”*

Trecho da composição de Castro Alves.

“Só se domina completamente uma ciência, conhecendo sua história.”

Trecho da composição de Augusto Comte.

1. Orientações Gerais

Nesse capítulo, utilizando situações clínicas variadas, serão dadas orientações sobre como investigar o diagnóstico de tuberculose e sobre como definir as ações subsequentes. Diante de cada um dos casos clínicos, com base na anamnese, procure, inicialmente, formular hipóteses diagnósticas. A seguir, aponte os dados cujas informações você considera importantes para investigar o diagnóstico. Discuta-as com seus colegas ou professores, se for o caso. A seguir, prossiga a leitura do caso. Com base nas demais informações e no exame físico, discuta as bases para sua(s) hipótese(s) diagnósticas e qual ou quais o(s) exame(s) complementar(es) necessário(s) para confirmar o diagnóstico. A seguir, discuta as possíveis condutas a serem adotadas. Prossiga então na leitura do caso e avalie a conduta adotada.

Discuta as eventuais diferenças com as suas propostas. Uma vez estabelecido o diagnóstico, determinadas ações são implementadas, envolvendo a definição do esquema terapêutico, a condução do tratamento e o exame dos comunicantes. Discuta com seus colegas ou professores essas ações e, depois, compare-as com as adotadas no caso em questão. Por vezes, ao final de cada caso são apresentadas as condutas definidas pela Coordenação Nacional do Programa de Controle da Tuberculose para cada uma das situações abordadas. Em alguns pontos, estarão indicados os locais do livro onde você poderá encontrar informações suplementares.

No final do capítulo há um quadro que resume todos os casos e identifica em que aspectos os mesmos foram centralizados. Procure não buscar esta informação agora, mas o quadro se presta para melhor encontrar, no futuro, as situações particulares que deseja encontrar.

O nome do paciente, o seu tratamento personalizado e por consequência informações precisas sobre seu endereço e sua família são fundamentais para uma boa conclusão do diagnóstico e tratamento. Por tal razão atribuímos nomes e endereços fantasiosos a cada um dos pacientes que compõem o caso, de modo que qualquer semelhança é apenas uma coincidência que não compromete o assemelhado.

2. Casos Pulmonares em Adultos

2.1 Caso 1

Identificação

Nome - Edson Infante; **Nome da Mãe** - Idalina da Silva **Idade** - 30 anos; **Sexo** - Masculino; **Escolaridade** - Primeiro Grau Incompleto (2 anos completo de escolaridade) **Cor** - Parda
Naturalidade - São Paulo - SP
Residência - Recanto Doce, casa 3 - fundos - Favela Pereira - São Miguel Paulista - São Paulo - SP.
Atividade Profissional Principal - Atualmente é biscateiro.

Queixa principal

Tosse, febre e perda de peso.

História da doença atual

Doença teve início há 2 meses, com estado gripal, tosse com expectoração amarelada e febre. Tomou uma injeção numa farmácia e, como não melhorasse, procurou o Pronto-Socorro. Lá, foram prescritos xarope e comprimidos de vitamina C. Continuou com febre, a tosse agravou e percebeu que vinha emagrecendo. Ontem, a irmã notou que ele estava escarrando sangue e o fez vir à consulta médica.

1) Identifique os principais dados da queixa principal e da história da doença atual que devem ser destacados.

História de co-morbidade

Sarampo, catapora e caxumba na infância. Nega ter tido qualquer pneumopatia no passado. Sem história própria ou familiar de diabetes mellitus e não usa medicações de rotina.

2) Quais informações sobre co-morbidade são importantes?

História social e familiar

Renda familiar - de 1,5 a 2 salário mínimos

Condições de habitação - mora em casa de três cômodos(sala/banheiro, cozinha e quarto), com geladeira, televisão, rádio e fogão a gás butano, com duas portas e uma janela externas.

Coabitação - mora com a mãe e com duas irmãs, todas saudáveis. O pai faleceu por atropelamento.

Contágio - nega contato com doente tuberculoso.

3) *Que elementos sociais, condições de habitação e história familiar são relevantes?*

Hábitos

Fumante de dois maços de cigarros por dia desde os 14 anos. Alcoólatra desde os 18 anos de idade.

4) *Que hábitos nocivos são importantes para o caso?*

Exame físico

Aspecto geral - regular estado geral, tossindo muito, emagrecido, orientado no tempo e no espaço, cooperativo ao exame. **Observação física** - hálito alcoólico, hidratado, hipocorado (++)/4+, eupneico, acianótico, anictérico.

Peso: 56 kg; **altura**: 1,75m; **temperatura axilar**: 37,5°C.

Cabeça e pescoço: sem anormalidades, linfonodos impalpáveis, dentes em razoável estado de conservação.

Tórax: simétrico, sem abaulamentos ou retrações. Respiração tóraco-abdominal.

Aparelho respiratório: expansibilidade torácica discretamente diminuída à direita, frêmito tóraco-vocal preservado. Frequência respiratória: 30 incursões por minuto (ipm). À ausculta, o murmúrio vesicular é audível bilateralmente, embora reduzido no terço superior do pulmão direito. Nesta mesma região, são audíveis estertores crepitantes. Demais regiões sem alterações.

Aparelho cardíaco-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas; frequência cardíaca: 90 batimentos por minuto (bpm); sem sopros; pressão arterial: 110 x 70 mmHg.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda. Fígado palpável a 2 dedos da RCD, de consistência normal. Traube livre. Peristalse audível.

Membros: tecidos adiposo e muscular reduzidos. Pulsos palpáveis. Sem outras anormalidades.

Sistema nervoso: sem anormalidades.

Sistema ósteo-articular: sem alterações.

5) *Pontue os aspectos importantes da história clínica e do exame físico e formule as principais hipóteses diagnósticas.*

6) *Identifique o roteiro de exames complementares necessários ao esclarecimento do caso.*

Informações complementares

1) Principais elementos da queixa principal e da história da doença atual

Os principais elementos da história da doença atual são de um quadro de infecção respiratória (febre, tosse e expectoração com escarros Hemoptóicos), de evolução crônica (há 2 meses), acompanhado de consunção (emagrecimento). Para melhor organizar as hipóteses diagnósticas são necessários outros elementos sociais, hábitos nocivos, sobre co-morbidade, história familiar e contágio com doentes. (sobre o assunto leia o capítulo 3, especialmente tópico 1- Sinais e Sintomas e tópico 2- Probabilidade Social e o capítulo 2 - tópico 3 História Natural da Tuberculose - item 3.3 - o contágio).

2) Quais informações sobre co-morbidade?

Se tratando de uma história infecciosa respiratória é importante identificar qualquer outra morbidade que possa servir de base ou se associar com o quadro, tais como bronquite crônica, pneumonias, tuberculose, asma, assim como diabetes mellitus ou infecção por hiv/aids. (veja mais detalhes no capítulo 1 e capítulo 2, especialmente item 2,1 A tuberculose, a epidemia de aids e a resistência bacteriana ao tratamento e capítulo 3 - item 9.2 - Tuberculose no Adulto e item 9.2.1- Tuberculose Pulmonar).

3) Elementos sociais, sobre as condições de habitação e história familiar relevantes

Estudos brasileiros sobre tuberculose identificam como associados com a doença, com a adesão ao tratamento e com a evolução, as seguintes condições: o desemprego; a baixa escolaridade; más condições de moradia e aglomeradas, sem equipamentos (geladeira, banheiros, etc.); a coabitação com doentes de tuberculose e etnia (negros). (veja mais detalhes no capítulo 2 - item 2.1.1 - *Tuberculose um grande problema social*).

4) Os hábitos nocivos importantes.

Os hábitos nocivos que guardam relação mais estreita com a tuberculose são o tabagismo, alcoolismo e uso de drogas injetáveis.

5) Pontos importantes da história clínica e do exame físico para a formulação das principais hipóteses diagnósticas.

A história clínica e o exame físico indicam doença infecciosa do aparelho respiratório. O longo tempo de evolução permite descartar a etiologia viral do processo. Como **E.I.** é fumante "pesado" há cerca de 16 anos, devemos pensar em uma exacerbação infecciosa de uma bronquite crônica, como também em câncer do pulmão, já que ele apresenta hemoptóicos. A ausência de sintomas respiratórios sugestivos de DPOC prévios, diminuem a probabilidade deste diagnóstico. **E.I.**, além de fumante, é alcoólatra, condições que favorecem a instalação de infecções respiratórias baixas e pneumonias. Finalmente, o curso arrastado de um processo infeccioso pulmonar, em nosso país, deve sempre fazer pensar em tuberculose pulmonar.

6) Exames complementares

Toda vez que nos deparamos com um sintomático respiratório (tosse com expectoração há 3 semanas ou mais), devemos pensar em tuberculose pulmonar como causa destes sintomas. (vide capítulo 3 - item 2.2 - Busca na demanda e item 4.2 - Baciloscopia) O primeiro exame a ser feito na investigação diagnóstica é a baciloscopia de escarro (pesquisa de BAAR). Foram solicitadas, então, duas amostras de escarro, colhidas pela manhã, em jejum, em dias consecutivos. O resultado obtido na primeira amostra foi positivo (+++) para BAAR. Foi firmado, então, o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Pela riqueza bacilar do material examinado e pelos dados do exame físico, **E.I.** provavelmente tem uma lesão cavitária no ápice do pulmão direito. Na impossibilidade de se realizar um exame radiológico do tórax imediato, a baciloscopia é o suficiente tanto para diagnosticar o caso como para iniciar o tratamento.

7) Plano de Tratamento - Classificação diagnóstica.

Trata-se de um caso de **Tuberculose Pulmonar Com Baciloscopia Positiva** e para fins da escolha do esquema de tratamento adequado é um caso de **Virgem de Tratamento** (sem tratamento anterior ou virgem de tratamento (VT) são os pacientes que nunca se submeteram à quimioterapia antituberculose, ou a fizeram por menos de 30 dias) (vide capítulo 4 - tópico 5- Esquema de Tratamento).

8) Preencha a Ficha de Notificação da próxima página

Em caso de dúvida consulte o anexo que contém as instruções de preenchimento. (Pag. 231-232)

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual	2 Data da Notificação		
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código		
Dados do Caso	5 Agravado TUBERCULOSE	Código (CID10) A169	6 Data do Diagnóstico	
	7 Nome do Paciente	8 Data de Nascimento		
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6-Não se aplica 9-Ignorado
	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe		
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	16 Número	
	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Ponto de Referência	19 UF	
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	Distrito	
	21 Bairro	Código (IBGE)	22 CEP	
	23 (DDD) Telefone	24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)	Código
	Dados Complementares do Caso			
Antecedentes Epidemiológicos	26 Nº do Prontuário	27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica		
	28 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência			
Dados Clínicos	29 Raios X do Tórax 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado	30 Teste Tuberculínico 1 - Não Reator 2 - Reator Fraco 3 - Reator Forte 4 - Não Realizado		
	31 Forma 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar	32 Se Extrapulmonar 1 - Pleural 4 - Óssea 7 - Meningite 2 - Gang. Perf. 5 - Ocular 8 - Outras 3 - Geniturinária 6 - Miliar 9 - Não Se Aplica		
	33 Agravos Associados 1 - Aids 2 - Alcoolismo 3 - Diabetes 4 - Doença Mental 5 - Outros 9 - Ignorado			
Dados do Laboratório	34 Baciloscopia de Escarro 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada	35 Baciloscopia de Outro Material 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada		
	36 Cultura de Escarro 1 - Positiva 3 - Em Andamento 2 - Negativa 4 - Não Realizada	37 Cultura de Outro Material 1 - Positiva 3 - Em Andamento 2 - Negativa 4 - Não Realizada		
	38 HIV 1 - Positivo 3 - Em Andamento 2 - Negativo 4 - Não Realizado	39 Histopatologia 1 - Baar Positivo 2 - Sugestivo de TB 3 - Não Sugestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado		
	40 Data de Início do Tratamento Atual			
Tratamento	41 Drogas 1 - Sim 2 - Não	<input type="checkbox"/> Rifampicina <input type="checkbox"/> Isoniazida <input type="checkbox"/> Pirazinamida <input type="checkbox"/> Etambutol <input type="checkbox"/> Estreptomomicina <input type="checkbox"/> Etionamida <input type="checkbox"/> Outras _____		
	42 Tratamento Supervisionado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	43 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
Investigador	44 Município/Unidade de Saúde		45	
	46 Nome	47 Função	48 Assinatura	

9) Com base na idade e peso do paciente calcule as doses dos quimioterápicos usados no esquema de tratamento.

10) Foi firmado o diagnóstico de tuberculose. Será iniciado o seu tratamento e nesse momento, é fundamental informar e esclarecer ao doente sobre sua doença e sobre seu tratamento. Observe o diálogo abaixo e discuta quanto a sua precisão ou eventuais deficiências.

De posse desse resultado, Dr. Álvaro, o médico que atendeu E.I. no Centro de Saúde, manteve o seguinte diálogo com o seu paciente:

Dr. Álvaro: - Boa tarde, Edson. Depois de verificar seus exames, eu já sei qual é a sua doença.

Edson: - O que é que eu tenho, doutor?

Dr. Álvaro: - Bem, Edson, você está com tuberculose pulmonar.

Edson: - Que é isso, doutor, eu não estou fraco do pulmão, não! Será que não é outra coisa, uma gripe mal curada...?

Dr. Álvaro: - Não, não é nenhuma gripe. Eu estou certo de que é tuberculose. É uma doença que tem tratamento e pode ser curada. Mas, se não for tratada corretamente, a pessoa morre.

Edson: - O senhor está dizendo que eu vou morrer?

Dr. Álvaro: - Eu estou dizendo que, se você não se tratar, você pode morrer.

Edson: - Como é que eu fiquei doente desse jeito? Será que foi porque eu não tenho comido direito?

Dr. Álvaro: - Não, Edson, não foi por causa disso. Uma alimentação sadia apenas ajuda a evitar a doença. Veja bem, quando um indivíduo está com tuberculose, os germes que saem através da tosse, da fala e até da respiração podem contaminar um indivíduo sadio e é assim que as pessoas pegam tuberculose.

Edson: - Será que a minha mãe e as minhas irmãs podem estar doentes também? Eu fico tossindo muito dentro de casa!

Dr. Álvaro: - Sim, elas também podem estar doentes. É importante que você as traga aqui para fazer uns exames. E não só elas, mas todos os que têm estado em contato com você.

Edson: - Eu vou trazer sim, doutor. Também vou separar minhas coisas e passar a dormir no chão.

Dr. Álvaro: - Preste atenção, Edson, se você estiver se tratando, pode levar uma vida normal, exatamente como antes. Não precisa separar as suas coisas e nem dormir no chão, porque se alguém tinha que se contaminar, já está contaminado. Quando você estiver tomando o remédio, não existe mais esse risco de contágio.

Edson: Pode deixar, doutor, eu vou fazer direitinho tudo o que o senhor disse.

Parâmetros do acompanhamento do tratamento

Primeira consulta - Início de tratamento:

1) Exame de comunicantes - todas as pessoas que coabitam com o paciente ou têm relação próxima e prolongada devem ser examinadas seguindo o roteiro do capítulo 3 - busca entre comunicantes.

2) Busca de aliados - estimule o paciente a trazer um parente com quem coabita para vir junto à consulta. Este auxiliará na compreensão das instruções (se o paciente é analfabeto, este aliado pode ser de grande ajuda), será um aliado na adesão do paciente ao tratamento e uma fonte de informação sobre a regularidade do uso diário dos medicamentos e dos efeitos colaterais.

3) Uso regular das drogas é fundamental nos primeiros meses - os primeiros meses de tratamento são fundamentais para o resultado e eventual geração de resistência aos quimioterápicos, pois neste período a carga bacilar é maior e portanto com probabilidade de presença de cepas resistentes, exigindo ação bactericida potente do esquema.

4) Seja claro - não aumente e nem diminua nada do que poderá ocorrer; diga claramente que o tratamento é eficaz, mostre convicção; fale da regularidade; diga que ele pode passar mal e como poderá se conduzir e antecipar a próxima consulta; fale da cor da urina, pois a Rifampicina pode dar um tom alaranjado nas primeiras horas após a sua tomada.

5) Co-morbidades ou situações de ajuste de dose - pessoas com nefropatias devem ter suas doses ajustadas; os hepatopatas com especial acompanhamento, os diabéticos que usam hipoglicemiantes orais devem passar a usar insulina em substituição destes; pessoas infectadas pelo hiv/aids em uso de antiretrovirais devem ter orientação especial; mulheres em uso anticoncepcionais (vide capítulo 4 - Tratamento da Tuberculose).

6) Não precisa realizar cultura e teste de sensibilidade - como se trata de uma pessoa virgem de tratamento não é necessário o teste de sensibilidade e nem a cultura pois a baciloscopia é um teste com bom valor preditivo positivo. No entanto, se existem indícios de que o paciente, embora virgem de tratamento pelos critérios, for contato de outro paciente suspeito de resistência, neste caso o teste completo é importante: cultura, identificação e teste de sensibilidade.

7) Com o consentimento do paciente, solicite teste de HIV - após esclarecer a razão e uma vez tendo o consentimento do paciente, solicite o teste de HIV.

8) Tratamento auto-administrado - normalmente o paciente recebe medicamentos suficientes para 30 dias de tratamento e quando é supervisionado, o tratamento, ainda que as tomadas sejam diárias, podem ser observado por parentes ou pela equipe de saúde.

9) Marque a próxima consulta - procure marcar a próxima consulta regular para entre 25 e 30 dias, de modo a não deixar o paciente sem medicamentos.

Segunda consulta - término do primeiro mês de tratamento

1) Procure informar-se se o paciente está fazendo uso regular dos medicamentos - existem algumas táticas que servem para acompanhar o uso regular dos medicamentos, a primeira é solicitar que ele traga as sobras do mês, pois assim o profissional de saúde como conferir o seu uso; a outra tática é de informações através do acompanhante da consulta (o aliado); a outra por informações indiretas como cor da urina, etc.

2) Procure o paciente faltoso - se o paciente faltar à consulta, não espere, proceda à convocação imediata pelos meios de comunicação e locomoção necessários.

3) Exame obrigatório - o paciente deverá realizar, obrigatoriamente, uma baciloscopia mensal até o término do tratamento, conjuntivas, mucosas, mensuração de peso e temperatura. Se for diabético solicite a glicemia. Já no primeiro mês ele deve ter melhorado o apetite, aumentado o peso, diminuíram a sudorese noturna e a expectoração, mantém tosse.

4) Cuide dos efeitos colaterais - se o paciente estiver tendo algum efeito colateral, procure diminuí-los até o total conforto do tratamento.

5) Procure saber de adoecimento entre algum contato - informe-se se alguém está apresentando algum problema de saúde, qualquer que seja e procure esclarecer do que se trata.

Terceira consulta - término do segundo mês de tratamento

Repita passos 1, 2, 3, 4 e 5 do quadro da segunda consulta

Realize a Radiografia do Tórax - se há condição de realizar o exame esta é ocasião propícia para já se observar alguma melhora do padrão radiológico.

Suspenda a Pirazinamida - normalmente todos os parâmetros (clínicos, laboratoriais e radiográficos) indicam melhora da doença, mas se a baciloscopia mantém-se no mesmo nível do início do esquema ou após uma pequena queda, volta a subir e tendo confiança no diagnóstico do laboratório, peça cultura, identificação e teste de sensibilidade, mas mesmo assim suspenda a PZA.

Quarta consulta - término do terceiro mês de tratamento

Repita passos 1, 2, 3, 4 e 5 do quadro da segunda consulta

Solicite cultura, identificação e teste de sensibilidade - se a baciloscopia voltou a subir e você ainda não tenha realizado na consulta anterior.

Quinta consulta - término do quarto mês de tratamento

Repita passos 1, 2, 3, 4 e 5 do quadro da segunda consulta

Modifique o esquema - se a carga voltar a subir ou se mantiver positiva, modifique o tratamento para o esquema II e solicita cultura, identificação e teste de sensibilidade

Sexta consulta - término do quinto mês de tratamento

Repita passos 1, 2, 3, 4 e 5 do quadro da segunda consulta

Sétima consulta - término do sexto mês de tratamento

Repita passos 1, 2, 3, 4 e 5 do quadro da segunda consulta

Formule a alta e oriente sobre recidivas - oriente o paciente, descrevendo o quadro clínico, indicando a imediata procura do serviço caso se sinta doente.

O que houve com o paciente?

Foi instituído o tratamento com o Esquema 1, composto pela RMP, pela INH e pela PZA. Apesar de E.I. ser alcoólatra e ter o fígado aumentado, clinicamente não apresenta elevações de bilirrubinas (não está icterico). Apesar de o esquema padronizado ser composto por drogas potencialmente hepatotóxicas, sua utilização está indicada, mesmo sem a realização de provas funcionais hepáticas prévias. Durante o acompanhamento do tratamento, porém, o médico deve estar atento para qualquer sinal indicativo de comprometimento hepático pelos medicamentos. Deve ser dada atenção especial aos etilistas, uma vez que estes tendem a abandonar o tratamento ou a fazê-lo irregularmente.

Ao informar o doente e à sua família sobre os cuidados durante o tratamento, é essencial que se ressalte a importância de segui-lo corretamente e de evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o período de uso da medicação.

E.I. compareceu mensalmente ao Centro de Saúde para acompanhamento. Fez exames mensais diretos de escarro, enquanto pôde fornecer espontaneamente material para exame. Seu escarro negativou no terceiro mês de quimioterapia, assim permanecendo até o quinto mês, quando não mais apresentava expectoração. O exame dos comunicantes nada revelou. O caso foi adequadamente notificado. Durante o período de tratamento houve oportunidade de discussão dos seus problemas de alcoolismo e de tabagismo em reuniões de grupos coordenadas pelo psicólogo da unidade de saúde.

2.2 Caso 2

Identificação

Nome: Sérgio Rodrigues de Oliveira; **Nome da Mãe -** Vicentina Rodrigues **Idade:** 20 anos; **Sexo:** masculino; **Cor:** preta; **Escolaridade:** Ensino fundamental(4 anos de estudos completos).

Naturalidade: Goiânia, Goiás.

Residência: Rua Enluarada, casa 6 - Fundos. Favela do Escondidinho, Rio de Janeiro, RJ.

Estado civil: solteiro.

Atividade profissional principal: Contínuo de escritório.

Queixa principal

Muita tosse, falta de apetite.

História da doença atual

Há 2 meses começou a apresentar tosse com expectoração amarelada, astenia, inapetência, emagrecimento (3kg nesse período). Relata ter feito uso de medicação expectorante, sem melhora. Refere piora dos sintomas na última semana, razão pela qual resolveu procurar cuidado médico. Nega febre. Informa que há dois anos teve tuberculose pulmonar, com baciloscopia positiva. Naquela ocasião, foi prescrito o Esquema 1 que usou por 3 meses, tendo então abandonado o tratamento. O paciente relata ter sido orientado a prolongar a fase inicial do tratamento por mais 2 meses, em virtude de não ter feito uso correto da medicação por diversas vezes. Teve alta com baciloscopia negativa.

1) Principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

Sarampo e coqueluche na infância. Tuberculose pulmonar bacilífera há dois anos. Não toma qualquer medicação de rotina.

2) Que informações da HPP são importantes?

História social e familiar

Familiares: pais vivos e saudáveis; três irmãos menores saudáveis. Por ocasião do diagnóstico de tuberculose, todos compareceram ao Centro de Saúde para fazer controle de comunicantes, não tendo sido encontrada doença tuberculosa em atividade em qualquer um deles. Mora com os pais e irmãos. Pai trabalha como jardineiro e mãe faz biscate como lavadeira.

Condições de habitação: mora em casa de alvenaria com 4 cômodos (sala, 2 quartos, banheiro e cozinha). Geladeira e televisão.

Renda familiar: 3 salários mínimos.

3) Que dados da HF e das condições de habitação são importantes ?

Hábitos

Nega tabagismo e etilismo.

Exame físico

Ectoscopia: estado geral regular, longilíneo, orientado no tempo e no espaço, eupneico, acianótico.

Peso: 65 Kg; altura: 1,76m; temperatura axilar 37,5°C.

Cabeça e pescoço: sem alterações.

Tórax: simétricos, sem abaulamentos ou retrações. Respiração tóraco-abdominal, predominantemente abdominal.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 22ipm. Percussão sem alteração. À ausculta, o murmúrio vesicular é universalmente audível, sem roncosp, estertores ou sibilos.

Aparelho cardíaco-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos; frequência cardíaca: 84bpm; bulhas normofonéticas, sem sopros.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias.

Membros: sem edemas. Pulsos palpáveis, isócronos.

Sistema nervoso: sem alteração, reflexos normais

Sistema osteo-articular: sem alteração.

4) Com base na história clínica e no exame físico, que outras informações você considera importante obter? Ressalte os pontos importantes da história clínica e do exame físico para a formulação das principais hipóteses diagnósticas.

5) Indique os exames complementares, justificando-os.

Informações complementares

1 - Principais elementos da queixa principal, da história da doença atual, da história de comorbidade e social e familiar.

Sinais e sintomas sugerindo quadro infeccioso arrastado e comprometendo o pulmão. História anterior de tuberculose pulmonar e de abandono de tratamento.

Condições sócio-econômicas e habitacionais desfavoráveis.

Negação de tabagismo e de etilismo.

2 - Principais hipóteses diagnósticas

Tuberculose pulmonar.

Infecção respiratória por outras bactérias.

Bronquiectasias infectadas.

Micose pulmonar (pode se estabelecer em resíduos tuberculosos saneados).

3 - Exames complementares

Numa situação como a presente, o mais adequado é iniciar a investigação pela baciloscopia de escarro. Um exame simples, rápido e barato que pode definir o diagnóstico. Idealmente, deve-se pedir duas amostras de escarro, colhidas pela manhã, em jejum, por dois dias consecutivos. Pode-se, também, aproveitar a presença do doente na Unidade de Saúde para colher imediatamente a primeira amostra. (vide capítulo 3 - Diagnóstico da Tuberculose) Caso o exame do escarro seja negativo, pode-se continuar a investigação por uma radiografia do tórax. No presente caso, a primeira baciloscopia de escarro foi positiva (++) para BAAR, firmando o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Nestes casos, havendo o consentimento do paciente, é necessário solicitar o teste de hiv/aids.

6) A partir do diagnóstico de tuberculose pulmonar, em um doente que abandonou o tratamento anterior, qual a conduta adequada? Defina o esquema terapêutico apropriado e os principais pontos que devem ser abordados na entrevista inicial com o doente.

Plano de tratamento

Foi preenchida a ficha de notificação do caso e iniciado o Esquema 1 (capítulo 4 - Tratamento da Tuberculose), uma vez que, apesar de ter abandonado o tratamento ao final do terceiro mês, Sérgio havia tomado os remédios corretamente até então, não propiciando o desenvolvimento de resistência adquirida.

7) Discuta a abordagem feita pela médica ao paciente como base no diálogo abaixo. Existiria algum enfoque equivocado ou faltaria algum aspecto fundamental não tratado? (Para orientação veja informações complementares no caso 1 de tuberculose pulmonar no adulto)

Entrevista com o doente

Dra. Júlia: - Bom dia, Sérgio, precisamos conversar. Eu já estou com o resultado do seu exame.

Sérgio: - Não vai me dizer que eu estou com tuberculose de novo!

Dra. Júlia: - Está, Sérgio, mas não é de novo. Na verdade, ainda é aquela que você teve há dois anos e abandonou o tratamento antes de ficar curado.

Sérgio: - Pois é, doutora, mas não foi minha culpa. A senhora veja só. Durante três meses eu tomei os remédios direitinho, todo dia. Depois que comecei a tomar os remédios, os três exames de escarro que eu fiz deram negativos. Daí, quando fui pegar meus remédios, me disseram para voltar outro dia porque eles estavam em falta. Uns dois ou três dias depois eu voltei e continuava em falta. Sabe, doutora, eu já me sentia bem, os exames já estavam negativos, e eu já estava faltando muito no trabalho para ir ao Posto e não achar meus remédios. Resolvi, então, parar. Achei que estava curado.

Dra. Júlia: - É, Sérgio. Mas agora vamos evitar que isso aconteça de novo. A única maneira de você ficar curado é tomar os remédios direitinho até que o médico lhe dê alta. E isto leva, no mínimo, seis meses. O fato de o exame do seu escarro ter ficado negativo não significa que você já estava curado; significava apenas que você estava melhorando. A cura só é possível após os seis meses de tratamento, desde que você tome os remédios nas doses que o médico determinar. Durante seu tratamento, você virá uma vez por mês para o Posto de Saúde para ser examinado. Enquanto você tiver tosse com catarro, em cada uma das consultas, faremos exame do seu escarro para ver se você está se curando direitinho.

Um outro ponto importante que você deve saber é que a tuberculose é uma doença contagiosa; ela pode passar do doente para as pessoas que têm contato com ele. Por isso, você vai trazer seus pais e irmãos para o Posto de Saúde para serem examinados. Além disso, você vai comunicar que está doente em seu trabalho, para que as pessoas que trabalham com você também sejam examinadas.

Acompanhamento do tratamento

Durante os seis meses, Sérgio compareceu à unidade regularmente, negatizando o escarro ao final do segundo mês de tratamento. Como desde a consulta do terceiro mês Sérgio não mais tinha tosse, não foi possível realizar mais exames de escarro. Ao final do sexto mês de tratamento, Sérgio teve alta curado. O exame dos comunicantes nada revelou.

Comentários relevantes sobre o caso

O abandono do tratamento ocorre em cerca de 14% dos casos de tuberculose no Brasil. A falta temporária de medicação na unidade e a ausência de um sistema eficaz de visita domiciliar são deficiências de nosso Sistema de Saúde que colaboram para este elevado índice de abandono. Não basta que o médico explique ao doente sobre sua doença e de como será seu tratamento. É preciso também que ele demonstre interesse pelo indivíduo e que use uma linguagem acessível a cada paciente.

Notamos que Sérgio abandonou o tratamento antes da cura, não se caracterizando aqui, portanto, um exemplo de recidiva da tuberculose. O termo *recidiva* é reservado a casos de readoecimento após a alta por cura.

No Brasil, estima-se que 5% dos doentes readoecerão em até dois anos após a alta. Em virtude da alta eficácia do Esquema 1, acima de 96%, torna-se desnecessário o acompanhamento do doente após a alta. Deve-se, entretanto, orientá-lo a procurar auxílio médico em caso de reaparecimento dos sintomas sugestivos da doença.

Quando se verifica o reaparecimento de bacilos pelo exame de escarro, após o paciente haver sido curado, deve-se utilizar o esquema terapêutico padronizado para retratamento. A melhora clínica é, muitas vezes, interpretada pelo paciente como cura, induzindo-o ao abandono do tratamento. A compreensão da importância do tempo de uso dos medicamentos é fundamental para o sucesso do tratamento.

2.3 Caso 3

Identificação

Nome: Iraci Leonor Soares; **Nome da Mãe:** Maria da Anunciação Soares **Idade:** 24 anos; **Sexo:** feminino; **Cor:** parda; **Escolaridade:** Analfabeta..

Naturalidade: Queimados, RJ.

Residência: Rua Beco Quebrado, casa 3. Favela do Rato Molhado, Rio de Janeiro, RJ.

Estado civil: casada.

Atividade profissional principal: do lar.

Queixa principal

Sangramento.

História da doença atual

Início do quadro há 1 mês, com tosse seca persistente, hiporexia, perda ponderal de 3 kg, febrícula vespertino-noturna, dispnéia aos grandes esforços e leve adinamia.

Automedicou-se com chás caseiros recomendados pela cunhada que mora com ela.

Nos últimos sete dias, a tosse teve as suas características modificadas, passando a produtiva com expectoração amarelo-clara e raias de sangue. Ontem, por haver apresentado quadro de hemoptise de aproximadamente 50 ml, procurou hospital de emergência, onde passou a noite, sendo transferida para este Serviço para esclarecimento diagnóstico.

Associa-se à sintomatologia geral prurido vaginal há 2 meses, com secreção esbranquiçada.

1) Principais dados da identificação da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

Doenças comuns da infância e alergia a iodo. Teve dois abortamentos: um espontâneo (há 2 anos) e outro provocado (há 4 meses). Infecções urinárias repetidas.

História social e familiar

Familiares: mora com o marido, três filhos menores, dois irmãos, uma cunhada com dois filhos menores.

Condições de habitação: barraco de madeira, um único cômodo e banheiro anexo; sem instalações hidráulicas ou sanitárias. Uma porta e uma janela.

Renda familiar: 1,5 salários mínimos.

Hábitos

Etilismo moderado. Fumante desde os 14 anos (10 maços/ano). Nega uso de drogas ilícitas.

2) *Que informações da HPP, da história familiar e dos hábitos são importantes ?*

Exame físico

Ectoscopia: estado geral regular, emagrecida, orientado no tempo e no espaço, febril, eupneica, acianótica.

Peso: 41 Kg; altura: 1,62 m; temperatura axilar 37,5°C.

Cabeça e pescoço: dentes em mau estado de conservação.

Tórax: simétricos, sem abaulamentos ou retrações. Respiração tóraco-abdominal, predominantemente abdominal.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 22ipm. Percussão sem alteração. À ausculta, o murmúrio vesicular é universalmente audível, estertores na metade superior do hemitórax esquerdo, sem roncos, ou sibilos.

Aparelho cardíaco-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos; frequência cardíaca: 90 bpm; bulhas normofonéticas, sem sopros.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação, fígado palpável no rebordo costal, sem visceromegalias.

Membros: emagrecidos, sem edemas. Pulsos palpáveis, isócronos.

Sistema nervoso: sem alteração, reflexos normais

Sistema osteo-articular: sem alteração.

3) *Com base nos dados acima, quais as principais hipóteses diagnósticas? Ressalte os pontos importantes para a formulação das principais hipóteses diagnósticas e indique qual ou quais exame(s) complementar(es) você acha necessário(s) para confirmar o diagnóstico.*

Informações complementares

1) **Principais elementos da queixa principal, da história da doença atual e da história patológica pregressa.**

As informações da anamnese sugerem uma doença infecciosa, sub-aguda, que compromete o estado geral e o pulmão.

Sangramento respiratório.

Dados sugestivos de falta de higiene pessoal (dentes em mau estado de conservação e infecções urinárias de repetição).

Etilismo e tabagismo.

2) **Elementos sociais, história familiar e dados sobre as condições de habitação relevantes.**

Péssimas condições sócio-econômicas e educacionais.

Mora num barraco pequeno, de um único cômodo, sem condições sanitárias e sem ventilação, com outras nove pessoas.

Durante a hospitalização

À admissão, foram solicitados exames laboratoriais de rotina, baciloscopia de escarro (2), Elisa Anti-HIV e avaliação ginecológica.

O aspecto radiológico torácico foi considerado compatível com tuberculose pulmonar (lesão cavitária na região infraclavicular esquerda, de contorno irregular, e infiltrado retículo nodular), pelo médico que admitiu a paciente, sendo instituída a medicação antituberculose (Esquema I) (ver capítulo 4 - Tratamento da Tuberculose) antes mesmo da realização dos demais exames.

A confirmação laboratorial desse diagnóstico ocorreu com a segunda baciloscopia de escarro que foi positiva. Os demais exames laboratoriais foram considerados normais, incluindo a testagem do HIV (não reativa). A avaliação ginecológica revelou candidíase vaginal.

Durante a internação hospitalar, não ocorreram novos episódios hemorrágicos, tendo recebido alta hospitalar no 21º dia. Foi orientada a procurar o Posto de Saúde mais próximo de sua casa onde continuaria o tratamento da tuberculose. Foi-lhe dito também que deveria levar seus filhos, seu marido e demais moradores em sua casa para exame na Unidade de Saúde.

4) A partir da alta hospitalar, qual seria a conduta mais adequada para o caso? A doente mora numa favela e, em sua casa, moram seu marido, seus 3 filhos, seus 2 irmãos (um com 5 anos), sua cunhada e 2 sobrinhos. Que informações você considera importante transmitir à paciente?

Acompanhamento do tratamento

Em regime ambulatorial, a paciente compareceu à consulta de controle após o 1º mês de tratamento, com ganho ponderal de 3 kg, em relação ao dia da internação, mantendo-se sem expectoração hemorrágica, afebril e eupneica. Não compareceu à consulta na data aprazada para o controle de 2º mês, nem respondeu à convocação feita por aerograma (não dispõe de telefone).

No 10º dia após a convocação, recebeu a visita domiciliar da assistente social do programa. A alegação da paciente para o não comparecimento, é de que os sintomas haviam desaparecido e ela sentia-se bem. Foi resgatada para o PCT, tendo sido reorientada, participando de uma reunião de grupo com a equipe multidisciplinar, onde se discutiu a necessidade do tratamento regular para a obtenção da cura.

5) Estamos diante de um possível abandono de tratamento. Além disso, os contatos ainda não foram examinados na Unidade de Saúde. Qual a conduta indicada nesse caso?

6) Como seriam examinados os contatos do paciente?

Controle de contatos

No dia seguinte trouxe os demais moradores em sua casa. Considera-se *comunicante* qualquer pessoa que conviva com o caso-índice (o doente descoberto) no lar ou em outro ambiente, preferencialmente fechado, por período longo, diariamente.

O exame dos comunicantes deve incluir, inicialmente, a pesquisa da existência de sinais e sintomas que indiquem a presença de infecção.

Os menores de 5 anos, com sinais e sintomas, devem, sempre que possível, serem submetidos a uma radiografia do tórax (ver patogenia). As crianças não vacinadas com vacina BCG intradérmica devem fazer a prova tuberculínica (PPD). Os reatores fortes (vide Capítulo 5 - tópico 1 - Quimioprofilaxia), assintomáticos, com RX normal, devem ser submetidos à quimioprofilaxia. Os não reatores devem ser novamente testados com PPD após 2 meses. Se, no segundo teste, forem novamente não reatores, serão então vacinados com a vacina BCG intradérmica e, se forem reatores fortes, fica caracterizada a viragem tuberculínica e está indicada a quimioprofilaxia. As crianças já vacinadas com BCG intradérmico, com RX normal e assintomáticas, deverão fazer teste tuberculínico; se reatores fortes (superior a 15 mm), está indicada a quimioprofilaxia. Caso contrário, só deverão ser trazidas à unidade de saúde (US) caso venham a apresentar qualquer alteração clínica. As crianças sintomáticas e/ou com alteração radiológica devem ser tratadas caso o diagnóstico de tuberculose seja firmado. As sintomáticas, cujo exame não sugira tuberculose em atividade, deverão ser reavaliadas, se necessário.

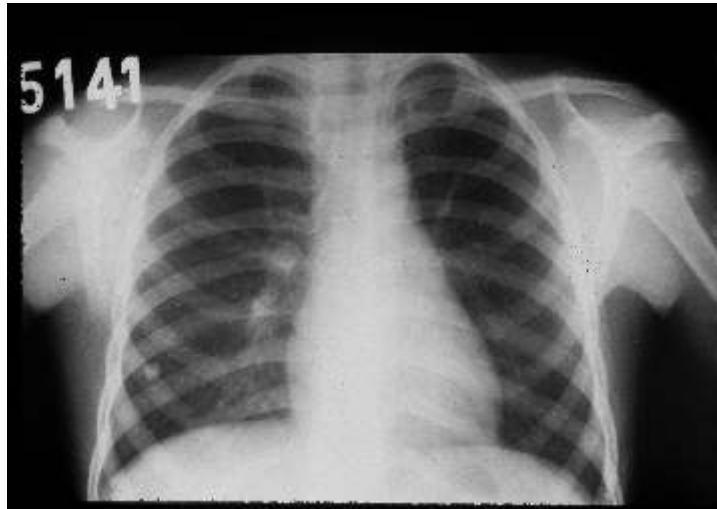
Os maiores de 5 anos devem ser examinados clinicamente e, quando necessário, fazer exames complementares. No caso de sintomáticos respiratórios, deve-se fazer a baciloscopia de escarro. Caso seu resultado seja repetidamente negativo, deve-se realizar o RX do tórax. Os assintomáticos devem ser orientados e acompanhados pela US.

Dentre os comunicantes foram descobertas três crianças com alterações, cujos principais aspectos clínicos e condutas tomadas são apresentados a seguir.

Contato nº 1:

José de Souza Cordeiro, 5 anos, irmão da paciente Iraci. Sem queixas gerais ou respiratórias. Exame físico sem alterações. PPD: 11 mm.

Radiografia do tórax: nódulo calcificado no terço médio do pulmão direito.

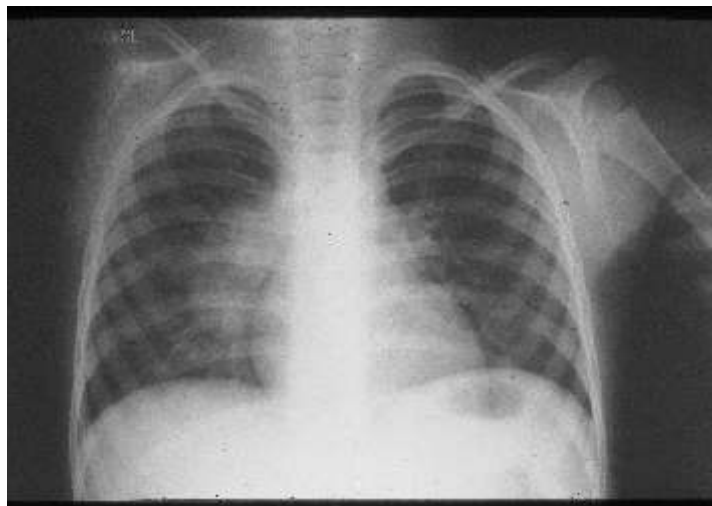


Contato nº 2:

Roberta Soares. 5 anos, sobrinha de Iraci. Há 30 dias, foi observado gânglio na região mentoniana e discreta queda do estado geral. Evoluiu com perda ponderal de 1 kg. Foi notado o aparecimento de outro gânglio na região submandibular.

Exame físico: regular estado geral, sem alterações significativas ao exame clínico, exceto pela presença de adenomegalia cervical, submandibular e submentoniana. Todos os gânglios apresentavam consistência aumentada, eram indolores e não aderidos aos planos profundos. Ausência de fístulas. **PPD:** 25 mm, criança não vacinada com BCG intradérmica.

Radiografia do tórax: adenomegalia hilar direita.



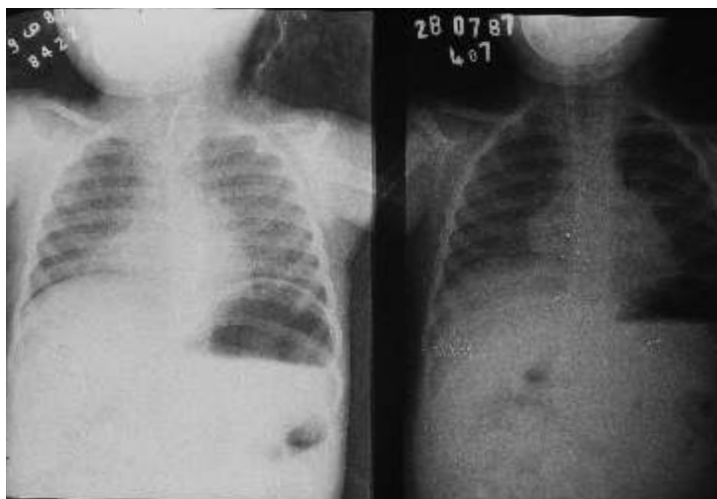
Contato nº 3:

Mateus Soares, 3 anos, filho de Iraci. Início do quadro há 15 dias, com febre alta diária, tosse produtiva, sudorese noturna, astenia e anorexia. Estava sendo medicado com antitérmico, xarope e penicilina.

Exame físico: criança prostrada, desidratada, febril, dispnéica e irritadiça.

Orofaringe sem alterações. Murmúrio vesicular rude, universalmente audível; presença de roncos e estertores crepitantes na base pulmonar direita. Taquicardia. Pressão arterial: 100/60 mmHg. Restante do exame sem alterações. PPD: 10mm.

Radiografia do tórax: adenomegalia paratraqueal direita, atelectasia de lobo médio, infiltrado hilar esquerdo.



7) Diante dos resultados clínicos e dos exames complementares, indique a conduta para cada um dos contatos examinados.

Condutas

Contato número 1 - tendo em vista que se trata de comunicante não vacinado com BCG, jovem, infectado, sem evidência de doença pulmonar ativa, porém com calcificação radiológica, sem história de tratamento prévio para tuberculose (ver capítulo 5 - tópico - Quimioprofilaxia secundária) foi recomendada quimioprofilaxia com isoniazida durante 6 meses, com acompanhamento mensal.

Contato número 2 - Como outras causas de adenomegalia são improváveis e tendo em vista que se trata de criança com história de contágio com paciente bacilífero, reatora forte ao PPD, sem que tenha sido vacinada com BCG, foi instituído o tratamento com o Esquema I. A confirmação diagnóstica foi feita por meio de exame histopatológico de biópsia ganglionar.

Contato número 3 - O paciente foi submetido a lavado gástrico, tendo sido solicitado a baciloscopia direta e a cultura. Resultou negativo à baciloscopia. Foi instituído o Esquema I. Posteriormente, a cultura para *M. tuberculosis* foi positiva.

Comentários relevantes sobre o caso e evolução

A paciente, apesar de sintomatologia diversificada por mais de 30 dias, só buscou ajuda de profissional de saúde motivada pelo sangramento respiratório de vulto. As más condições sociais, educacionais, econômicas e de moradia, às vezes aliadas à experiências negativas prévias com o Sistema de Saúde, são responsáveis pelo retardo em busca de auxílio médico.

Apesar de orientada a encaminhar seus comunicantes à Unidade de Saúde para serem examinados, a paciente não o fez. É muito importante assegurar o exame dos comunicantes, principalmente se o caso é bacilífero, pois é nesse grupo que há maior chance de encontrar doentes tuberculosos.

Ao completar o 2º mês de tratamento, em virtude de ausência de sintomas de atividade da doença, a paciente ignorou as recomendações inicialmente recebidas e mesmo a convocação feita pelo PCT. O abandono é um importante obstáculo ao pleno sucesso do Programa de Controle da Tuberculose. Diversos são os fatores envolvidos na decisão de abandonar o tratamento; parte deles estão ligados

ao doente (fatores sociais, educacionais, econômicos e pessoais), parte está ligado ao sistema de saúde (organização, dedicação e interesse) e parte aos remédios (intolerância medicamentosa, medo de efeitos indesejáveis, etc). A visita domiciliar e a abordagem feita pela equipe multidisciplinar foram determinantes para o sucesso do tratamento e para a identificação e para o tratamento das crianças doentes. Iraci compareceu regularmente às consultas, tendo recebido alta ao final do 6º mês, com cura comprovada.

2.4 Caso 4

Identificação

Nome: Laura Gonçalves de Souza; **Nome da Mãe:** Horonia Goncalves **Idade:** 44 anos; **Sexo:** feminino; **Cor:** parda; **Escolaridade:** semi-alfabetizada (um de estudo completo).
Naturalidade: Varginha, MG.
Residência: Travessa do Cosme, casa 2 - Fundos. Favela da Maré, Rio de Janeiro, RJ.
Estado civil: casada.
Atividade profissional principal: zeladora.

Queixa principal

Tosse, febre e emagrecimento.

História da doença atual

Queixando-se de febre persistente, baixa, diária, vespertina, acompanhada de sudorese e de tosse pouco produtiva. Refere ter tido tuberculose pulmonar há 19 anos, tendo sido tratada com o Esquema I, tendo tido alta por cura após 6 meses. Há um ano apresentou febre, astenia, tosse produtiva, e teve o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, sendo reiniciado o Esquema I. Após 4 meses de tratamento, permanencia com baciloscopia positiva sem melhora clínica. Foi prescrito o esquema de reserva (SZEET), sem se observar melhora clínica ou bacteriológica nos 4 meses seguintes. Foi encaminhada ao Centro de Referência em tuberculose em agosto de 1995 para investigação e definição de conduta terapêutica.

1) Principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

Sarampo e coqueluche na infância. Tuberculose pulmonar bacilífera há 19 anos. Nova tuberculose pulmonar há 1 ano atrás, ainda não curada. Não usa medicações regulares e nega Diabetes Mellitus na família.

2) Que informações da história de co-morbidade são importantes ?

História social e familiar

Familiares: pais mortos. Mora num barraco com o marido e três filhos menores. Marido trabalha como biscateiro em feira livre.
Condições de habitação: mora em barraco com 1 cômodo e banheiro anexo. Geladeira e fogão de botijão.
Renda familiar: 1,5 salários mínimos.

3) Que dados da HF e das condições de habitação são importantes ?

Hábitos

Nega tabagismo. Etilismo regular (cachaça).

Exame físico

Ectoscopia: estado geral regular, emagrecida, orientada no tempo e no espaço, hipocorada (2+/4), hipohidratada, dispnéia leve, acianótica.

Peso: 45 Kg; altura: 1,60m; temperatura axilar 38°C.

Cabeça e pescoço: dentes em mau estado de conservação. Hálito alcoólico.

Tórax: simétricos, sem abaulamentos ou retrações. Respiração tóraco-abdominal, predominantemente abdominal.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 30 ipm. Percussão sem alteração. À ausculta, o murmúrio vesicular é universalmente audível, estertores difusos na metade superior do hemitórax direito, sem roncocalos ou sibilos.

Aparelho cardíaco-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos; frequência cardíaca: 88bpm; bulhas normofonéticas, sem sopros.

Abdome: escavado, flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias.

Membros: sem edemas. Pulsos palpáveis, isócronos.

Sistema nervoso: sem alteração, reflexos normais.

Sistema osteo-articular: sem alteração.

4) Com base na história clínica e no exame físico acima, o que deve estar ocorrendo? Que possíveis fatores podem estar colaborando para a evolução indesejada do caso?

Informações complementares

1) Principais elementos da queixa principal, da história da doença atual e da história patológica pregressa.

As informações da anamnese sugerem uma doença infecciosa, arrastada, que compromete o estado geral e o pulmão. Tuberculose pulmonar comprovada bacteriologicamente que não cura com o tratamento preconizado. Etilismo.

2) Elementos sociais, história familiar e dados sobre as condições de habitação relevantes.

Péssimas condições sócio-econômicas e educacionais.

Mora num barraco pequeno, de um único cômodo, sem condições sanitárias e sem ventilação, com outras quatro pessoas.

3) Principal hipótese diagnóstica

Os dados fornecidos indicam que deve se tratar de um caso de tuberculose causada por bacilos resistentes ao tratamento padronizado. Para investigar essa hipótese, no Centro de Referência foram solicitadas cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade às drogas anti-tuberculose. Os resultados dos exames estão no quadro abaixo.

Exames complementares

Cultura e baciloscopia direta- positiva(++). A cultura permitiu identificar o *M.tuberculosis*. O teste de sensibilidade revelou resistência - INH, RMP, SM.

Teste ELISA HIV - negativo - 2 amostras.

HT - 28% 10.000 leucócitos.

Uréia - 22mg/dl; creatinina - 0,5mg/dl; glicose - 103mg/dl; TGO - 17U/L; TGP - 8U/L.

RX TÓRAX -infiltrado parenquimatoso nos lobos SD, ID e SE, com presença de cavidades nos LSD e LSE

5) Com base nos dados acima, qual seria a conduta a tomar?

Conduta adotada

Na abordagem pela equipe, instituiu-se esquema terapêutico alternativo para tuberculose multirresistente:

- Capreomicina - 1g/IM diariamente, de 2º a 6º feira, por 2 meses consecutivos. A partir do terceiro mês, reduzir a dose para 1g/IM às 2º e 6º feiras, por 10 meses;
- Clofazimine - 100mg, , diariamente por 18 meses;
- Etambutol - 1.200mg, diariamente por 18 meses;
- Ofloxacina - 600mg, diariamente por 18 meses;
- Terizidona - 750mg, diariamente por 18 meses.

Evolução

Evoluiu nos 2 primeiros meses com perda de peso. No início do terceiro mês, a cultura e a baciloscopia foram negativas. Estava sem febre, pesava 48Kg e tossia esporadicamente. Evoluiu com culturas mensais negativas, melhora radiológica, dores articulares e hiperpigmentação cutânea. Com 12 meses de tratamento, permanecia clinicamente bem, pesando 57 kg, tendo como única queixa hemoptóicos esporádicos. Teve alta após 18 meses de tratamento. Faz controles clínicos, bacteriológicos e radiológicos quadrimestrais.

Os contatos da paciente são avaliados a cada 6 meses desde o início do tratamento sem se detectar adoecimento. Registra-se que, no final do tratamento, a paciente trouxe uma irmã e o sobrinho (filho desta), que não eram contatos do caso, ambos com tuberculose multirresistente, e que morreram em 6 meses.

A paciente continua em acompanhamento ambulatorial e está clinicamente assintomática até o momento.

Comentários relevantes sobre o caso

A dúvida em questão é: trata-se de um caso de reativação relacionada ao primeiro episódio da tuberculose ocorrido há 15 anos? Ou de uma reinfeção, visto que a paciente reside em área urbana de alta prevalência de TB no Rio de Janeiro? Para esta resposta seria necessário um exame de epidemiologia molecular com RFLP que possibilita tipar a cepa. Porém, seria necessário que, no primeiro episódio de TB, a cepa tivesse sido tipada para, com a comparação, determinar se era um caso de reativação ou de infecção exógena. Entretanto, este exame não é feito na rotina dos Serviços em nosso país.

A evolução favorável da paciente, a despeito da gravidade da doença (padrão radiológico bilateral cavitário), dos fatores de risco para abandono e a má adesão foram objeto de atenção pela equipe multidisciplinar. Este esquema terapêutico alternativo, utilizado em pacientes portadores de bacilos multirresistentes, foi objeto de estudo nacional para avaliação de sua efetividade na TBMR (ver capítulo 4 - Tratamento). Os resultados mostraram toxicidade baixa e poder bactericida alto, com rendimento semelhante aos de estudos internacionais já publicados. Este fato suscitou uma proposta do CRPHF ao PNCT de criação de um sistema de Vigilância Nacional da Multirresistência, com os seguintes objetivos:

- disponibilizar tratamento para todo o caso identificado de TBMR;
- estimar a magnitude deste forma de doença no país;
- possibilitar controle rigoroso do uso destas drogas mediante preenchimento de uma ficha de notificação própria que deveria ser enviada ao CRPHF;
- definir intervenções necessárias para redução do número de casos.

2.5 Caso 5

Identificação

Nome: Edson Tavares Sarmento; **Nome da Mãe:** Coralina Tavares Sarmento **Idade:** 37 anos;
Sexo: masculino; **Cor:** preta; **Escolaridade:** Ensino fundamental(quatro anos de estudos completo).
Naturalidade: Feira de Santana, BA.
Residência: Ladeira do Axé, casa 1. Favela do Buraco Quente, Salvador, BA.
Estado civil: casado.
Atividade profissional principal: porteiro.

Queixa principal

Escarro com sangue.

História da doença atual

Há cerca de 3 meses vem escarrando sangue vivo, em pequena quantidade. Há uma semana apresenta febre, exacerbação da tosse, expectoração amarela e episódios de hemoptise volumosa.

1) Principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

Sarampo, catapora e caxumba na infância. Apendicectomia aos 21 anos. Há quatro anos teve diagnóstico de tuberculose pulmonar e tratou-se corretamente com Esquema 1. Nega diabetes, infecção por hiv/aids e não uso nenhuma medicação regularmente.

2) Que informações da co-morbidade são importantes ?

História social e familiar

Familiares: quatro filhos saudáveis, mãe e esposa vivas e saudáveis, pai falecido “de muita idade”. Mora com mulher e filhos.

Condições de habitação: mora em casa de alvenaria com 4 cômodos (sala, 2 quartos, banheiro e cozinha). Geladeira e televisão.

Renda familiar: 3 salários mínimos.

3) Que dados da HF e das condições de habitação são importantes ?

Hábitos

Fumante desde os 15 anos de idade de dois cigarros de palha por dia. Etilista ocasional de uma dose de cachaça aos domingos. Trabalhou na lavoura e, de 11 anos para cá, vem trabalhando como porteiro em edifícios residenciais.

Exame físico

Ectoscopia: emagrecido, hidratado, mucosas hipocoradas (++/4), acianótico, anictérico, febril (37,8°C).

Peso: 65 Kg; altura: 1,76m; temperatura axilar 37,5°C.

Cabeça e pescoço: dentes em mau estado de conservação. Sem linfonodos palpáveis.

Tórax: simétricos, sem abaulamentos ou retrações. Respiração tóraco-abdominal, predominantemente abdominal.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 22ipm. Percussão sem alteração. À ausculta, o murmúrio vesicular é universalmente audível, sem roncosp, estertores ou sibilos.

Aparelho cardíaco-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, com 3 a 4 extra-sístoles por minuto, bulhas normofonéticas, discreto sopro sistólico (+/4) pancardiaco. Frequência cardíaca:110bpm; Pressão arterial: 100x 80mmHg.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias.

Membros: sem edemas. Pulsos palpáveis, isócronos.

Sistema nervoso: sem alteração, reflexos normais

Sistema osteo-articular: sem alteração.

4) Com base na história clínica e no exame físico acima, que outras informações você considera importante obter? Ressalte os pontos importantes da história clínica e do exame físico para a formulação das principais hipóteses diagnósticas e indique os exames complementares que acredita mais úteis para esclarecer o diagnóstico.

Informações complementares

Discussão Diagnóstica

Diante deste paciente, com história prévia de tuberculose pulmonar, apresentando hemoptise e com o quadro clínico relatado, é provável a existência de processo infeccioso e comprometimento importante do pulmão esquerdo.

Inicialmente, foram solicitados: hemograma, VHS, baciloscopia de escarro, cultura para BK e radiografia do tórax.

Resultados dos Exames Complementares Solicitados

Hemograma - hemácias = 3.500.000; hemoglobina = 11 g%; hematócrito = 32%; leucócitos = 16.300 (0 - 0 - 0 - 0 - 27 - 60 - 7 - 6); VHS: 27mm na 1ª hora;

Baciloscopia de escarro: negativa.

Radiografia do tórax: imagens fibronodulares dispersas pelo pulmão direito que se hernia para a esquerda. Pulmão esquerdo destruído. Lobo superior direito destruído, lobo inferior direito e médio com imagens nodulares múltiplas. Desvio do mediastino e da traquéia para a esquerda.

5) Interprete os principais achados dos exames complementares.

Interpretação dos exames e conduta

O hemograma sugere processo infeccioso, possivelmente bacteriano, e anemia. O VHS aumentado mostra atividade do processo. Diante do resultado negativo da baciloscopia de escarro, o médico pediu mais duas baciloscopias e culturas para BK. As baciloscopias foram negativas e os resultados das culturas só seriam conhecidos em pouco mais de um mês. A história clínica, o aspecto radiológico e a negatividade do exame bacteriológico sugerem tratar-se de seqüela de tuberculose pulmonar associada a quadro infeccioso respiratório. A cura da tuberculose não significa, necessariamente, que o paciente retorne a uma condição de plena saúde pulmonar.

Dependendo da extensão das lesões pulmonares, várias seqüelas podem restar, resultantes da destruição do parênquima pulmonar e da arquitetura brônquica. As seqüelas mais importante, clinicamente, são:

- distúrbio ventilatório obstrutivo e/ou restritivo;
- infecções respiratórias de repetição por distúrbio do mecanismo de "limpeza" mucociliar e formação de bronquiectasias;
- sangramento (hemoptise) por varizes nas paredes das cavidades e/ou das bronquiectasias, algumas vezes desencadeadas por colorização fúngica ("bola fúngica").

Edson foi, então, encaminhado a um hospital de referência, onde havia recursos para melhor investigar a etiologia do seu quadro e para seu tratamento.

6) Qual a conduta mais adequada para avaliar o caso? Justifique os exames que acha necessário e adiante o resultado que imagina encontrar.

Conduta no Hospital de Referência

No hospital, a imunodifusão para fungos foi negativa. A cintilografia pulmonar revelou distribuição homogênea de radio traçado nos 2/3 inferiores do pulmão direito, observando-se ainda hipoperfusão em projeção do segmento lateral do lobo médio. O pulmão esquerdo estava praticamente sem perfusão. A espirografia mostrou distúrbio ventilatório de padrão misto que, associado aos achados da broncoscopia e broncografia, permitiu a indicação cirúrgica para profilaxia de hemoptise maciça, eventualmente fatal. O paciente foi submetido a excisão cirúrgica do pulmão esquerdo. O estudo anatomopatológico da peça cirúrgica revelou bronquiectasias, enfisema pulmonar e pleurite fibrosa.

O paciente evoluiu bem nos pós-operatório, retornando ao trabalho no mês seguinte à cirurgia.

2.6 Caso 6

Identificação

Nome: Sérgio Gonçalves de Oliveira; **Nome da Mãe:** Antônia Pires de Oliveira **Idade:** 38 anos;
Sexo: masculino; **Cor:** pardo; **Escolaridade:** Ensino fundamental(4 anos de estudos completos).
Naturalidade: Rio de Janeiro, RJ.
Residência: Rua Açum Preto, casa 11. Favela Dona Marta, Rio de Janeiro, RJ.
Estado civil: solteiro.
Atividade profissional principal: aposentado (ex-mecânico de automóveis).

Queixa principal

Muita falta de ar

História da doença atual

O paciente informa recrudescimento de sua dispnéia crônica, após estado gripal, há 4 dias. Quadro iniciado com coriza aquosa, tosse pouco produtiva, com secreção amarelo-clara e febre elevada (em torno de 39° C). A dispnéia exacerbou-se, surgindo de forma intensa mesmo aos mínimos esforços ou até mesmo em repouso. A oxigenoterapia utilizada nas 24 horas do dia não reduziu o desconforto. Solicitou ajuda de vizinhos para o transporte até este Serviço.

1) Principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

VCI, amigdalectomia aos 5 anos (por infecções recorrentes) e hepatite A aos 11 anos. Tuberculose pulmonar aos 30 anos, com abandono de tratamento (Esquema I) no 3º mês. Tornou a buscar auxílio médico 9 meses após o abandono, por apresentar sangrento respiratório de pequeno volume, sendo reinstituído o esquema anterior e solicitada cultura para BK e teste de resistência (TR). O resultado do TR foi de sensibilidade à Pirazinamida e de resistência às duas drogas restantes do esquema. Foi modificado o esquema terapêutico, instituindo-se o Esquema 2 (Estreptomina, Etambutol, Etionamida e a Pirazinamida). Apesar de orientado quanto aos riscos da irregularidade na tomada dos medicamentos, o paciente faltou a uma das consultas de controle (4º mês), tendo sido convocado por aerograma. Recebeu alta por cura comprovada ao final do 13º mês de tratamento. Após a alta, o paciente foi controlado trimestralmente, permanecendo com baciloscopia negativa ao final de 1 ano.

14 meses após a alta: pneumonia lobar superior direita (sítio do processo específico anterior). Tratado com Amoxicilina.

24 meses após a alta: hemoptóicos que evoluíram para hemoptise em 3 dias. Internação hospitalar para tratamento. As baciloscopias e a cultura para BK foram negativas. A broncoscopia revelou que o sangramento vinha do brônquio lobar superior direito; o estudo radiológico mostrou haver uma massa no interior da lesão cavitária cicatricial no LSD, compatível com “bola fúngica”. A sorologia para *Aspergillus fumigatus* confirmou a hipótese clínico-radiológica.

27 meses após a alta: pneumonectomia direita com desenvolvimento de fístula brônquica e conseqüente empiema em cavidade pleural. Submetido à drenagem pleural tubular aberta e posteriormente à Eloesser.

Atualmente, 5 anos após a alta do tratamento específico, o paciente acha-se inscrito no Programa de Oxigenioterapia Domiciliar Prolongado (PODP) do hospital, tendo sido instalado concentrador de oxigênio em sua residência, o que reduziu significativamente o número e o tempo de permanência das internações. Entretanto, estas internações continuam a ocorrer a cada descompensação clínica apresentada, motivada por exemplo, por estados gripais.

O paciente desenvolveu grave incapacidade funcional, tendo recebido aposentadoria precoce e necessitando do suporte permanente de familiares.

2) Que informações da HPP são importantes? Com base na história clínica acima, resalte os pontos importantes para a formulação das principais hipóteses diagnósticas. Qual seria a conduta indicada para o caso?

Comentários

Não obstante ter havido cura comprovada da infecção tuberculosa, as lesões cicatriciais remanescentes acarretaram prejuízos irreversíveis à saúde do paciente e a sua qualidade de vida. Acresce-se um custo altíssimo, seja pela perda de sua capacidade laborativa, pela socialização definitivamente marginalizada, pela necessidade da presença constante de familiares e pelo apoio médico necessário permanentemente (profissionais de saúde, medicamentos, exames laboratoriais e radiológicos, estrutura hospitalar e oxigenioterapia permanente).

2.7 Caso7

Identificação

Nome: José Heitor Silvestre; **Nome da Mãe:** Maria Silvério Heitor **Idade:** 46 anos; **Sexo:** masculino; **Cor:** branco; **Escolaridade:** analfabeto.
Naturalidade: Catanduva, SP.
Residência: Rua da Escuridão, casa 5 - Fundos. Favela do Retirante, São Paulo, SP.
Estado civil: casado.
Atividade profissional principal: servente de pedreiro.

Queixa principal

Tosse e escarro com sangue.

História da doença atual

Início do quadro há 4 meses, com tosse seca persistente e inapetência, sem febre ou outros sintomas. Fez uso de xaropes por conta própria, sem melhora. Há 3 meses, a tosse tornou-se produtiva, com expectoração amarelada, ocasionalmente com sangue vivo; surgiram adinamia, astenia e sensação de febre. Evoluiu com aumento da prostração e da frequência e volume dos sangramentos. Refere emagrecimento de aproximadamente 3 kg nos últimos 2 meses. Nega outros sintomas respiratórios ou relacionados com outros aparelhos ou órgãos.

1) Principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

Sarampo, catapora e caxumba. Nega pneumopatias anteriores. Nega diabetes, hipertensão arterial, epilepsia. Nega cirurgias ou hospitalização anteriores.

2) Que informações da HPP são importantes ?

História social e familiar

Familiares: Pais falecidos há mais de 10 anos: o pai por tuberculose pulmonar e a mãe, por doença do coração. Não sabe informar sobre a saúde dos irmãos. Esposa com boa saúde. Seis filhos sadios. Perdeu 1 filho com 3 anos de idade, há 7 anos, cuja causa mortis, foi meningite tuberculosa.

Condições de habitação: Mora em barraco de 3 cômodos, na favela, sem água e sem instalações sanitárias. Sempre trabalhou como auxiliar de pedreiro. A esposa trabalha em firma de limpeza, como servente.

Renda familiar: 2,5 salários mínimos.

Hábitos

Tabagista de 20 a 30 cigarros por dia, desde os 15 anos de idade. Etilista moderado .

Exame físico

Ectoscopia: regular estado geral, emagrecido, lúcido, orientado no tempo e espaço, cooperativo ao exame, tossindo muito. Hidratado, mucosas hipocoradas (++/4), anictérico, acianótico, febril.

Peso: 61 Kg; altura: 1,70m; temperatura axilar 37,8°C.

Cabeça e pescoço: dentes em mau estado de conservação. Ausência de linfonodos palpáveis.

Tórax: simétrico, sem abaulamentos ou tumefações, expansibilidade torácica discretamente diminuída à direita.

Aparelho respiratório: eupneico , frequência respiratória: 20ipm. Murmúrio vesicular universalmente audível com estertores mais audíveis na metade superior do pulmão esquerdo.

Aparelho cardíaco-vascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, 90bpm, bulhas normorrítmicas e normofonéticas. Pressão arterial: 140 x 85mmHg.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda. Fígado palpável no rebordo costal direito, sem alterações de consistência, indolor. Traube livre. Peristalse mantida.

Membros: pulsos palpáveis e isócrinos. Baqueteamento digital incipiente.

Sistema nervoso: sem alteração.

Sistema osteo-articular: sem alteração.

3) *Com base na história clínica e no exame físico acima, que outras informações você considera importante obter? Ressalte os pontos importantes da história clínica e do exame físico para a formulação das principais hipóteses diagnósticas.*

Informações Complementares

Hipóteses diagnósticas

Diante dos dados acima, algumas hipóteses devem ser consideradas:

- Câncer de pulmão - José Heitor é fumante há 31 anos; apresenta um quadro respiratório que iniciou com tosse tipicamente irritativa e que evoluiu à produtiva com sangramento; emagreceu cerca de 3 kg em dois meses com queda do estado geral.
- Tuberculose pulmonar - o quadro respiratório citado na hipótese anterior; os dados de tuberculose na família; queda do estado geral; febre baixa persistente.

Infecção respiratória inespecífica - a evolução do quadro respiratório é compatível com infecção bacteriana inespecífica sobre um portador de bronquite crônica tabágica.

4) *Frente à essa situação clínica, como você procederia a investigação para confirmar o diagnóstico? Procure priorizar e justificar cada um dos procedimentos que sugerir.*

Exames complementares

Na investigação das hipóteses, Dr. Paulo, o médico que acompanhou o caso, pediu baciloscopia de escarro (pesquisa de BAAR) em três amostras diárias e sucessivas, telerradiografia do tórax e teste tuberculínico. Os resultados dos exames complementares foram:

- Baciloscopias de escarro: negativas para BAAR.
- Rx do tórax: o infiltrado nas metades superiores de ambos os pulmões. Cavidades na região infraclavicular esquerda e no terço médio do pulmão direito.



- Teste tuberculínico: reator forte (12 mm).

5) *Com base nos dados clínicos e nos resultados dos exames complementares, qual ou quais as hipóteses diagnósticas mais prováveis? Qual a melhor conduta a seguir?*

Evolução no primeiro mês

Dr. Paulo optou pelo diagnóstico de probabilidade de tuberculose pulmonar e instituiu o Esquema I (**ver capítulo 4 - Tratamento**), a partir dos dados da história, dos exames clínico e complementares, da evolução arrastada sugestiva de doença crônica, da lesão cavitária no pulmão, da febre e do PPD reator forte, apesar dos exames de escarro negativos.

José Heitor foi orientado quanto ao tratamento, recebeu medicação para 30 dias com recomendação para retornar à unidade findo este período. Foi também orientado quanto à necessidade de exames dos comunicantes.

O paciente retornou, na data marcada, relatando não ter obtido nenhuma melhora. Em novo exame de escarro o resultado foi negativo para BAAR. Dr. Paulo informou ao paciente ser ainda cedo para evidenciar melhora dos sintomas, prescrevendo medicamentos para mais 30 dias.

6) O que você acha da decisão do Dr Paulo? Há dados suficientes para apoiar sua decisão diagnóstica e sua conduta? As outras possibilidades diagnósticas foram adequadamente investigadas?

Evolução

Duas semanas depois, José Heitor retorna, relatando hemoptise. Foi examinado, sendo constatada piora do quadro clínico e radiológico. Foi então informado da necessidade de submeter-se a outros exames que não eram feitos na Unidade, sendo encaminhado com relatório adequado a serviço médico com maiores recursos propedêuticos.

Nesta unidade, José informou ao médico, Dr. Breno, que durante os 45 dias de tratamento da tuberculose havia piorado da dispnéia, sentia-se mais fraco, o apetite havia desaparecido, emagrecera ainda mais e, o que mais preocupava, havia apresentado cinco episódios de hemoptise, perdendo cerca de 1 copo de sangue em cada um. No exame físico, além do emagrecimento acentuado e da palidez das mucosas (+++/4), dr. Breno observou abolição do murmúrio vesicular no terço superior do pulmão direito. Fez, então, novo Raio X de tórax que revelou aumento da imagem no terço superior do pulmão direito e possíveis linfonodomegalias hilares. De acordo com os dados da história clínica, da evolução do quadro e da radiologia, a hipótese diagnóstica do dr. Breno foi carcinoma broncogênico.

7) Quais os fundamentos da decisão do dr Breno? Quais outras possibilidades diagnósticas deveriam ser consideradas e investigadas? Como você iniciaria a investigação etiológica?

Pontos importantes para a formulação das principais hipóteses diagnósticas.

Os dados considerados como indicativos deste diagnóstico foram:

- idade de José Heitor, tabagismo de 31 anos, emagrecimento acentuado denotando doença agressiva, evolução progressivamente desfavorável, sangramentos respiratórios repetidos;
- a presença de febre não afasta a possibilidade do carcinoma, visto que a obstrução brônquica, que certamente estava ocorrendo no caso, é acontecimento freqüente nos carcinomas broncogênicos centrais e propiciam infecção bacteriana, que pode levar à necrose e à cavitação do tumor. Estas infecções são, comumente, o motivo que leva o paciente a procurar o médico;
- o diagnóstico de tuberculose pulmonar feito anteriormente, apesar da ausência de confirmação bacteriológica na presença de grande lesão cavitária - o que é raro - torna-se pouco provável. A ausência de resposta terapêutica reforça este ponto;
- a apresentação radiográfica da lesão é comum em carcinomas abscedidos. Além disso, a evolução radiológica, com posterior surgimento de imagem sugestiva de adenomegalia hilar também é compatível com o diagnóstico de câncer.

Outras hipóteses as considerar

Apesar de a hipótese de neoplasia ser a mais provável, outras devem ser consideradas: micoses (especialmente paracoccidomicose) e abscesso pulmonar, principalmente, são doenças que podem apresentar-se como no caso de José Heitor. O exame citológico de escarro pedido pelo dr. Breno possibilitou o diagnóstico de carcinoma broncogênico abscedido. Foram realizados, então, os exames complementares necessários para o estagiamento clínico do câncer de José, que revelaram a inoperabilidade do caso. Diante da mudança de diagnóstico, os novos dados foram encaminhados à unidade onde ele iniciou o tratamento da tuberculose para alteração da ficha de notificação.

Comentários finais

Apesar de a história clínica de José Heitor ser compatível com infecção respiratória bacteriana de curso arrastado, de a radiologia evidenciar uma imagem escavada no terço superior do pulmão, de o doente ser reator forte ao teste tuberculínico e de ter apresentado quadros repetidos de sangramento respiratório, outras doenças também devem ser consideradas como hipóteses diagnósticas, mesmo em regiões onde a prevalência de tuberculose é alta. Tais hipóteses devem ser consideradas principalmente quando a pesquisa de BAAR no escarro é negativa em doentes com lesão cavitária, fumantes de longa data, com emagrecimento acentuado e que não apresentam qualquer melhora após um mês de quimioterapia antituberculose.

A ocorrência de lesão cavitária no pulmão e de hemoptises não são apanágios exclusivos da tuberculose. Estas alterações também são comuns, por exemplo em abscessos pulmonares e neoplasias do pulmão. O fato de uma baciloscopia de escarro bem feita não evidenciar a presença de BAAR, quando o doente tem uma lesão escavada no pulmão, é sugestivo de que, provavelmente, a doença em questão não seja tuberculose.

O teste tuberculínico, quando reator forte, indica infecção tuberculose e não necessariamente doença tuberculosa.

2.8 Caso 8

Identificação

Nome: Ermelinda Siqueira; **Nome da Mãe:** Gilda Siqueira **Idade:** 39 anos; **Sexo:** feminino; **Cor:** parda; **Escolaridade:** analfabeta.

Naturalidade: Bom Jesus de Itabapoana, RJ.

Residência: Rua da Lua Cheia, casa 7 - Fundos. Favela Dona Marta, Rio de Janeiro, RJ.

Estado civil: solteira.

Atividade profissional principal: do lar.

Queixa principal

Dor no peito.

História da doença atual

Início do quadro há 3 semanas, com tosse seca, adinamia e sonolência exacerbada pelas atividades habituais do lar. Evoluiu clinicamente com febre vespertino-noturna na semana seguinte. À sintomatologia associou-se leve dispnéia, dor torácica em base direita, ventilatório-dependente e hemoptóicos. Procurou hospital de emergência, tendo sido diagnosticada pneumonia de base direita, sendo medicada com antibiótico (Amoxicilina). Apesar de a sintomatologia não haver cessado, a paciente manteve a conduta médica que lhe foi passada. Como não houvesse melhora do quadro e, sim, inclusive, piora da prostração e aumento do sangramento respiratório, procurou este Serviço ao final do 12º dia de antibioticoterapia.

1) Quais os principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados ?

História de co-morbidade

VCI. Amigdalectomia aos 5 anos. Apendicectomia aos 14 anos. Gesta I - Para I - Aborto 0. Parto normal, sem intercorrências aos 21 anos.

2) Que informações de co-morbidade são importantes ?

História social e familiar

Familiares: Pais falecidos há mais de 10 anos: o pai por tuberculose pulmonar e a mãe, por doença do estômago. Mora com o companheiro que é pedreiro. Não sabe informar sobre a saúde dos irmãos. Condições sócio-econômicas precárias.

Condições de habitação: Mora em barraco de 1 cômodo, na favela, sem água e sem instalações sanitárias. Às vezes faz biscates como faxineira.

Renda familiar: 1,5 salários mínimos.

Hábitos

Tabagista desde os 11 anos - 23 maços/ano. Etilismo.

Exame físico

Aspecto Geral: Mau aspecto geral, emagrecida, orientada no tempo e no espaço, desidratada (++/4), mucosas hipocoradas (+++/4), anictérica e acianótica

Peso: 38 Kg. **Altura:** 1,55 m. **Temperatura axilar:** 37,5°C.

Cabeça e pescoço: sem anormalidades, gânglios cervicais impalpáveis.

Tórax: simétrico, dificuldade para respirar, ofegante.

Aparelho Respiratório: frequência respiratória 28 ipm. Frêmito tóraco-vocal e murmúrio vesicular diminuídos universalmente, porém mais significativamente na metade inferior do hemitórax direito.

Aparelho cardio-vascular: frequência cardíaca 96bpm. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros. Pressão arterial: 100 x 60 mmHg.

Abdome: escavado, indolor à palpação superficial e profunda. Ausência de visceromegalias.

Membros: sem alterações.

Sistema nervoso: sem alteração.

3) *Com base na história clínica e no exame físico acima, que outras informações você considera importante obter? Ressalte os pontos importantes para a formulação das principais hipóteses diagnósticas e indique qual ou quais exame(s) complementar(es) você acha necessário(s) para confirmar o diagnóstico. Qual seria a conduta indicada para o caso?*

Informações complementares

Pontos principais

Doença infecciosa arrastada e progressiva comprometendo o pulmão.

Sangramento respiratório.

Ausência de resposta à antibioticoterapia.

Evolução hospitalar

Imediatamente após a admissão hospitalar, a paciente apresentou hemoptise volumosa, sendo encaminhada à sala de endoscopia respiratória. Foi submetida à broncoscopia, com lavagens com soro gelado. O local do sangramento foi identificado no brônquio segmentar lateral do lobo inferior direito. Apesar das sucessivas manobras de lavagem/broncoaspiração, o procedimento não obteve êxito, vindo a paciente a falecer por hemorragia incontrolável.

O diagnóstico

O diagnóstico de tuberculose pulmonar foi estabelecido com a cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, em material obtido durante o broncoaspirado.

Os demais exames laboratoriais revelaram anemia, hipoproteinemia e aumento do colesterol total (260 mg/dl). A testagem para HIV foi não reativa.

Comentários relevantes

A localização "atípica" da imagem radiológica levou não só ao erro diagnóstico como à não solicitação de baciloscopia de escarro em tempo hábil para instituição do tratamento específico. A gravidade da hemorragia respiratória levou a paciente ao óbito, mesmo com auxílio da broncoscopia.

3. Casos Extrapulmonares em Adultos

3.1 Caso 1

Identificação

Nome: José Vicente Feitosa; **Nome da Mãe:** Leonarda Feitosa **Idade:** 22 anos; **Sexo:** masculino; **Cor:** branca; **Escolaridade:** Ensino fundamental(3 anos de estudos completos).

Naturalidade: Maranguape, CE.

Residência: Rua do Padre Cícero, casa 2. Favela do Rato Molhado, Rio de Janeiro, RJ.

Estado civil: casado.

Atividade profissional principal: Garçom.

Queixa principal

Dor no peito, tosse e febre.

História da doença atual

Há 2 semanas passou a sentir dor no hemitórax esquerdo, que piorava com a inspiração profunda, e que vem-se acentuando. Paralelamente, passou a referir dispnéia, também crescente, além de tosse seca, febre persistente diária (38°C) e perda ponderal (3Kg). Procurou assistência médica, sendo-lhe prescritos analgésicos, antitérmicos e sedativos para a tosse.

Após alguns dias, apesar de usar corretamente a medicação, não apresentou melhora, o que motivou sua vinda ao Centro de Saúde.

1) Principais dados da identificação, da queixa principal e da história da doença atual que merecem ser destacados.

História de co-morbidade

Sarampo, catapora e coqueluche na infância. Apendicectomia aos 20 anos. Nega pneumopatia anterior. Nega Diabetes Mellitus, Doenças Hepáticas ou uso regular de medicamentos

História social e familiar

Familiares: Pai morto por câncer de pulmão. Mãe viva e hipertensa. Há 10 anos seu irmão mais velho foi internado em sanatório para tratamento de “mancha no pulmão”. Sua mulher está com quadro gripal há 3 semanas.

Condições de habitação: mora em casa de alvenaria com 4 cômodos (sala, 1 quarto, banheiro e cozinha). Geladeira e televisão.

Renda familiar: 3 salários mínimos.

2) Que dados da história de co-morbidade e história social e familiar são importantes?

Hábitos

Tabagista de 1 maço/dia há 10 anos. Etilista ocasional.

Exame físico

Ectoscopia: Regular aspecto geral, emagrecido, orientado no tempo e no espaço, hidratado, anictérico e acianótico

Peso: 48 Kg; altura: 1,60m; temperatura axilar 37,5°C.

Cabeça e pescoço: sem anormalidades, gânglios cervicais impalpáveis.

Tórax: simétrico, sem abaulamentos ou retrações. Respiração tóraco-abdominal, predominantemente abdominal.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 20 ipm. Macicez na base do hemitórax direito. Frêmito tóraco-vocal e murmúrio vesicular diminuídos na metade inferior do mesmo hemitórax.

Aparelho cárdio-vascular: frequência cardíaca 96bpm. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros. Pressão arterial: 120 x 80 mmHg.

Abdome: plano, indolor à palpação superficial e profunda. Ausência de visceromegalias.

Membros: sem edemas. Pulsos palpáveis, isócronos.
Sistema nervoso: sem alteração, reflexos normais
Sistema osteo-articular: sem alteração.
Fundo de olho: normal.

3) *Com base na história clínica e no exame físico acima, que outras informações você considera importante obter? Ressalte os pontos importantes da história clínica e do exame físico para a formulação das principais hipóteses diagnósticas.*

Informações complementares

Dados importantes para orientar a investigação diagnóstica

A história clínica e o exame físico sugerem doença pleuro-pulmonar. A presença de dor torácica com características pleuríticas reforça essa hipótese. A história familiar - pai morto por câncer - e o vício tabágico podem sugerir uma alteração neoplásica. A dispnéia crescente associada à dor pleurítica podem representar um quadro de pneumotórax de evolução lenta. Os dados do exame físico (macicez, diminuição do frêmito tóraco-vocal e do murmúrio vesicular), entretanto, contra-indicam essa hipótese.

Em resumo, os dados da história e do exame clínico sugerem uma síndrome de derrame pleural, de origem infecciosa ou neoplásica, ou ainda um processo pneumônico sub-pleural.

4) *Por qual exame complementar você iniciaria a investigação diagnóstica? Quais as opções esperadas e como elas orientariam os passos seguintes?*

Quais os exames complementares indicados?

Na investigação diagnóstica de uma síndrome de derrame pleural, o exame radiológico do tórax é fundamental. A radiografia do tórax de José Vicente, em PA e perfil esquerdo, revelou imagem de hipotransparência em superfície homogênea, ocupando os 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo. Esta imagem é sugestiva de derrame pleural.



Uma vez diagnosticada a síndrome de derrame pleural, torna-se obrigatória a toracocentese com biópsia pleural. O aspecto do líquido pleural, sua citologia e bacteriologia, assim como o estudo histopatológico e bacteriológico do fragmento pleural, permitem o diagnóstico etiológico do derrame na maior parte dos casos.

O resultado dos exames complementares

A toracocentese deu saída a líquido amarelo-citrino, de celularidade predominantemente linfocitária. A pesquisa de células neoplásicas e de BAAR no líquido foram negativas. A histopatologia do fragmento pleural revelou processo granulomatoso crônico, com necrose caseosa e poucas células mesoendoteliais.

O resultado do teste tuberculínico em José Vicente foi reação forte (15mm).

No Brasil, onde é alta a freqüência de tuberculose, a maior parte dos casos de derrame pleural em jovens é de etiologia tuberculosa. A cor amarelada do líquido, sua celularidade predominantemente

linfocitária e a presença de granulomas com necrose caseosa na pleura, indicam que a maior probabilidade é de que se trate de um processo tuberculoso.

A ausência de células neoplásicas no líquido pleural examinado e de alterações histopatológicas sugestivas de câncer no fragmento pleural descartam, a princípio, a hipótese de etiologia neoplásica. O estudo do líquido e do fragmento também permite afastar as hipóteses de etiologia bacteriana não-tuberculosa, de processos auto-imunes e de micoses.

A avaliação do líquido pleural

Bacteriologia - A baciloscopia do líquido pleural é positiva em menos de 10% dos casos. A positividade da cultura para o *M. tuberculosis* oscila numa faixa ampla, pode ser positiva em apenas 11% dos casos ou atingir valores, praticamente extremos, de até 80%, dependendo da metodologia utilizada.

Bioquímica - O aspecto do líquido pleural é geralmente seroso e raramente sero-hemorrágico, sendo considerado como exsudato segundo os critérios de Light (relação entre as proteínas do líquido pleural e do sangue superior a 0,5; relação entre a desidrogenase láctica (DHL) da pleura e do sangue, superior a 0,6; DHL no líquido pleural superior a dois terços da sangüínea, geralmente acima de 200 UI/L). A dosagem da glicose, na tuberculose pleural, segue o mesmo padrão dos outros derrames exsudativos.

ADA - A dosagem da ADA com valores de corte de 40 a 70 U/L é um recurso útil, podendo ser aceito como excelente método diagnóstico por ser de fácil execução, de baixo custo, com ausência de complicações e eficácia diagnóstica superior à biópsia, quando associada à bioquímica e à citologia do líquido pleural (sensibilidade de 82-100% e especificidade de 89-100%, quando se utiliza a dosagem pelo método colorimétrico de Giusti). Eleva-se significativamente quando os linfócitos estão ativados, como nos casos de TB, empiema, linfomas, artrite reumatóide, lúpus eritematoso e raramente em adenocarcinoma. Nestes casos o diagnóstico diferencial deve ser feito baseado no exame clínico-radiológico, no aspecto e citologia do líquido pleural.

Citologia - O número de leucócitos no derrame tuberculoso é variável, estando aumentado proporcionalmente ao número de linfócitos e alcançando níveis de 50 a 90%. Em pacientes com sintomas há menos de 15 dias pode haver predomínio de leucócitos polimorfonucleares, caracterizando a fase aguda da inflamação. O número de células mesoteliais é geralmente inferior a 5%. A presença de eosinofilia no líquido pleural praticamente exclui o diagnóstico de TB.

Interferon gama - O interferon gama é uma citoquina produzida pelos linfócitos CD4 ativados após o contato com o bacilos da Tb, este exame tem demonstrado alta especificidade e sensibilidade, apresentando desempenho diagnóstico semelhante à ADA na TB pleural sendo porém mais oneroso o que dificulta a sua utilização.

Uma tendência atual é de se estabelecer o diagnóstico com procedimentos menos invasivos, dispensando a realização da biópsia pleural. Considerando que, com a dosagem das proteínas, a contagem diferencial das células no líquido pleural e a ADA, o diagnóstico pode ser estabelecido na maioria dos casos, a indicação de biópsia de pleura poderia ficar reservada para os casos duvidosos.

Biópsia e Exame Anátomo-patológico - O diagnóstico etiológico requer a demonstração do *M. tuberculosis* no líquido pleural ou a demonstração de granulomas com ou sem necrose de caseificação e a presença do bacilo no tecido. Embora outras doenças como sarcoidose, fungos, artrite reumatóide, possam se apresentar com lesões granulomatosas na pleura, mais de 95% dos casos com esta histologia apresentam TB.

O diagnóstico

Com base nestes dados, foi firmado o diagnóstico de probabilidade de tuberculose pleuro-pulmonar.

O diagnóstico de certeza só é dado com o isolamento do bacilo no material da lesão. O achado de BAAR no líquido pleural só é possível em situação especial (fístula bronco-pleural). Entretanto, no fragmento pleural, em alguns casos, pode ser feito o isolamento do bacilo.

É importante ressaltar que, em presença de tuberculose pleural, há sempre lesão pulmonar, daí a melhor denominação desta síndrome ser tuberculose pleuro-pulmonar. O fato de não haver lesão radiologicamente visível no pulmão não afasta sua existência. Já a visualização de lesão pulmonar obriga a pesquisa de BAAR nas secreções brônquicas.

O caso de José Vicente foi devidamente notificado.

5) Trata-se de um caso de tuberculose pleuro-pulmonar, categorizado como tuberculose extra-pulmonar. Qual a conduta terapêutica adequada nessa situação ? O que mais, além do esquema medicamentoso deve ser recomendado ?

Tratamento

Foi instalado o Esquema I (ver capítulo 4 - Tratamento). O médico que acompanhava José Vicente optou por não receitar corticoterapia, visto que, até o presente momento, não está estabelecido o valor deste tratamento associado ao esquema antituberculose na prevenção de seqüelas pleurais.

Dr. Miguel orientou José Vicente sobre como tomar a medicação e também sobre como fazer os exercícios fisioterápicos necessários no caso. Foi agendada uma nova consulta para trinta dias após.

No entanto, decorridos apenas dez dias, José Vicente compareceu ao Posto. Foi atendido por D. Edna, enfermeira da unidade.

Entrevista com o doente

D. Edna: - Olá, seu José, tudo bem? Aconteceu alguma coisa para o sr. vir antes do dia da sua consulta?

José: - Sabe o que foi? Eu entendi tudo, os remédios que era pra tomar, como se trata dessa tuberculose... Agora, do jeito que eu estou, os remédios é que vão me matar. Estou urinando sangue direto, e não paro de vomitar. Aí, que é que eu fiz..

D. Edna: - Não me diga que o senhor parou de tomar os remédios.

José: - Nem o médico nem a enfermeira me falaram nada sobre isso.

D. Edna: - Ainda bem que o senhor veio aqui. Qualquer dúvida que o senhor tenha, ou se sentir alguma coisa daqui prá frente, nos procure. O importante é que o senhor não interrompa seu tratamento.

A intolerância às drogas pode induzir ao abandono do tratamento. Cada indivíduo reage de forma particular aos medicamentos. A informação dada ao paciente sobre os efeitos dos remédios pode ser tão importante quanto uma prescrição adequada (ver capítulo 4 - Tratamento).

Evolução do tratamento

Ao final do segundo mês, a pirazinamida foi suspensa, enquanto que os outros remédios continuaram a ser usados por mais 4 meses. Assim, completados os 6 meses de tratamento com uso regular das drogas, José Vicente estava curado. Como em todos os casos de alta, foi recomendado ao paciente que retornasse ao Centro de Saúde para uma nova consulta, caso surgisse algum sintoma.

3.2 Caso 2

Identificação

Nome: Carla Nascimento; **Nome da Mãe:** Shirley Macedo Nascimento **Idade:** 17 anos; **Sexo:** feminino;

Cor: branca; **Escolaridade:** Segundo Grau Incompleto (sete anos de estudos completos).

Naturalidade: São do João do Meriti - RJ.

Residência: Avenida Pres. Vargas, 34/101, São João do Meriti - RJ.

Estado civil: solteira.

Atividade profissional principal: balconista.

História da doença atual

Há três meses, após abortamento espontâneo, apresentou tosse seca. Evoluiu com tosse, febre baixa irregular acompanhada de sudorese noturna e emagrecimento progressivo. Foi a um médico perto de sua casa que solicitou uma radiografia do tórax que foi considerada normal. Foram prescritas vitaminas e encaminhada à Ginecologia. Após exame ginecológico, com diagnóstico de "infecção", foi medicada com antibiótico e creme vaginal por 10 dias. O estado geral agravou (perdeu 17 quilos), surgindo cefaléia, vômitos, crise convulsiva e perda da consciência, tendo sido hospitalizada para diagnóstico e tratamento.

História de co-morbidade

Nascida de parto normal a termo com desenvolvimento psicomotor normal. Menarca aos 12 anos de idade. Gesta I/ 0- abortamento espontâneo. Doenças comuns da infância sem gravidade. Sem história de TCE, otites ou sinusites nos últimos 12 meses.

História vacinal - desconhecida (a família não sabe informar sobre sua carteira vacinal). Foi encontrada cicatriz vacinal de BCG.

História social e familiar

Renda Familiar - 2 salários mínimos.

Condições de habitação - casa de 3 cômodos (sala e 2 quartos), instalações sanitárias externas, tem rádio, televisão, geladeira e fogão a gás; água encanada.

Contágio - mãe falecida há 14 meses de tuberculose. Na época do adoecimento da mãe, apesar da recomendação do médico, nenhum dos familiares compareceu ao Centro Municipal de Saúde. Pai falecido "do coração". Tem quatro irmãos, todos saudáveis.

Coabitação - vive com o irmão mais velho que é casado e tem um filho pequeno, todos saudáveis. Informa ter parceiro sexual fixo há 6 meses. Nega tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas.

Exame físico

Aspecto geral - paciente grave, emagrecida, comatosa; **Observação física** - mucosas levemente descoradas, hidratada, sem icterícia e sem cianose. Extremidades quentes e bem perfundidas. Cavidade oral com dentes em regular estado de conservação e sem lesões. **Temperatura** - 38,5°C. Pele íntegra. Sem adenomegalias.

Aparelho cardiovascular - ausculta cardíaca com ritmo regular em 2 tempos. F.C. = P.R. = 100 bpm.. Sem sopros e sem extra-sístoles.

Aparelho Respiratório - respirando espontaneamente. F.R. = 24 ipm. MV audível em ambos os hemitórax e sem ruídos adventícios.

Abdome - flácido, sem abaulamentos ou retrações. Ponta do fígado palpável no rebordo costal esquerdo. Espaço de Traube livre. Esboça reação de dor à palpação profunda do flanco esquerdo.

Sistema nervoso - coma profundo. Oftalmoplegia bilateral mais pronunciada à direita. Paralisia extrínseca do III, IV e VI par à direita. Restrição do reto lateral, superior e inferior esquerdo. O reto mediano está pouco comprometido. Sem lesões motoras. Rigidez de nuca ++/ 4+ e Kernig.

Membros - panturrilhas livres. Sem edemas. Articulações sem alterações.

Exame ginecológico - candidíase vaginal.

1) Com base nos dados da história e do exame físico, quais as principais hipóteses diagnósticas? Discuta com seus colegas e professores como deve ser investigada a etiologia desse quadro clínico.

Informações Complementares

Discussão das hipóteses diagnósticas

Trata-se de uma adolescente, sem história vacinal, que adoeceu insidiosamente após abortamento espontâneo, com agravamento progressivo do nível de consciência. Internada em coma após crise convulsiva generalizada. Realizada tomografia computadorizada cerebral e, uma vez afastado o diagnóstico de processo expansivo intracraniano, foi submetida a exame líquórico.

Resultados dos exames complementares

Líquor - aspecto opalescente, com gotejamento inicial rápido. Citometria global- 640 células, 27% polimorfonucleares e 83% linfomononucleares. Proteínas totais - maior que 1g (N: até 40 mg%) Glicose- 23 mg% (N: ½ ou 2/5 da glicemia).

Ex. bacteriológico direto - não foram encontradas bactérias (método de Gram) Cultura - estéril após 72 horas Pesquisa de antígenos bacterianos - prova de aglutinação em látex de antígenos liberados pelo S. pneumoniae, H. influenzae b e N. meningitidis (A, B, C, Y e W135). Baciloscopia direta - não foram encontrados BAAR (método de Ziehl) O material foi semeado em meio de Löwenstein. Pesquisa direta de fungos - não foram encontradas leveduras (Método de tinta da China) O material foi semeado em meio de Sabouraud Pesquisa de antígenos liberados pelo C. neoformans - prova de aglutinação em Látex - não reagente Reação para sífilis - não reagente. Reação para HIV1 e HIV2 (reação de Elisa) - não reagente. Reação para HSV e HZV (reação de Elisa) - não reagente.

Hemograma: Hb. 12 g%, Ht. 36% Leucometria total: 7600 sem atipia linfocitária e sem desvio para esquerda

RX de tórax - normal

PPD - não reator.

2) Discuta os resultados dos exames complementares na perspectiva de esclarecimento das hipóteses diagnósticas.

Hipóteses Diagnósticas

Considerando a história da doença, o exame de tomografia computadorizada que afastou o diagnóstico de processo expansivo e o exame de líquido, concluímos que se trata de Síndrome de meningite asséptica. Quando a meningite bacteriana parcialmente tratada temos na história da paciente referência de diagnóstico de infecção ginecológica e uso de antibiótico oral por 10 dias. Desconhecemos a categoria do antibiótico utilizado, mas sabemos que alguns antibióticos são capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica, tratando parcialmente uma meningite bacteriana em curso. Todavia, as meningites bacterianas não têm curso prolongado e a pesquisa de antígenos bacterianos no LCR foi negativa, afastando assim esta hipótese. **Meningites virais:** poderia se tratar de **enterovírus**, porém início agudo ou gradual, freqüentemente associado à faringite e a outros sintomas respiratórios, muitas vezes com caráter bifásico, podendo complicar com convulsões e coma. Os adultos costumam ter curso mais prolongado de doença. O líquido costuma ser claro, com citometria global baixa predominando células linfomononucleares. Em geral, a glicorraquia está normal e a concentração de proteínas é normal ou levemente aumentada. Todos são dados que reduzem essa possibilidade. **Vírus da caxumba** - costuma se acompanhar, antes ou depois da parotidite, é mais comum nos homens e tem um curso mais benigno que este quadro. **HIV1 (vírus da Aids)** - A paciente tem vida sexual ativa e não usa preservativos, fato comprovado pela gravidez recente. Uma minoria dos pacientes com infecção aguda por HIV pode apresentar meningite asséptica/ encefalite, neuropatia periférica e polineuropatia ascendente (S. de Guillian Barré). Os sintomas desaparecem após 10 a 15 dias. O teste foi negativo e o quadro clínico não é compatível. **Herpes vírus** - a maior parte se associa à infecção primária genital pelo HSV2 e menos freqüentemente à recorrência do herpes genital. Caracteriza-se por rigidez de nuca, cefaléia e febre e as complicações descritas são: retenção urinária, disestesias, parestesias, paraparesias e dificuldade de concentração. Todas as complicações regredem em 6 meses. As alterações bioquímicas, são sem dúvida, elementos que afastam o diagnóstico de meningite viral

Meningite por fungos: Vários fungos podem causar meningoencefalite, porém o *Cryptococcus neoformans* é o mais freqüente. Pode afetar todas as idades, embora seja mais comum nos adultos com idade compreendida entre 30 e 60 anos. De início insidioso na maioria dos casos, os sinais e sintomas mais comuns são: cefaléia, febre, náusea, vômito, alteração no nível de consciência, alterações de comportamento e os sinais de irritação meníngea. No entanto, chama atenção a intensidade da cefaléia (devido à grande hipertensão intracraniana) e o freqüente envolvimento da acuidade visual manifestado por embaçamento da visão, por diplopia e por fotofobia. As alterações do líquido em muito se assemelham ao da paciente em questão, mas a pesquisa direta de fungos (preparação com tinta da China) é capaz de demonstrar o agente etiológico em aproximadamente 60% dos casos num primeiro exame. A pesquisa de antígenos criptocócicos por prova de Látex , exame de alta sensibilidade, é não reagente.

Meningite por espiroquetas: O *Treponema pallidum* dissemina-se no sistema nervoso durante a infecção primária e o seu isolamento pode ser realizado no líquido em 5 a 9 % de pacientes com teste sorológico negativo. A neurosífilis pode manifestar-se como meningite sífilítica, sífilis meningovascular, neurosífilis parenquimatosa e neurosífilis gomatosas dependendo do tempo de evolução da doença.

Nos primeiros 2 anos após infecção é que se manifesta a meningite sífilítica com líquido claro com pleocitose mononuclear, proteína aumentada e glicose baixa.

Meningoencefalite tuberculosa - No caso em discussão, temos dado epidemiológico de contato com caso conhecido de tuberculose, alterações líquóricas compatíveis com meningoencefalite tuberculosa e afastamento inicial de outras etiologias o que nos autoriza a instituição imediata de tratamento específico de tuberculose (Esquema 1M) (ver Capítulo 4 - Tratamento da Tuberculose). Vale lembrar que é atualmente indiscutível a recomendação de corticosteróides nos paciente com meningoencefalite tuberculosa nos estágios II e III. As doses iniciais diárias de 60 a 80 mg de Prednisona podem ser reduzidas após 2 semanas e interrompidas após 4 a 6 semanas. A terapia com corticóide é efetiva na redução da pressão líquórica e na normalização do líquido, prevenindo assim a hidrocefalia.

3) **Indique o esquema de tratamento adequado ao caso.**

Evolução

A paciente apresentou melhora no nível de consciência a partir do 10 dia de tratamento. No 15º dia já conseguia deambular com auxílio da enfermagem. No primeiro controle líquórico após duas semanas de tratamento, havia sensível melhora da citometria e da bioquímica. Recebeu alta após 4 semanas, após um segundo exame de tomografia computadorizada cerebral que não evidenciou hidrocefalia. Mesmo assim, a paciente apresenta como seqüela distúrbio de comportamento leve (infantilização). O resultado da cultura de líquido no meio de Löwenstein resultou positivo após 45 dias.

Comentários

Este caso ilustra a dificuldade de se realizar o diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa. Sabemos que o diagnóstico precoce é fundamental para um bom prognóstico; porém infelizmente, a maioria dos casos só é diagnosticada nos estágios avançados, justificando assim a alta letalidade e as freqüentes seqüelas. Para tanto, é necessário valorizar os dados epidemiológicos e a evolução clínica indicando o estudo precoce do líquido.

4. Casos de Associação Tuberculose e Aids

4.1 Caso 1

Identificação

Nome - Mário Lauro Filho; **Nome da Mãe**: Isolina Lauro Mendonça **Idade** - 37 anos; **Sexo** - Masculino; **Cor** - branco; **Escolaridade** - Primeiro Grau Incompleto (6 anos de estudos completos)
Naturalidade - Rio de Janeiro - RJ
Residência - Rua Vinte, casa 76 - Conjunto I 4 - Freguesia - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ.
Atividade Profissional Principal - Motorista particular.

Queixa principal

Febre diária e emagrecimento

História da doença atual

Há 2 meses com quadro de febre diária, coriza, tosse pouco produtiva, anorexia, emagrecimento de 4 Kg e sudorese noturna. Sem queixas urinárias ou digestivas.

História de co-morbidade

Herpes simples labial e genital de repetição. Doenças comuns da infância (sarampo e varicela). Nega uso de medicamentos regulares, diabetes mellitus ou infecção por hiv/aids.

História social e familiar

Renda familiar - 4 salários mínimos
Condições de habitação - mora em casa de 5 cômodos (sala, banheiro, cozinha e 2 quartos), com geladeira, televisão, rádio e fogão a gás butano, água encanada, boa ventilação.
Coabitação - mora com a mulher com quem é casado há 12 anos. Não têm filhos.
Contágio - a mulher com história de tratamento irregular de tuberculose, recebendo alta curada há 10 anos.

1) *Que elementos sociais, condições de habitação e história familiar são relevantes?*

Hábitos

Ex-tabagista, fumou aproximadamente 20 cigarros/dia durante 10 anos, parou há 2 anos. Uso de maconha e cocaína aspirada, parou há 2 anos. Etilista social. Heterossexual com múltiplas parceiras.

2) *Que hábitos nocivos são importantes para o caso?*

Exame físico

Aspecto geral - bom estado
Observação física - descorado ++/+++; anictérico, acianótico, hidratado **Peso**: 50 kg; **altura**: 1,75m; **temperatura axilar**: 38°C.
Cabeça e pescoço: sem anormalidades, linfonodos impalpáveis, dentes em razoável estado de conservação.
Tórax: simétrico, sem abaulamentos ou retrações.
Aparelho respiratório: Na ausculta o murmúrio vesicular está diminuído universalmente, estertores crepitantes na base do hemitórax direito.
Aparelho cardiovascular: taquicárdico, bulhas rítmicas, normofonéticas, freqüência cardíaca: 120 batimentos por minuto (bpm); sem sopros; pressão arterial: 110 x 70 mmHg.
Abdome: plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda. Fígado palpável a 3-4 dedos do

RCD, na linhas hemiclavicular. Traube livre. Peristalse audível.
Membros: tecidos adiposo e muscular reduzidos. Pulsos palpáveis. Sem outras anormalidades.
Sistema nervoso: sem anormalidades.
Sistema osteo-articular: sem alterações.

3) *Pontue os aspectos importantes da história clínica e do exame físico e formule as principais hipóteses diagnósticas.*

4) *Identifique o roteiro de exames complementares necessários ao esclarecimento do caso.*

Informações complementares

Discussão sobre as hipóteses diagnósticas

Trata-se de caso em que, excetuando-se a queixa de coriza, todos os outros sintomas e principalmente a sua duração apontam para a hipótese de Tb pulmonar. A evolução arrastada torna pouco prováveis as pneumonias por vírus e por bactérias outras. O paciente foi tabagista, mas a possibilidade de bronquite complicada por infecção bacteriana seria remota diante da ausência de sintomas prévios, da febre alta e diária, do emagrecimento.

Principais resultados dos exames laboratoriais

Hemograma: 5900 leucócitos 81 % segm/06% bast/13% linf.; Ht: 25,5%, Hg:8,8 g/L, Plaquetas: 385.000
Glicemia, uréia, creatinina = normais; sedimento urinário = normal. **Parasitológico de fezes** = negativo;
Pesquisa BAAR no escarro: 1ª amostra - negativa 2ª amostra - positiva
RX de tórax : Opacidade heterogênea em 1/3 inferior do HTD com borramento do contorno cardíaco direito, presença de broncograma aéreo. Aumento do volume do hilo direito. Seios costo-frênicos livres.
Cultura para BK no escarro e lavado brônquico : em andamento

5) *Interprete os resultados dos exames. Discuta as características radiológicas encontradas.*

6) *Para prosseguir na pesquisa diagnóstica, que outros exames seriam necessários?*

Discussão sobre o laudo radiológico

A imagem do RX de tórax, embora não seja típica de tuberculose, não a exclui como hipótese o que deverá ser confirmado na cultura. Dada a faixa etária do paciente, a probabilidade de uma tuberculose com lesão atípica, solicitou-se uma bateria de novos exames incluindo a sorologia anti-HIV. Cabe lembrar que este exame deveria ser indicado para todos os casos de adolescentes e adultos jovens com suspeita de TB, pois a infecção por HIV se constitui no principal fator de risco para adoecimento por tuberculose. Cabe também lembrar que há crescente proporção de indivíduos heterossexuais entre os casos notificados de aids no Brasil. As características das lesões pulmonares deste paciente, atípicas, sugerem imunodeficiência avançada.

Discussão sobre os outros resultados

A acentuada linfopenia em sangue periférico e, em grande parte, a anemia, é comum na aids; a intensa neutrofilia pode estar refletindo a incapacidade de resposta imunológica específica frente à tuberculose.

Resultado da sorologia anti-HIV

ELISA anti -HIV: - positivo

7) *Dado o quadro clínico e o resultado do teste sorológico anti-HIV, que outros exames deveriam ser solicitados e quais os parâmetros de normalidade dos mesmos?*

Resultados de outros exames complementares

VDRL: não reator; **IgG anti-toxoplasma** : positivo; **IgG anti-citomegalovírus:** positivo; **Anti HBs** : positivo; **Anti HAV:** positivo.
Linfócitos totais: 766/mm³ **CD3:** 516 /mm³ **CD4:** 28 /mm³ **CD8:** 465 /mm³ **CD4/CD8** : 0,06
Carga viral: 1200.000 cópias / ml.
AST: 90 U/L; **ALT:** 133 U/L; **FA** : 217 U/l **Gama-GT:** 720 U/l; **BT:** 1,2 mg/dl; **BD:** 0,96 mg/dl

8) *Discuta os principais resultados encontrados nestes exames complementares*

Discussão sobre os resultados destes exames complementares

Considerando-se que as formas disseminadas de tuberculose ocorrem com maior frequência em pacientes com contagem de linfócitos CD4 < 100, pode-se supor que o aumento de enzimas hepáticas, notadamente o de GGT, seja decorrente de lesão hepática granulomatosa, que ocorre em 5 a 10% dos casos disseminados de Tb/aids.

A positividade das sorologias citadas refletem apenas a ocorrência de infecções passadas, não contribuindo para a elucidação do quadro.

Trata-se de paciente que não fez tratamento anti-retroviral prévio e tampouco profilaxia de infecções oportunistas, evoluindo naturalmente para elevação da carga viral e queda de linfócitos CD4, atingindo níveis característicos de aids plenamente desenvolvida, em fase avançada e com mau prognóstico. Estes parâmetros podem, entretanto, ter sido recentemente agravados, pois as micobacterioses, particularmente a Tb, têm efeito estimulador sobre a replicação viral e aceleram a progressão da aids. Assim, pode-se supor que o adequado tratamento da Tb contribua para a queda da carga viral e elevação de CD4.

Discussão sobre pneumopatias e aids

Deve se ressaltar que:

1) a Tb/aids tem amplo espectro de manifestações radiológicas, que guardam certa correlação com o grau de imunodeficiência.

2) o aspecto radiológico é também variado nas outras pneumopatias associadas à aids, as quais têm múltiplas etiologias.

Assim, na grande maioria das pneumopatias da aids cabe o diagnóstico diferencial com a tuberculose.

Por outro lado, é fundamental que se leve em conta o fato de que, em nosso país, a Tb pulmonar / aids ocorre com frequência expressivamente maior que cada uma das várias pneumopatias, exceção feita à pneumonia por *P. carinii* (PPC).

1) Impõe-se diagnóstico diferencial com a PPC apesar desta, em geral, se manifestar com infiltrado intersticial difuso e, se grave, evoluir para consolidação progressiva com opacificação extensa e não localizada, como a deste paciente. Além disto, a maioria dos casos tem no primeiro episódio de pneumocistose contagem de linfócitos CD4 entre 100 e 200 células / mm³. Estes dados, entretanto, não afastariam a hipótese de PPC, que pode ter manifestações atípicas, tais como cavitações, nódulos, derrame pleural e opacificações unilaterais.

2) a criptococose pode apresentar este aspecto radiológico, porém as lesões pulmonares desta micose geralmente ocorrem no contexto de uma doença disseminada.

3) a micobacteriose por *M. kansasii* pode causar quadro indistinguível da tuberculose, mas incide em menos de 3% das micobacterioses não tuberculosas associadas à aids. Quanto à micobacteriose por complexo *M. avium*, seria excepcional sua manifestação como doença pulmonar isolada.

9) Se trata de um caso de aids como uma muito provável tuberculose associada: indique o esquema de tratamento.

Esquema de tratamento

Diante destes resultados de carga viral e de CD4, o tratamento anti-retroviral ideal consistiria, em 1998, na associação de três drogas com inclusão de um inibidor de protease (IP). O inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo Efavirenz, que poderia substituir o IP não estava disponível na época. Entretanto a introdução de IP impediria o tratamento com Rifampicina. Tratamento: Introduzido esquema I + d4T e 3TC, associado como o Esquema 1 para tuberculose (**veja capítulo de tratamento, tuberculose e aids**).

Evolução

Melhora clínica com regressão da febre, sudorese e ganhando peso. A cultura para BK foi positiva. Com dois meses de tratamento específico apresentou quadro de neurotoxoplasmose que respondeu ao tratamento, mas evoluiu com quadro de hepatite medicamentosa; optou-se por suspensão temporária das drogas anti tuberculose e mudança do esquema anti-retroviral.

10) Discuta o significado desta evolução

Discussão sobre a evolução do tratamento

A ocorrência de neurotoxoplasmose a após oito semanas pode ou não configurar falha terapêutica do esquema anti-retroviral: sim (o que é mais provável), se devida à menor eficácia do esquema duplo, e não, se considerarmos a grave imunodeficiência inicial, causando resposta mais precária ao tratamento. De maior importância é o fato de que esta ocorrência nos remete à recomendação de profilaxia de pneumocistose - também válida para a toxoplasmose - nos casos com CD4 < 200. A suspensão da Rifampicina após dois meses possibilitou a introdução de esquema anti-retroviral mais potente.

A infecção por HIV predispõe os pacientes a maior incidência de hepatite induzida por drogas. No tocante às drogas anti-tuberculose esta predisposição é potencializada pela co-infecção por vírus da hepatite C.

As intercorrências relatadas neste caso retratam a complexidade das interações medicamentosas e do manejo de efeitos adversos em pacientes com aids.

4.2 Caso 2

Identificação

Nome - Edite Fernandes; **Nome da Mãe**: Fernanda Fernandes **Idade** - 25 anos; **Sexo** - Feminino; **Cor** - branco; **Escolaridade** - Primeiro Grau Incompleto(5 anos de estudos completos). **Naturalidade** - Mato Grosso. **Residência** - Rua da Consolação 45/345 - Centro - São Paulo - SP . **Estado Civil** - Solteira. **Atividade Profissional Principal** - Desempregada. Mora há 4 meses em São Paulo.

Queixa principal

Febre há mais ou menos 15 dias.

História da doença atual

Há 3 meses (no final de outubro) procurou o Ambulatório de aids devido a emagrecimento e diarreia moderada e persistente. Colheu sangue para sorologia anti-HIV mas não pode voltar para pegar o resultado (sic). Após um mês retornou com queixa de fraqueza, “falta de ar” e “caroço” no lado esquerdo do pescoço. Foi internada por 3 semanas, com tuberculose disseminada e teve alta no fim do ano, em melhor estado e sem febre. Está sob tratamento há 7 semanas, com I S Z e E, zidovudina, lamivudina, nelfinavir e Bactrim, referindo adesão. Há cerca de 15 dias passou a ter febre alta com calafrios, diária, mais tosse seca e aumento do lado direito do pescoço, que ficou “quente”.

História de co-morbidade

Nega doenças anteriores.

História social e familiar

Renda pessoal - sem renda. **Condições de habitação** - mora de favor num apartamento conjugado com geladeira, televisão, rádio e fogão a gás butano. **Coabitação** - mora uma amiga, sadia. **Contágio** - o namorado faleceu de aids.

Hábitos

Nega tabagismo ou etilismo ou drogas EV

Exame físico

Aspecto geral - regular estado geral.

Observação física - descorado ++/+; anictérico, acianótico, hidratada, emagrecida.

Peso: 45 kg; **altura:** 1,60m; **temperatura axilar:** 38°C.

Cabeça e pescoço: dois gânglios coalescidos, em região cervical anterior e supraclavicular, à direita aproximadamente de 3 centímetros de diâmetro e intenso sinais flogísticos; dentes em razoável estado de conservação.

Tórax: simétrico, sem abaulamentos ou retrações.

Aparelho respiratório: Na ausculta o murmúrio vesicular normal.

Aparelho cardiovascular: taquicárdico, bulhas rítmicas, normofonéticas, frequência cardíaca: 104 batimentos por minuto (bpm); sem sopros; pressão arterial: 120 x 80 mmHg.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda. Fígado impalpável. Traube livre. Peristalse audível.

Membros: tecidos adiposo e muscular reduzidos. Pulsos palpáveis. Sem outras anormalidades.

Sistema nervoso: sem anormalidades.

Sistema osteo-articular: sem alterações.

1) *Frente à história clínica da paciente e do seu exame, discuta o esquema de tratamento que ela vinha em uso e quais as hipóteses para o agravamento do caso?*

2) *Indique que observações laboratoriais poder-se-ia buscar no prontuário da paciente melhor caracterizar o caso.*

Evolução dos exames

Hemograma:

	22/out/99	29/dez/99	07/fev/00
Eritrócitos(x/10 ⁶)	4,14	2,79	2,84
Hb g/dl	10,6	9,7	9,4
Ht %	31,8	27,5	28,3
Leucócitos	3.900	9.000	7.200
Neutrófilos %	61,5	82,8	72,0
Linfócitos %	17,0	8,5	18,4
Monócitos %	18,0	7,6	8,7

Enzimas hepáticas (dez/99 e fev/00): AST/ALT/GGT e FA - normais. **Hemoculturas** (3/fev/00): negativas (3 pares). **Ultrassonografia de abdome** (5/fev/00): presença de linfonomegalia generalizada; sem hepato ou esplenomegalia. **Gasometria normal** no dia da internação tinha. Cultura para BK em andamento.

	25/out/99	03/fev/00
CD4(cels/mm ³)	90	218
CD8	285	413
Rel CD4/CD8	0,3	0,53

Evolução clínica

Teve picos febris diários durante os 5 dias em que ficou internada. Sentia-se bem quando afebril. O estado geral não decaiu; continuou com tosse, sem piora do quadro respiratório, a adenomegalia inalterada. Tratada apenas com Dipirona e alta mantendo a medicação inicial. Retornou ao ambulatório após 7 e 15 dias e, nas duas consultas, relatou febre alta e diária, aumento de mais um gânglio, com as mesmas características. Nas semanas seguintes teve picos febris esporádicos e houve redução da adenomegalia.

Hipóteses diagnósticas

- 1 - recrudescência da Tb por abandono do tratamento: improvável devido à história de adesão.
- 2 - doença por *M. tuberculosis* resistente: diagnóstico pouco provável, não havia história de tratamento anterior e tampouco o de contato com casos de Tb que pudesse ter lhe transmitido bacilo resistente. Caso a paciente estivesse com tuberculose primária resistente, tratar-se-ia, provavelmente, de resistência isolada à Isoniazida ou à Estreptomina, não justificaria a ausência de resposta ao esquema em uso. (ISZE).
- 3 - infecção por micobactérias outras (não tuberculosas ou MNT): em pacientes com aids cerca de 96% das MNT são causadas pelo complexo *M. avium*, Têm-se manifestações sistêmicas e, em muitos casos, aumento de gânglios intra-abdominais e mediastinais. Mesmo não podendo afastar a hipótese com base em dados clínicos, sabe-se que o comprometimento pulmonar por *M. avium* em pacientes com aids é excepcional.
- 4 - linfadenite bacteriana - a linfadenite recente, em outro gânglio que não o puncionado na primeira internação; seria de infecção dentária ou gengival inaparentes. Pouco provável, entretanto não descartada.
- 5 - linfoma: o início abrupto e a rápida progressão da adenomegalia, com sinais flogísticos, tornam esta hipótese pouco provável, mas também não poderia ser totalmente descartada.
- 6 - reação paradoxal ao tratamento: considerada como a hipótese mais provável, razão de não indicar biópsias para investigação de outras etiologias.

3) Discuta a fisiopatogenia e o quadro clínico da reação paradoxal ao tratamento da tuberculose em pacientes de aids.

Reação paradoxal ao tratamento da tuberculose/aids

A reação paradoxal pode ocorrer, em pacientes sem associação com aids, apenas com a introdução do tratamento anti-tuberculose. Ela corresponde a uma piora transitória das manifestações da Tb, durante tratamento eficaz. Ocorre geralmente nas primeiras semanas ou meses de tratamento - neste caso, na 7ª semana - e tem duração variável, podendo persistir por meses. Na maioria dos casos regride espontaneamente e, em alguns, mais graves, foi registrada remissão com o uso de corticosteróides. Entre as manifestações clínicas descritas como reação paradoxal podem ser citadas: febre, aumento de volume de cadeias ganglionares - inclusive de gânglios mesentéricos, com dor abdominal intensa -, emagrecimento, fistulização ganglionar, alargamento de tuberculomas intracerebrais, insuficiência respiratória.

Desde a introdução da terapêutica antiretroviral combinada ou HHART (highly active antiretroviral therapy), vários casos de reação paradoxal vem sendo registrados entre pacientes com aids.

Neste processo de reação haveria uma exacerbação local da resposta imune. A destruição do bacilo estimularia uma resposta inflamatória de padrão misto Th1 / Th2, com aumento da suscetibilidade do tecido inflamado à ação de do TNF - alfa (fator de necrose tumoral - alfa). A liberação desta citocina causaria necrose. Em pacientes com aids as reações paradoxais tem sido associadas ao aumento das células T CD4, como o observado nesta paciente.

Algumas considerações sobre a associação tuberculose e aids

Indica sorologia para aids em todo paciente adulto de tuberculose: a TB foi incluída entre os critérios para definição de Aids em pacientes HIV positivos, independe da extensão ou gravidade da tuberculose. Desde então a realização de sorologia anti-HIV passou a ser recomendada em todos os casos de TB de adultos.

Há uma correlação entre as alterações clínico-patológicas da tuberculose/aids e os níveis de linfócitos CD4 - resultados de estudos convergem para um padrão de correlação entre as manifestações clínicas da TB/Aids e a contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico, que não ocorre obrigatoriamente em nível individual. A evolução natural da infecção HIV, com a diminuição progressiva dos linfócitos CD4, se relaciona a manifestação da TB quando a contagem destas células atinge níveis de 150 a 350/mm e com menor frequência naqueles com contagem acima de 500 ou menor que 150 células/mm, estes em fase mais avançada de aids (LUCAS; NELSON, 1994; SHAFER et al., 1991; SHAFER, 1994).

Maior risco de reativação endógena da infecção tuberculosa, a aids implica também em maior risco de desenvolvimento de TB progressiva primária, após infecção ou reinfecção exógenas por *M. tuberculosis*, principalmente nos pacientes que se encontram em fase mais avançada de aids (DI PERRI et al., 1989; DALEY et al., 1992; DOOLEY et al., 1992).

Maior frequência de comprometimento extrapulmonar, principalmente ganglionar - os pacientes com TB/Aids, quando comparados aos pacientes com TB e HIV negativos, têm mais formas extrapulmonar (SUNDERAM et al., 1986; CHAISSON et al., 1987) e são mais predispostos à disseminação hematogênica do *M. tuberculosis* (BARNES et al., 1993). A frequência de formas pulmonares, extrapulmonares ou disseminadas é variável em diferentes casuísticas. As diferentes formas clínicas tendem a apresentar certa correspondência com o grau de imunodeficiência, a forma pulmonar ocorrendo em estágios mais precoces, a forma miliar disseminada em estágios avançados (< 100 linfócitos CD4/mm) e as extrapulmonares e disseminadas não miliares, em estágios intermediários (SHAFFER et al., 1991; LUCAS; NELSON, 1994; HANSON, et al., 1995).

A tuberculose na associação com aids é sensível aos esquemas atuais - embora a associação entre TBMR e aids tenha sido bem documentada nos surtos nosocomiais ocorridos nos EUA, não há evidências de que a infecção por HIV ou a aids sejam fatores de risco independentes para o desenvolvimento de TBMR (COHN et al., 1997). Portanto, o primeiro episódio de TB em um paciente com aids, exceto em situações especiais, tais como surtos, deve ser considerado como caso de TB sensível a todas as drogas.

Esquema I tem bons resultados - O tratamento preconizado para a Tb/aids, até meados da década de 90, consistiu na utilização de Isoniazida (H), Rifampicina (R) e Pirazinamida (Z) por dois meses e de H e R por mais sete meses. Este esquema terapêutico resultou em boa resposta clínica e baixos percentuais de recaídas^(2,3), sem que se fizesse necessária maior duração do tratamento, exceto nos casos em que houvesse interrupções devidas a não aderência ou a reações adversas⁽⁴⁾. A utilização de H, R e Z e/ou Etambutol (E) resultou em taxas de negatificação da baciloscopia de escarro semelhantes às observadas em pacientes HIV negativos, ocorrendo após períodos variáveis de uma a 20 semanas (em média 10 semanas) e, entre os pacientes que completaram o tratamento, foram registradas taxas de recaídas de 1,7 a de 3,6/100 pessoas/ano^(5,6). Em pacientes tratados por seis meses com esquemas compostos por H/R/Z foram verificadas recaídas em 3% no período de até 18 meses após o término do tratamento⁽⁷⁾.

Tempo de sobrevida - a gravidade da imunodeficiência, a não aderência ao tratamento para Tb, dependência de drogas injetáveis, infecção por *M. tuberculosis* resistente e formas disseminadas de Tb^(8,9,10).

Inibidores da Protease e Rifampicina - a inclusão dos inibidores de protease (IP) no tratamento da infecção pelo HIV, levou à revisão do tratamento da Tb/aids, devido a interação entre a Rifampicina e os seguintes anti-retrovirais: Indinavir, Ritonavir e Nelfinavir e Amprenavir (inibidores da protease - IP), Delavirdina e Nevirapina (inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos - ITRNN)⁽¹¹⁾.

Atualmente, segundo recomendações do Centers for Diseases Control (CDC) dos EUA, os esquemas de tratamento anti-retroviral mais adequados para uso combinado com a RMP são os que incluem Efavirenz ou Ritonavir + Saquinavir⁽¹²⁾. No Brasil, o Ministério da Saúde⁽¹³⁾ recomenda para o tratamento da Tb/aids, a prescrição de H, R e Z, por seis meses, associadas aos seguintes esquemas anti-retrovirais:

- 1) dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN);
- 2) Zidovudina + Lamivudina + Abacavir;
- 3) dois ITRN + Efavirenz;
- 4) dois ITRN + Ritonavir + Saquinavir.

Os dois últimos esquemas, que devem ser reservados para os pacientes com contagem de células CD4 menor que 350 céls/mm³ ou carga viral maior que 100.000 cópias/ml⁽¹³⁾, não foram testados em estudos clínicos. Nas recomendações do CDC, considera-se a possibilidade de co-administração de EFV e RMP, com a ressalva de não haver publicações de estudos clínicos sobre esta associação (CDC, 2000), avaliada apenas quanto à interação farmacocinética em número limitado de voluntários sadios⁽¹⁴⁾.

5. Casos em Crianças

5.1 Caso 1

Identificação

Nome - Mário Tadeu Rodrigues; **Nome da Mãe**: Juventina Rodrigues **Idade** - 3 anos; **Sexo** - Masculino;
Cor: Preto **Naturalidade** - Rio de Janeiro - RJ
Residência - Rua Projetada 3 - Casa 6 - Vila Paraíso - Bangu - Rio de Janeiro - RJ.

Queixa principal

Tosse e febre.

História da doença atual

A mãe relata que, há cerca de 12 dias, a criança vem apresentando febre (não medida) e perda de apetite. Há uma semana, foi levado ao serviço médico porque surgiu tosse produtiva, tendo sido então medicado com antibiótico (amoxicilina 50 mg/kg/dia), antitérmico e vitamina C. A criança não melhorou, embora viesse tomando a medicação corretamente.

História gestacional, parto, vacinal e co-morbidade

Gestacional e parto: nasceu de parto normal, a termo. Chorou logo ao nascer.

Vacinal: BCG ao nascer; antipólio em campanhas de vacinação; não recebeu outras vacinas.

Co-morbidade - amigdalite de repetição.

História social e familiar

Renda familiar - 2 salários mínimos.

Condições de habitação - mora em casa de 2 cômodos(sala/cozinha e quarto); com geladeira, televisão, rádio e fogão a gás butano, duas portas e uma janela externas, instalações sanitárias comuns a várias famílias.

Coabitação - vive com pai, com a mãe e com três irmãos que gozam de boa saúde; o pai tosse; a avó morreu de tuberculose há 30 anos.

Contágio - conviveu com vizinho supostamente tuberculoso.

Exame físico

Aspecto Geral: criança irritada, chorando.

Observação Física: desnutrido (grau II), mucosas hidratadas e hipocoradas (++/4), anictérico e acianótico.

Peso: 13,5 kg. **Comprimento:** 0,87 m, **Temperatura Axilar:** 37,6°C.

Cabeça e pescoço: micropoliadenopatia cervical bilateral. Dentição normal para a idade.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 33 ipm, expansibilidade preservada à esquerda e diminuída à direita. Murmúrio vesicular audível bilateralmente. Roncos esparsos bilaterais. Estertores subcrepitantes na base direita.

Aparelho Cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos; frequência cardíaca = 94 bpm; ausência de sopros. Pressão arterial: 90 x 60 mmHg.

Abdome: plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda; ausência de visceromegalias ou adenomegalias.

Membros: redução do tecido adiposo; pulsos palpáveis e isócronos.

Sistema nervoso: paciente irritado, reflexos normais.

- 1) *Ressalte os pontos importantes e discuta a formulação das hipóteses diagnósticas.*
- 2) *Seria uma Infecção Respiratória Aguda? De qual etiologia? Porque?*
- 3) *Que elementos se destacam na história social e familiar que podem ajudar a conduzir ao diagnóstico?*
- 4) *Indique qual ou quais exame(s) complementar(es) necessário(s) para confirmar o diagnóstico, procurando defender as opções tomando como base as hipóteses.*

Imagem e laudo exame radiográfico do Tórax

A radiografia de tórax mostrou hipotransparência na região hilar direita, de aspecto triangular com infiltrado bronco-pneumônico discreto na base.



Resultado da Prova Tuberculínica

Foi realizado o teste tuberculínico cuja leitura apresentou uma induração de 12 mm.

5) *Discuta o laudo radiológico e correlacione com os elementos anteriores para a confirmação do diagnóstico.*

6) *Discuta o significado da história de contágio.*

7) *Aplique o roteiro do quadro Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia do capítulo 3 - item 9.1 - Diagnóstico da tuberculose em criança e calcule o escore de probabilidade de ser o caso de tuberculose.*

Informações complementares

Discussão do quadro clínico

A história clínica e o exame físico são compatíveis com quadro de infecção respiratória que não melhora com a antibioticoterapia empregada. Sabe-se que o conceito de Infecção Respiratória Aguda (IRA) envolve processos cuja duração geralmente situa-se em torno de 7 dias. A sintomatologia do paciente vem evoluindo há dias, podendo sugerir um caso de IRA cujo agente etiológico não seja sensível à amoxicilina. Por outro lado, considerando que os principais agentes etiológicos bacterianos de pneumonias (IRA do trato inferior) são o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e o *Haemophilus influenzae*, o emprego do antibiótico citado deveria ter proporcionado uma resposta satisfatória. Ainda pensando em IRA, é pouco provável que se trate de infecção viral, já que a história clínica não sugere este diagnóstico, pois não há relato de sintomas respiratórios de vias aéreas superiores, tão comuns nas viroses respiratórias.

No diagnóstico diferencial de doença respiratória na infância, deve ser sempre lembrada a possibilidade de tuberculose, pois esta enfermidade exibe grande polimorfismo e sua prevalência é alta em nosso meio. O paciente vinha apresentando febre, que nem sempre é vespertina como descrito classicamente e, além disso, não obteve melhora com o antimicrobiano empregado corretamente, a julgar pela informação materna.

A história clínica e o exame físico não são, portanto, suficientes para o estabelecimento do diagnóstico nesta criança, devendo ser valorizada a história de contato com tuberculoso.

Discussão sobre o resultado do exame radiográfico

O achado de imagens sugestivas de tuberculose na radiografia de tórax pode auxiliar o diagnóstico, embora imagens não sugestivas não permitam excluí-lo.

O achado radiológico aponta para a possibilidade de tratar-se de tuberculose, pois a imagem de aumento hilar sugere adenopatia, que pode estar associada à atelectasia por compressão brônquica (imagem triangular) (ver capítulo 3 - tópico 5 - Diagnóstico Radiológico da Tuberculose).

Na tuberculose primária podem ser visualizadas imagens radiológicas de adenomegalia mediastínica ou atelectasias, em decorrência de compressão brônquica pelo aumento dos gânglios mediastínicos. A compressão é mais freqüentes à direita e denominada "síndrome de lobo médio", que pode ser também identificada radiologicamente pelo apagamento da silhueta cardíaca à direita.

O infiltrado pulmonar evidenciado na radiografia do paciente pode ser atribuído à imagem do foco pulmonar (foco de Ghon) encontrado na tuberculose primária (**ver idem**).

Discussão sobre o contágio

Diante da possibilidade de ser um caso de primo-infecção, deve-se buscar a possível história de contato com tuberculoso. As fontes de contágio, na maioria das vezes, são adultos bacilíferos com os quais a criança convive. A história de contato precisa ser colhida com atenção, visando identificar contato com pessoas com tuberculose comprovada ou provável (sintomáticos respiratórios). Neste último caso, pode ser conveniente submeter a família à baciloscopia de escarro e à radiografia de tórax.

Como a mãe de M.T.R. informou que ele ficava durante o dia com uma vizinha, cujo filho de 18 anos estava "fraco do pulmão", foi realizada uma visita domiciliar e constatou-se que o rapaz está sendo tratado de tuberculose há 25 dias.

Nesse caso clínico há dois exemplos de falsas histórias de contato: "O pai da criança tosse muito em casa" e "a avó dele teve tuberculose e mora com a gente". É preciso colher outros dados durante a entrevista para certificar-se de que os adultos citados como possíveis doentes com tuberculose realmente o são, porque, no primeiro caso, pode ser que o pai da criança tenha tosse porque é fumante, com bronquite crônica e, no segundo, a avó, que teve tuberculose há 30 anos, evidentemente, não conviveu com o neto naquela época.

Discussão sobre a prova tuberculínica

A desnutrição encontrada no exame do paciente pode reduzir a prova tuberculínica, de modo que resultados negativos nem sempre afastam a possibilidade da infecção pelo BK ou pelo BCG. No caso, M.T.R. foi vacinado há mais de dois anos antes e a positividade da prova aproxima mais ainda a probabilidade de que esta doença se trate de tuberculose.

Discussão de fechamento do diagnóstico

As evidências clínicas, radiológicas e a história de contágio, com mais o resultado da prova tuberculínica fecham um diagnóstico de alta probabilidade de ser tuberculose. Tomando por base a pontuação deste elementos em análise, com referência ao quadro de diagnóstico de tuberculose em criança, encontrou-se o escore de 40 pontos, cuja interpretação é de diagnóstico muito provável de tuberculose.

8) Definido o diagnóstico, institua o controle dos contatos e neste caso, quem deveria ser convocado para exame?

9) Qual esquema e doses devem ser usado no paciente?

10) Identifique o plano de tratamento, o método de controle da evolução e os possíveis efeitos colaterais.

Informações complementares

Exame dos contatos

Convocados seus pais e irmãos, assim como a mãe do vizinho doente, para exame dos comunicantes. O caso foi notificado. Os exames dos pais e dos irmãos de M.T.R. nada revelaram de anormal. Já o exame da mãe do vizinho doente permitiu descobrir que ela também estava com tuberculose, tendo sido iniciado o seu tratamento com Esquema I.

Plano de acompanhamento do tratamento

Foi instituído o esquema I e como M.T.R. tem apenas 3 anos, torna-se difícil empregar a medicação antituberculosa sob a forma de comprimidos ou drágeas. Assim, a rifampicina foi indicada em forma de suspensão. Além disso, a mãe de M.T.R. foi orientada a dissolver os comprimidos de INH e PZA em um pouco d'água.

M.T.R. melhorou com o início do tratamento e sua mãe relatou que, após uma semana, aproximadamente, ele deixou de apresentar febre e passou a se alimentar melhor. Quando retornou à consulta no primeiro mês, havia ganho 500 g e seu estado geral era bem melhor. Foi solicitada nova radiografia de tórax, que evidenciou melhora.

A solicitação de nova radiografia, ao final do primeiro mês de tratamento, costuma ser mais um elemento de que o médico dispõe para avaliar a melhora clínica. Não é obrigatória a realização deste exame, mas existe uma tendência para fazê-lo pois, na maioria dos casos de tuberculose infantil, ao contrário do que ocorre com adultos, não há confirmação bacteriológica. Portanto, os dados clínico-radiológicos são os únicos elementos disponíveis para o acompanhamento. Caso a criança não tivesse melhorado, o diagnóstico teria que ser revisto, pesquisando-se, então, outras causas de pneumopatias que não a tuberculose.

M.T.R. fez uso regular da medicação até completar seis meses de tratamento. Sua evolução foi boa e ele não apresentou intolerância às drogas. Só fez nova radiografia. Considerada normal, ao final do sexto mês de tratamento. Desta maneira foi dada alta ao paciente e sua mãe orientada para que retornasse à unidade de saúde, apenas para consultas de puericultura.

5.2 Caso 2

Identificação

Nome - Julieta Laurentino; **Nome da Mãe**: Glória da Conceição Rodrigues; **Idade**: 2 meses ;

Sexo - Feminino; **Cor**: Parda.

Naturalidade - Aracaju - Sergipe

Residência - Rua Professor Elesbão, número 235 - Praia de Atalaia - Aracaju - Sergipe

Queixa principal

Febre e falta de ar.

História da doença atual

Colhida com a tia da criança: quadro iniciado há 2 semanas com febre e taquipnéia. Levada à unidade de emergência de um hospital, onde foi feita radiografia do tórax, não sendo possível ter acesso ao resultado. Com base na história clínica e no exame físico, que revelava diminuição do murmúrio vesicular no hemitórax direito, foi feito o diagnóstico de pneumonia, hospitalizada e prescrita penicilina cristalina (100.000 UI/Kg) por 5 dias.

Como, após esse período, a criança persistisse febril e dispneica, a penicilina foi substituída por cefalotina (80mg/kg/dia, por via IV) associada à gentamicina (4 mg/Kg/dia, por via IM). Os exames complementares realizados durante a hospitalização revelaram discreta anemia hipocrômica, hematócrito elevado e leucocitose sem desvio à esquerda. Como após 9 dias de internada J.L. apresentasse melhora, recebeu alta. Ficou em casa por 2 dias, mas voltou a ficar febril e a dispnéia agravou-se. Então, por recomendação de uma vizinha, a tia de J.L. trouxe-a a este Posto de Saúde para consulta médica. No momento, apresenta febre diária, principalmente ao final da tarde, recusa a alimentação, chora muito, e as fezes estão diarreicas.

História gestacional, parto, vacinal e co-morbidade

Gestacional e parto: quarto filho, gestação sem intercorrências, parto normal a termo, chorou ao nascer. Alta do berçário com 3 dias de vida, apenas com orientação alimentar.

Vacinal: BCG intradérmico com 30 dias. Não recebeu outras vacinas.

Co-morbidade - episódio de diarreia no fim do 1º mês quando ocorreu o desmame.

História social e familiar

Renda familiar - de 1,5 salário mínimo.

Condições de habitação - mora em casa de 2 cômodos, rádio e fogão a gás butano, com 1 porta externa, sem instalações sanitárias e água encanada.

Coabitação - Pai caminhoneiro e mãe lavadeira. Vive com pai e três irmãos saudáveis. Mãe anda meio fraca (sic) e está sob tratamento médico. A tia não sabe informar sobre contato com pessoas com tuberculose.

Exame físico

Aspecto Geral: criança pouco reativa, facies de sofrimento agudo.

Observação física: emagrecida, anictérica, mucosas descoradas (++/4), desidratação moderada, dispnéica.

Peso: 3,1 kg; **Comprimento:** 55 cm; **Temperatura axilar:** 39° C.

Cabeça e pescoço: batimento das asas do nariz. Gânglios cervicais palpáveis à direita.

Tórax: taquipneico, movimentos respiratórios predominantemente abdominais, possível aumento de volume do hemitórax direito, retrações intercostais à inspiração.

Aparelho respiratório: frequência respiratória: 60 ipm. Hipersonoridade à direita, murmúrio vesicular discretamente diminuído à esquerda. Roncos disseminados.

Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, 128 bpm, ausência de sopros. Pressão arterial: 80 x 60 mmHg.

Abdome: escavado, indolor à palpação superficial e profunda, fígado palpado a 2 cm do rebordo costal direito. Baço não palpado.

Membros: ausência de edemas, pulsos palpáveis.

Sistema nervoso: sem anormalidades.

1) Formule as hipóteses diagnósticas e indique os exame(s) complementar(es).

Informações Complementares

Hipóteses diagnósticas

A história clínica e o exame físico indicam um processo infeccioso pulmonar. O hemograma anterior reforça a etiologia infecciosa da doença. A ausência de resposta à antibioticoterapia empregada permite afastar grande parte das bactérias comumente causadoras de processos infecciosos pulmonares nesta faixa etária: pneumococos, estafilococos e, eventualmente, hemófilos. Além disso, o curso crônico sugere tuberculose pulmonar como principal hipótese diagnóstica. A evolução do quadro está muito lenta para caracterizar um processo viral, além do aspecto radiográfico não ser sugestivo desta etiologia. Apesar de pouco provável, deve ser considerada também a hipótese de ser um processo causado por fungos.

Exames complementares

A paciente deve ser internada, tendo em vista a gravidade do quadro clínico; sua idade; a necessidade de hidratação venosa e a complexidade da investigação diagnóstica necessária. O exame inicial, nesta situação, deve ser a radiografia de tórax.

Laudo do exame radiológico do tórax

Hiperinsuflação difusa do pulmão direito, mais acentuada na base, redução do volume do pulmão esquerdo e aumento da região hilar.

2) Discuta o laudo do exame radiológico e aponte os próximos passos.

Outros exames complementares

Com bases nos achados radiológicos foi solicitada a broncoscopia que mostrou compressão extrínseca do terço inferior da traquéia e dos brônquios fontes, sugerindo possível adenomegalia hilar. A baciloscopia do broncoaspirado foi negativa para BAAR e aguardou-se o resultado de cultura para *M. tuberculosis*.

Como é feito rotineiramente, foram colhidos também, na mesma manhã, sangue e urina para exame. Os resultados foram os seguintes:

- hemograma: hemácias = 4.000.000;
- hemoglobina = 12mg%;
- hematócrito = 28%;
- leucócitos: 15.400 (0 - 1 - 0 - 1 - 9 - 56 - 23 - 10);
- VHS: 45mm (1ª hora);
- Exame de urina: normal;
- Teste tuberculínico (PPD): não reator.

3) Usando o quadro Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia, do capítulo de diagnóstico estime a probabilidade de se tratar de tuberculose.

Discussão do fechamento do diagnóstico

Assim como a história clínica, a radiografia de tórax e o exame broncoscópico, o hemograma não sugere causa viral neste processo, restando as suspeitas sobre as etiologias tuberculosa e fúngica, nas quais o hemograma é totalmente inespecífico.

Discuta o plano de tratamento e acompanhamento da paciente.

Nesse momento, firmado o diagnóstico de tuberculose no bebê, é fundamental informar e esclarecer à sua mãe e demais responsáveis sobre a doença e sobre seu tratamento. Que informações você considera importante transmitir à mãe de Juliana? Lembre-se de que ela também está em tratamento de tuberculose. Analise o diálogo a seguir entre o médico e a mãe da criança:

Ao informar D. Elisa, mãe de Juliana, sobre a alta hospitalar, o médico travou o seguinte diálogo com ela:

Dr. Cândido: - Dona Elisa, chegou a hora de Juliana ter alta; ela recuperou-se bem e pode continuar o tratamento em casa. O caso dela já foi notificado e ela será acompanhada pelo mesmo Posto de Saúde em que a senhora está se tratando.

D. Elisa: - Que bom, doutor! Mas não vai ter perigo para os irmãos dela?

Dr. Cândido: - Preste atenção, D. Elisa. Se fosse perigoso tratar um doente com tuberculose em casa, nem a senhora poderia estar se tratando assim. Uma vez iniciado o tratamento, o doente não representa mais um risco para os outros. Não lhe explicaram isso no Posto de Saúde?

D. Elisa: - Falaram tanta coisa e eu estava com tanto medo, que não entendi nada.

Dr. Cândido: - Felizmente, o exame dos seus outros filhos e de seu marido não revelou nada.

D. Elisa: - Será que a Juliana pegou a doença de mim porque eu estava amamentando?

Dr. Cândido: - D. Elisa, tuberculose não pega pelo leite. Pega pela respiração. Possivelmente, a Juliana pegou a doença da senhora, já que, pela idade, ela fica muito tempo no colo, muito perto da senhora. O importante agora é a senhora entender direitinho como é que vai dar os remédios para ela.

D. Elisa: - Ah, já sei doutor. Ela vai tomar os mesmos remédios que eu estou tomando.

Dr. Cândido: - É, D. Elisa, mas um deles é líquido, porque ela não consegue engolir aqueles comprimidos que a senhora toma. Este aqui (mostra o frasco de Rifampicina) a senhora vai dar 5ml, (mostra a medida no copinho), de manhã, antes da primeira mamadeira. Este outro (aponta o Pirazinamida) a senhora vai dar 4ml (mostra a medida no copinho), logo após a mamadeira. Já este remédio (mostra a caixa de Hidrazida) a senhora vai ter que partir um comprimido, dissolver a metade dele em um pouco de leite e dar na colherinha. Pode até dar junto ou logo depois do líquido. O importante, D. Elisa, é que, logo após a primeira mamadeira da manhã, ela já tenha tomado os três remédios.

D. Elisa: - Está bem, doutor, vou fazer direitinho como o Sr. já explicou.

A seguir, Dr. Cândido explicou a D. Elisa sobre a necessidade de trazer Juliana mensalmente, para acompanhamento e para ajustar as doses à medida que a criança fosse ganhando peso.

D. Elisa compareceu regularmente às consultas e Juliana evoluiu favoravelmente, tendo alta, curada, 6 meses depois. A cultura do broncoaspirado foi positiva para *M. tuberculosis*, confirmando o diagnóstico.

Acompanhamento da paciente

Foi então instituído o tratamento com o Esquema I, em função da gravidade do quadro e da idade. Os comunicantes foram convocados. No quarto dia de internação, a mãe de J.L. foi ao hospital, quando informou que estava em tratamento para tuberculose há duas semanas e que havia escondido este fato, até então, por medo de não poder ficar acompanhando a criança durante a internação.

A partir desta nova informação e dos dados anteriores, fez-se o diagnóstico de probabilidade de tuberculose pulmonar. O teste tuberculínico, nesta situação, pouco contribuiu, possivelmente porque ainda não decorrera tempo suficiente da primo-infecção para a viragem tuberculínica.

Após três semanas de tratamento, J.L. apresentava-se totalmente assintomática, alimentando-se bem, com peso normal para a idade. Recebeu alta hospitalar.

5.3 Caso 3

Identificação

Nome - Johann Piacentino Schwartz; **Nome da Mãe**: Giovana Piacentino; **Idade** - 7 anos; **Sexo** - Masculino; **Cor**: Braco **Escolaridade** - Primeira Série do Primeiro Grau(menos de um ano) **Naturalidade** - Serra - Espírito Santo. **Residência** - Beco da Alvorada - 6 - fundos - Favela Sul - Lagoa da Conceição - Florianópolis - SC

Queixa principal

Caroços no pescoço.

História da doença atual

A mãe relata que há dois meses surgiram caroços no pescoço da criança, que vêm lentamente aumentando de tamanho. Nega sinais flogísticos e supuração ou fistulização dos gânglios cervicais. Paralelamente, notou que J.P.S. vinha perdendo o apetite, tendo emagrecido cerca de 2 Kg nos últimos 60 dias. Neste mesmo período, J.P.S. apresentou febre baixa (não aferida), vespertina.

História gestacional, parto, vacinal e co-morbidade

Gestacional e parto: nascido de parto normal a termo, amamentado até 3 meses. Sentou com 7 meses e andou com 14 meses. Regular aprendizagem na escola.

História vacinal: vacinações atualizadas.

Co-morbidade: Coqueluche aos 2 anos. Piodermites de repetição. Nega pneumopatias, alergias e cirurgias anteriores.

História social e familiar

Renda familiar - de 2 salário mínimos

Condições de habitação - mora em casa de 1 cômodo, com geladeira e fogão a gás butano, com 1 porta externa, sem instalações sanitárias, mas com água encanada.

Coabitação - mora com a mãe e dois irmãos(5 a 9 anos), com boa saúde. O pai faleceu há 5 anos de causa desconhecida. Mãe empregada doméstica.

Contágio - nega contato com doente de tuberculose.

Exame físico

Aspecto geral : Escolar cooperativo ao exame, emagrecido.

Observação física: Mucosas hipocoradas (++/4), anictérico, acianótico, eupneico.

Peso: 18,5 Kg; **Altura**: 110 cm; **Temperatura Axilar**: 37,3º C.

Cabeça e pescoço: cadeia de linfonodos cervicais e submandibulares aumentados de volume, do tamanho de azeitonas pequenas, aderentes aos planos profundos, dolorosos à palpação, sem sinais de flogose. Orofaringe sem alterações. Dentes em regular estado de conservação.

Tórax: simétrico, expansibilidade conservada bilateralmente, respiração tóraco-abdominal.

Aparelho respiratório: frequência respiratória 22ipm. Percussão e ausculta sem alterações.

Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, 90 bpm, ausência de sopros. Pressão arterial: 90 x 70 mmHg.

Abdome: plano, indolor à palpação superficial e profunda, linfonodos inguinais pouco aumentados de volume. Murmúrio vesicular normal. Ausência de hepatoesplenomegalia.

Membros: cicatrizes hipocrônicas em membros inferiores, pulsos palpáveis e isócronos.

Sistema nervoso: marcha e reflexos normais.

1) Discuta as hipóteses diagnósticas e os exames complementares?

Informações complementares

Lesões ganglionares periféricas em crianças

O achado de gânglio periférico aumentado é situação clínica muito freqüente em pediatria: pode tratar-se de simples adenomegalia reacional ou até, mais raramente, de neoplasias.

J.P.S. vinha com adenomegalia de curso crônico com aumento progressivo. Assim, as doenças de evolução aguda, como rubéola, adenite satélite diftérica, escarlatina, toxoplasmose, leptospirose e outras, podem ser excluídas. Dentre as adenomegalias de curso crônico, destacam-se as adenopatias crônicas satélites, muito comuns na infância. Localizam-se, principalmente, na região cervical e relacionam-se com processos sépticos de rinofaringe, garganta e boca. São gânglios duros, de pequenas dimensões que representam uma “cicatriz” de infecções passadas. Adenopatias crônicas satélites não afetam o estado geral do paciente, nem causam febre, como vinha ocorrendo com J.P.S.

Existem outras enfermidades que causam adenopatias crônicas na infância, mas estas vêm acompanhadas de achados clínicos e laboratoriais sugestivos. É o caso das neoplasias, do linfogranuloma venéreo (ocorre na região inguinal e é raro na infância), da paracoccidiodomicose (rara na infância), da doença de Chagas (na forma aguda, com lesão no ponto de inoculação do parasita), da filariose, além de outras mais raras.

Neste paciente, deve-se considerar a possibilidade de tuberculose ganglionar periférica, já que esta costuma ter evolução lenta, com acometimento do estado geral, comprometendo, de preferência, as cadeias cervicais. A tuberculose ganglionar periférica pode apresentar tanto regressões espontâneas como ulceração, fistulização ou até calcificação do gânglio. As adenomegalias em adultos, principalmente as cervicais, causadas pela tuberculose, pela paracoccidiodomicose ou pelas neoplasias (linfomas, por ex.), são de difícil diferenciação clínica. Apesar da ausência de história de contato, a hipótese de tuberculose é corroborada pelo fato de tratar-se de uma das formas extrapulmonares mais comuns até o início da vida adulta. No entanto, é certo, também, que muitos casos de adenomegalia cervical são diagnosticados e tratados incorretamente como tuberculose.

Exames complementares

A investigação etiológica de adenopatias na infância deve, sempre que possível, iniciar-se com exames não invasivos, como os sorológicos (toxoplasmose, mononucleose). Caso não se obtenha o diagnóstico, deve-se efetuar a biópsia do(s) gânglio(s) afetado(s). Os exames histopatológico e bacteriológico do material assim obtido permitem o diagnóstico etiológico na maioria dos casos.

O paciente foi encaminhado a hospital de referência para fazer biópsia ganglionar. Se houvesse “flutuação” ou fistulização nos gânglios, a punção ganglionar poderia permitir o diagnóstico. Na investigação diagnóstica de formas extrapulmonares de tuberculose, sempre que possível, deve ser feita a radiografia do tórax, mesmo na ausência de sintomas pulmonares, pois podem ser detectadas adenomegalias mediastínicas, calcificações ou lesões sugestivas de tuberculose inativa, elementos coadjuvantes para o diagnóstico. A radiografia do tórax foi normal.

Como 80% dos doentes de tuberculose são reatores ao teste tuberculínico (PPD), este contribui para o diagnóstico de tuberculose. Se o teste for não-reator indica, mais provavelmente, que a doença em questão não é tuberculose.

Laudo do exame histopatológico

O laudo histopatológico da biópsia revelou gânglio linfático com perda de sua arquitetura habitual, exibindo proliferação difusa de estruturas granulomatosas, constituídas por halo linfocitário, histiócitos, células epitelióides e células gigantes tipo Langehans; necrose de caseificação no centro dos granulomas; ausência de parasitos após a coloração pela metanamina; raros bacilos álcool-ácido-resistentes após coloração de Ziehl-Neelson.

Micobactérias atípicas, principalmente a *M. scrofulacea*, podem determinar doença idêntica à tuberculose ganglionar periférica causada pelo *M. tuberculosis*.

J.P.S. havia sido vacinado com BCG e não fez teste tuberculínico. Sabe-se, porém, que a reatividade à prova tuberculínica cai com o passar do tempo após a vacinação BCG. Este exame poderia ter sido útil na avaliação diagnóstica de J.P.S., pois, em caso de tuberculose, seria de se esperar que fosse reator forte.

Com base no exame histopatológico do gânglio firmou-se o diagnóstico de tuberculose e foi feita a notificação do caso.

Defina o esquema de tratamento do caso e o plano de acompanhamento

Acompanhamento do tratamento

De volta à unidade de saúde de origem, Dr. Aurélio, o médico que estava acompanhando J.P.S., orientou a mãe do paciente sobre a administração dos medicamentos (ver capítulo 4 - tópico 5 Esquemas de Tratamento) e recomendou que trouxesse os comunicantes. Explicou-lhe também que, de acordo com a evolução do caso, o tratamento levaria seis meses, e que a criança teria que ser trazida mensalmente à unidade para controle do tratamento.

Durante os quatro primeiros meses de tratamento, J.P.S. compareceu regularmente à unidade. Ao final do quarto mês, já se observava regressão total do quadro ganglionar, ausência de sintomas, e ganho ponderal de 3 kg.

J.P.S. não compareceu à consulta no quinto mês e, decorridos trinta dias desta data, a visitadora foi à sua residência. Lá, constatou que mãe de J.P.S. não o havia levado à consulta, porque acreditava que ele já estava curado, não mais se justificando a continuidade do tratamento.

A visitadora explicou que, em hipótese alguma, o tratamento deveria ser interrompido antes da ordem médica e que a regressão dos sintomas não significava, necessariamente, cura. Orientou-a a voltar à unidade de saúde no dia seguinte para reavaliação pelo médico.

Na consulta médica, Dr. Aurélio reiniciou o uso da RMP e da INH (veja capítulo 4 - Tratamento da Tuberculose) e, ao final de 2 meses, como não houvesse qualquer sinal de atividade da doença, deu alta a J.P.S.

Informou à mãe que deveria trazer J.P.S. à unidade em caso de reaparecimento das adenomegalias ou em presença de qualquer outro sintoma.

O abandono do tratamento é freqüente e deve ser evitado ao máximo através de orientações ao doente ou a seus responsáveis. O uso irregular da medicação pode gerar resistência bacteriana às drogas, dificultando a cura. No caso de J.P.S., como o esquema terapêutico vinha sendo seguido corretamente até sua suspensão no quinto mês, não houve risco de desenvolvimento de germes resistentes, possibilitando o reinício do tratamento com os mesmos remédios.

Nos casos de falência do Esquema I, motivada por uso irregular da medicação ou por resistência primária, está indicado o Esquema II (SM+ETH+EMB+PZA). Se, mesmo com este esquema, não houver evolução favorável do quadro, deve-se fazer uma cultura para *M. tuberculosis* do material da lesão com teste de sensibilidade aos quimioterápicos, para elaboração de um esquema terapêutico eficaz. O Esquema 2 é pouco utilizado para crianças, já que nelas quase não ocorre resistência bacteriana, devido ao pequeno número de bacilos nas lesões.

5.4 Caso 4

Identificação

Nome - Damião de Oliveira Prado; **Nome da Mãe**: Alice Oliveira Prado **Idade** - 11 meses;

Sexo - Masculino; **Cor**: Parda.

Naturalidade - Rio de Janeiro - RJ

Residência - Avenida Suburbana, 3564 - Ladeira da Serrinha - Madureira - Rio de Janeiro - RJ.

História da doença atual

O menor adoeceu há 2 semanas, apresentando febre, sendo inicialmente feito diagnóstico de amigdalite e tendo sido medicado com amoxicilina. Evoluiu com agravamento do estado geral e com gemidos constantes, sendo então substituído o antimicrobiano. Ao final da segunda semana, tornou-se sonolento após vários episódios de vômitos.

História gestacional, parto, vacinal e co-morbidade

Gestacional e parto - nascido de parto normal a termo, teve desenvolvimento psicomotor próprio para a idade.

Vacinal - "nunca foi vacinado".

Co-morbidade - freqüentes estados gripais e um episódio de otite aguda aos 8 meses de idade.

História social e familiar

Renda familiar - de 2 salário mínimos

Condições de habitação - mora em casa de três cômodos(sala/banheiro, cozinha e quarto), com geladeira e fogão a gás butano, duas portas e uma janela externas.

Coabitação - moro com os pais, dois irmãos mais velhos e uma tia paterna. Pai pedreiro e mãe faxineira, ambos saudáveis.

Contágio - tia paterna em tratamento de tuberculose pulmonar há 1 mês. Não atenderam à orientação do médico do Centro Municipal de Saúde para que todos da família fossem examinados.

Exame físico

Aspecto Geral: criança emagrecida, largada no leito, idade aparente menor que a idade real, irritada ao manuseio.

Observação Física: respirando livremente, acianótica e anictérica. Hipohidratado ++/ 4+, Mucosas levemente descoradas. Gânglios impalpáveis. Pele dos membros inferiores com cicatrizes sugestivas de impetigo.

Peso: 9 Kg. **Comprimento:** 80 cm; **Temperatura Axilar:** 37 C.

Ausculta cardíaca: ritmo regular em 2 tempos. Bulhas hiperfonéticas. Sopro sistólico +++/ 6+ pancardiaco mais audível em foco mitral sem irradiações, PA 90 x 60 mmHg.

Ausculta pulmonar: taquipneico, com MV audível em ambos os pulmões, estertores subcrepantes difusos.

Abdome: depressível. Fígado palpado 3 cm abaixo do RCD na linha hemiclavicular direita. Espaço de Traube livre.

Membros: sem edemas, sem artropatias e extremidades quentes.

SNC: torporoso. Pupilas isocóricas e reagentes à luz. Desvio conjugado dos olhos para a direita. Redução da força muscular em dimídio esquerdo com equivalente convulsivo deste mesmo lado. Paresia de VI par a direita. Rigidez intensa de nuca.

- 1) *Com base nos dados coletados até aqui discuta as hipótese diagnósticas.*
- 2) *Identifique qual sistema deve estar comprometido e a possível etiologia do processo.*
- 3) *Como deve ser investigada a etiologia desse quadro clínico?*

Informações complementares

Hipóteses diagnósticas e roteiro diagnóstico

Menor sem história vacinal, com doença de evolução insidiosa caracterizada por febre, vômitos e sinais de irritação meníngea. As alterações neurológicas são compatíveis com um processo expansivo intracraniano ou uma síndrome de meningite. As meningites são doenças de natureza infecciosa ou não e o exame do líquido deve examinar estas hipóteses. Como a criança não foi vacinada como BCG e tem história de contágio com tuberculose o raios x do tórax deve ser realizado, pois alterações radiológicas de tuberculose primária são comuns(miliar ou foco ghon).

4) *Antes de estudar os laudos dos exames, discuta o modo como deve ser feita a solicitação da tomografia e indique todas as pesquisas que devem ser realizadas no exame do líquido.*

Laudos dos exames complementares

Laudo da Tomografia Computadorizada Cerebral(TCC) - sulcos corticais proeminentes. Núcleos da base, tálamo e regiões capsulares sem alterações. Hidrocefalia supratentorial com pequena transudação. Hemisférios cerebelares de aspecto anatômico. Diminuta área hipodensa adjacente ao corno frontal do ventrículo lateral esquerdo sugerindo infarto.

Laudo do Exame do Líquor - líquido claro, com citometria global de 400 cels/ mm³.

Citometria específica: 70 % linfomononucleares e 30% de polimorfonucleares.

Proteínas totais - 150 mg% (N: 20 - 40 mg%)

Glicose -13 mg% (N: 1/2 a 2/5 da glicemia)

Exame bacteriológico direto - não foram encontradas bactérias (método de Gram)

Cultura - estéril após 72 horas.

Pesquisa de antígenos bacterianos - prova de aglutinação em látex de antígenos liberados pelo *S. pneumoniae*, *H. influenzae b* e *N. meningitidis* (A, B, C, Y e W135) - não reagente.

Baciloscopia direta -Não foram encontrados BAAR (método de Ziehl)

O material foi semeado em meio de Löwestein.

Pesquisa direta de fungos - não foram encontradas leveduras (método de tinta da China).

O material foi semeado em meio de Sabouraud.

Pesquisa de antígenos liberados pelo *C. neoformans* - prova de aglutinação em látex - não reativo

Reação para HSV e HZV (reação de Elisa) - não reagente.

Glicemia: 60 mg%.

Hemograma: hematócrito 33%, hemoglobina 11,8 g%, leucometria: total 8000 com 6% monócitos.

PPD não reator.

RX de tórax: infiltrado micronodular difuso.

Cultura de material de lavado gástrico em Meio de Löwestein - foi realizada e somente com 2 meses mostrou crescimento de *M. tuberculosis*.

5) *Discuta os laudos do exame, respondendo ao seguinte: o que significa do resultado da TCC, o que significa o achado no líquido, o significado do PPD e porque foi solicitado a glicemia.*

6) *Frente aos resultados até aqui, discuta as hipóteses diagnósticas mais prováveis e indique o tratamento. Use o roteiro do quadro Condutas Clínicas frente a crianças com risco de Tuberculose do capítulo de diagnóstico, faça a pontuação e calcule o escore de probabilidade de meningoencefalite tuberculosa.*

Significados dos exames e conclusões sobre o diagnóstico

O laudo do TCC concluiu por uma hidrocefalia comunicante supratentorial com pequena área de infarto. Considerando a falta de história vacinal, a história da doença, a TCC que afastou o diagnóstico de processo expansivo intracraniano e o resultado do exame do líquido concluiu-se por tratar-se de Síndrome de Meningite Asséptica (termo usado para designar meningite que pode ser de origem infecciosa ou não, cuja causa não é aparente após pesquisa inicial de rotina). As causas mais frequentes de Síndrome de Meningite Asséptica são:

1 - Meningite parcialmente tratada: poderia ser enquadrado como meningite bacteriana parcialmente tratada pois o curso da doença pode ser modificado através do uso de antimicrobiano que atravessa a barreira hemato-encefálica, tratando parcialmente a meningite. (ver quadro, *Diagnóstico Diferencial da Meningite Asséptica*, capítulo 3 - Diagnóstico da Tuberculose).

2 - Meningites virais: as viroses representam a maior causa de S. de meningite asséptica. No diagnóstico líquido das meningites virais, ao contrário do encontrado no caso, a glicorraquia em geral é normal e a concentração de proteínas é normal ou ligeiramente aumentada. É pouco provável que se trate de enterovírus pois nas crianças o curso de doença costuma ser mais curto. Também a causada pelo vírus da caxumba, aparece no curso da caxumba, usualmente benigna, com evolução autolimitada, ocorrendo mais em homens na faixa entre 5 e 9 anos. No Herpes vírus a evolução é benigna, ocorre mais frequentemente em adultos jovens e, em geral, está associado a herpes genital.

3 - Meningite por fungos: o *C. neoformans* é o mais freqüente agente etiológico, afeta todas as idades, porém é mais comum em adultos com idade compreendida entre 30 e 60 anos.

4 - Meningite tuberculosa: a história de contágio, sem vacinação BCG, o quadro clínico e os exames complementares (inclusive a radiografia do tórax com padrão miliar) com laudo na ocasião, indica que o diagnóstico mais provável seja de meningite tuberculosa.

5 - O escore do quadro estimou: foram encontrados os critérios A + B2 + B3 + D + E: *Meningite tuberculosa é altamente provável.*

7) *Indique o esquema de tratamento apropriado ao caso e faça o plano de acompanhamento*

Esquema de tratamento

O esquema é o 1M) (**ver capítulo 3 de Tratamento**). Lembramos que, nestas formas de tuberculose, o uso de corticosteróides é recomendado com o objetivo de reduzir a pressão liquórica normalizar o líquido e tratar (no caso) a hidrocefalia. A terapia com prednisona, na dose inicial de, aproximadamente, 1 mg/Kg/d, pode ser reduzida após 2 semanas e interrompida com 4 a 6 semanas.

Evolução e comentários

A paciente evoluiu com agravamento da hidrocefalia, sendo necessária derivação peritoneal. Recebeu alta após 6 semanas com seqüelas. A cultura de líquido em meio de Löwenstein foi positiva.

O caso apresentado é exemplo da dificuldade em diagnosticar meningoencefalite tuberculosa. Para melhorar o prognóstico, é necessário agilizar o diagnóstico e instituir o tratamento o mais rápido possível. Lembramos também que a história da doença atual e os dados epidemiológicos devem ser cuidadosamente colhidos e valorizados. Não se justifica a introdução de antimicrobiano sem segurança no diagnóstico.

TUBERCULOSE
INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO – SINAN WINDOWS

N.º - Anotar o **número da notificação** atribuído pela unidade de saúde para identificação do caso (Ex. número do registro na unidade de saúde, número do prontuário). **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**

1 - Este campo identifica o tipo de notificação, informação necessária à digitação. Não é necessário preenchido.

2 - Anotar a data da notificação: data de preenchimento da ficha de notificação/investigação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**

3 - Preencher com o nome completo do município, ou código correspondente segundo cadastro do IBGE, onde está localizada a unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**

4 - Preencher com o nome completo da unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) ou código correspondente segundo cadastro estabelecido pelo SINAN que realizou a notificação do caso **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

5 - Nome do agravo/doença, ou código correspondente estabelecido pelo SINAN (CID 10), que está sendo notificado

6 - Anotar a data em que foi realizado o diagnóstico do caso. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

7 - Preencher com o nome completo do paciente (sem abreviações)

8 - Preencher com a data de nascimento do paciente (dia/mês/ano) de forma completa

9 - Anotar a idade do paciente somente se a data de nascimento for desconhecida (Ex. 20 dias = 20 D; 3 meses = 3 M; 26 anos = 26 A). Se o paciente não souber informar sua idade, anotar a idade aparente OBS: Se a data de nascimento não for preenchida, a idade será **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

10 - Preencher segundo a categoria referente ao sexo do paciente (M = masculino, F = feminino e I = ignorado)

11 - Preencher com o código correspondente à cor ou raça declarada pela pessoa: 1) Branca; 2) Preta; 3) Amarela (compreendo-se nesta categoria a pessoa que se declarou de raça amarela); 4) Parda (incluindo-se nesta categoria a pessoa que se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça); 5) Indígena (considerando-se nesta categoria a pessoa que se declarou indígena ou índia)

12 - Preencher com o código correspondente ao número de anos de estudo concluídos. A classificação é obtida em função da série e do grau que a pessoa está freqüentando ou freqüentou considerando a última série concluída com aprovação. A correspondência é feita de forma que cada série concluída com aprovação corresponde a um ano de estudo. (Ex. Paciente cursou 4 anos, porém não concluiu o último ano, portanto o paciente deverá ser incluído na categoria de 1 a 3). Este campo não se aplica para paciente com idade inferior a 7 anos.

13 - Preencher com o número do **CARTÃO ÚNICO** do Sistema Único de Saúde - SUS

14 - Preencher com o nome completo da mãe do paciente (sem abreviações)

15 - Anotar o tipo (avenida, rua, travessa, etc.), nome completo ou código correspondente do logradouro da residência do paciente. Se o paciente for indígena anotar o nome da aldeia.

16 - Anotar o número do logradouro da residência do paciente (Ex. nº 575)

17 - Anotar o complemento do logradouro (ex. Bloco B, apto 402, lote 25, casa 14, etc.).

18 - Anotar o ponto de referência para localização da residência do paciente (Ex. Perto da padaria do João)

19 - Anotar a sigla da Unidade Federada da residência do paciente (Ex. DF)

20 - Anotar o nome do município (ou código correspondente segundo cadastro do IBGE) da residência do paciente Anotar o nome do distrito de residência do paciente

21 - Anotar o nome do bairro (ou código correspondente segundo cadastro do SINAN) de residência do paciente

22 - Anotar o código de endereçamento postal do logradouro (avenida, rua, travessa, etc.) da residência do paciente (Ex. CEP: 70.036-030)

23 - Telefone do paciente.

24 - Zona de residência do paciente (Ex. 1 = área com características estritamente urbana; 2 = área com características estritamente rural; 3 = área rural com aglomeração populacional que se assemelha à uma área urbana)

25 - Anotar o nome do país de residência quando o paciente notificado residir em outro país

26 - Preencher com o número do prontuário do paciente na Unidade de Saúde onde se realiza o tratamento

27 - Informar a atividade exercida pelo paciente no setor formal, informal ou autônomo ou sua última atividade exercida quando paciente for desempregado. O ramo de atividade econômica do paciente refere-se as

atividades econômicas desenvolvidas nos processos de produção do setor primário (agricultura e extrativismo); secundário (indústria) ou terciário (serviços e comércio).

28 - Preencher com o código correspondente a situação de entrada do paciente na Unidade de Saúde. O item TRANSFERÊNCIA se refere àquele paciente que comparece a esta Unidade de Saúde para dar continuidade ao tratamento iniciado em outra Unidade de Saúde, desde que não tenha havido interrupção do uso da medicação por mais de 30 dias. Neste último caso, o tipo de entrada deve ser "Reingresso após abandono". Os conceitos de "Caso Novo" e "Recidiva" estão referidos no Manual de Normas Técnicas da Tuberculose. A opção "Não Sabe" deve ser assinalada quando o paciente não souber fornecer informações. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO.**

29 - Preencher com o código correspondente o resultado da teleradiografia de tórax ou abreugrafia (o código 3 diz respeito a outras alterações que não são compatíveis com a tuberculose) por ocasião da notificação.

30 - Preencher com o código correspondente o resultado do teste tuberculínico por ocasião da notificação:

1 - Não reator (0 - 4mm)

2 - Reator fraco (5 - 9mm)

3 - Reator forte (10mm ou mais)

4 - Não realizado

31 - Preencher com o código correspondente segundo a forma clínica da tuberculose (pulmonar exclusiva, extrapulmonar exclusiva ou pulmonar + extrapulmonar) por ocasião da notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

32 - Preencher com o código correspondente à localização extrapulmonar da tuberculose nos casos em que o paciente apresente a forma clínica igual a 2 ou 3. O item OUTRAS se refere às formas extrapulmonares que não estão listadas no campo da ficha. Caso o paciente apresente mais de uma localização extrapulmonar, preencher a segunda casela do campo. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO QUANDO 31 = 2 OU 3.**

33 - Preencher com o código correspondente do agravo presente no momento da notificação do caso.

34 - Preencher com o código correspondente o resultado da baciloscopia de escarro para BAAR (Bacilo álcool-ácido resistentes) realizada em amostra para diagnóstico. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

35 - Preencher com o código correspondente o resultado da baciloscopia de outro material para BAAR realizada em amostra para diagnóstico

36 - Preencher com o código correspondente o resultado da cultura de escarro para *M. tuberculosis* realizada em amostra para diagnóstico. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

37 - Preencher com o código correspondente o resultado da cultura de outro material para *M. tuberculosis* realizada em amostra para diagnóstico

38 - Preencher com o código correspondente o resultado da sorologia para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)

39 - Preencher com o código correspondente o resultado do exame histopatológico para diagnóstico de TB (biópsia)

40 - Preencher com a data de início do tratamento atual na unidade de saúde que está notificando o caso.

41 - Preencher com o código correspondente as drogas que estão sendo utilizadas no esquema de tratamento prescrito. Listar no quadro OUTRAS as drogas utilizadas nos esquemas alternativos (Ex. OFLOXACINA + RIFABUTINA)

42 - Preencher com o código correspondente se o paciente está em tratamento supervisionado para a tuberculose (conforme norma do PNCT/MS)

43 - Informar se o paciente adquiriu a doença em decorrência do processo de trabalho, determinada pelos ambientes ou condições inadequadas de trabalho (contaminação acidental, exposição ou contato direto). Observações: informar as observações necessárias para complementar a investigação.

44 - Informar o nome do município/unidade de saúde responsável por esta investigação.

45 - Informar o código da unidade de saúde responsável por esta investigação.

46 - Informar o nome completo do responsável por esta investigação. ex.: Mário José da Silva

47 - Informar a função do responsável por esta investigação. ex.: enfermeiro

48 - Registrar a assinatura do responsável por esta investigação.

Tuberculose 06/11/00



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SES –

Sistema Nacional de Agravos de Notificação
Relatório de Tuberculose

ANEXO 6

Página: 1

Boletim de acompanhamento de casos de Tuberculose por município de atendimento atual

Município de atendimento atual:

Unidade de saúde atual:

Nº da notificação atual	Data de notificação atual	Nome	Bacilosc. 2º mês	Bacilosc. 4º mês	Bacilosc. 6º mês	Data de mudança do trat.	Nº de contatos examinados	Situação 9º mês	Situação 12º mês	Situação encerram.	Di. do encerr.	Cultura de escarro	Cultura de outro material	HIV	Histopat.	Observações

Cultura de escarro, Cultura de outro material, HIV: 1- Positiva; 2- Negativa; 3- Em andamento; 4- Não Realizada Baciloscopia do 2º mês/4º mês/6º mês: 1- Positiva; 2- Negativa; 3- Não Realizada Histopatologia: 1 BAAR positivo; 2- Sugestivo de TB; 3- Não sugestivo de TB; 4- Em andamento; 5- Não Realizado Situação no 9º mês (preencher p/ todos os casos, exceto meningite, exclusiva ou não); 1- Cura; 2- Abandono; 3- Óbito; 4- Transferência; 5- Mudança de diagnóstico; 6- Mudança de esq. por into./toxic. (cont. em trat. mas com outro esq.); 7- Continua em tratamento (Com esq. inicial); 8- Falência (cont. em trat. mas com outro esq.); Situação no 12º mês (p/ meningite, exclusiva ou não); 1- Cura; 2- Abandono; 3- Óbito; 4- Transferência; 5- Mudança de diagnóstico; 6- Mudança de esq. por into./toxic. (cont. em trat. mas com outro esq.); 7- Continua em tratamento (Com esq. inicial) Situação no encerramento (em todos casos): 1- Cura; 2- Abandono; 3- Óbito; 4- Transferência; 5- Mudança de diagnóstico; 6- TB Multirresistente (Resultado de teste de sensibilidade) Data do encerramento: Data da cura, abandono, óbito, transferência, mudança de diagn. ou do resultado do teste de sensibilidade (TB multirresistente). Data de mudança de tratamento: Preencher quando trat. Inicial substituído devido à toxicidade ou falência Emitido em: 05/10/2000 08:35:16

CRÉDITOS - 5ª EDIÇÃO - 2002

AUTORES

Ana Maria Miranda Pinto	Escola de Medicina e Cirurgia - UNI-RIO
Andréa Fortes	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Angela Maria Werneck Barreto	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Célio Silva	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Clémax Couto Sant' Anna	Faculdade de Medicina - UFRJ
Domênico Capone	Instituto de Tisiologia e Pneumologia / UERJ
Edna Akreman Macedo	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Fátima Moreira Martins	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Fernando Augusto Fiúza de Melo	Instituto Clemente Ferreira/Secr. de Estado da Saúde de São Paulo
Gilmário Mourão Teixeira	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Hisbello da Silva Campos	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Ilana Bejgel	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Jorge Alexandre Sandes Milagres	Hospital Mun. Raphael de Paula Souza - RJ
Jorge de Barros Afiune	Instituto Clemente Ferreira/Secr. de Estado da Saúde de São Paulo
José Rosemberg	Faculdade de Medicina PUC / SP
José Uéleres Braga	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
José do Vale Pinheiro Feitosa	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
José Roberto Lapa	Faculdade de Medicina UFRJ
Leda Fátima Jamal	Centro de Ref. de DST/Aids de SP/Secr. de Estado da Saúde de São Paulo
Luiz Carlos Corrêa da Silva	Sociedade Bras. de Pneumologia e Tisiologia
Margareth Pretti Dalcolmo	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Maria José Procopio	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Miguel Aiub Hijjar	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Philip Noel Suffys	Fundação Oswaldo Cruz
Sylvia Cardoso Leão	Universidade Fed. de São Paulo- Esc. Paulista de Medicina
Sonia Natal	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga
Walkíria Pereira Pinto	Centro de Ref. de DST/Aids de SP/Secr. de Estado da Saúde de São Paulo
Werner Paul Ott	Secretaria de Saude e do Meio Ambiente do Estado do RS

REVISÃO DE CONTEÚDO

José do Vale Pinheiro Feitosa	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Mário Sérgio Nunes	Sociedade Bras. de Pneumologia e Pneumologia - DF

COLABORADORES

Ademildes Navarine	Hospital Mun. Raphael de Paula Souza - RJ
Álvaro Augusto S. da Cruz Filho	Hospital Univ. Edgard Santos / UFBA
Antônio Carlos Moreira Lemos	Hospital Univ. UFBA
Antônio Roberto Leite Campelo	Universidade Federal de Pernambuco
Ayrdes Benedita Duarte dos A. Pivetta	Faculdade de Ciências Médicas - UFMT
Carlos Alberto de Assis Viegas	Hospital Univ. Federal de Brasília
Carlos Fernando Rizzon	Hospital Sanatório Partenon - Secr. Estadual de Saúde do RS
Eduardo Pamplona Bethlem	Escola de Medicina e Cirurgia - UNI-RIO
Francisco Vargas Suso	Faculdade de Medicina USP
Germano Gerhardt Filho	Fundação Atauilpho de Paiva - RJ
Irlan Peçanha Tartaglia	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Hélio Ribeiro Siqueira	Faculdade de Ciências Méd. UERJ
Jorge Luiz Pereira e Silva	Universidade Federal da Bahia
Lisete Ribeiro Teixeira	Instituto do Coração - HCFMUSP
Lucélia de Azevedo Henn	Faculdade de Medicina UFRGS
Lúcia de Fátima Cadilhe de Oliveira Costa	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Lya Leyla Menezes	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Márcia Seiscento	Hospital das Clínicas - SP
Maria do Socorro L. Cardoso	Faculdade de Ciências Médicas - UFAM - AM
Mário Sérgio Nunes	Sociedade Bras. de Pneumologia e Tisiologia - DF
Murilo José de Barros Guimarães	Faculdade de Ciências Médicas / UFPE
Oswaldo Shigueome Beppu	Faculdade Medicina - Univ. Fed. SP
Reynaldo Quagliato Júnior	Faculdade Ciências Méd. UNICAMP
Ricardo Marques Dias	Hospital Univ. Gaffreé e Guinle - RJ
Rodney Luiz Frare e Silva	Faculdade de Medicina do Paraná
Ruth Glatt	Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA
Tatiana Senna Galvão Nonato Alves	Hospital Octávio Mangabeira - UFBA
Valdério do Valle Dettoni	Centro Biomédico da UFES - ES
Valéria Goês Ferreira Pinheiro	Faculdade de Medicina da Univ. do Ceará
Virgílio Tonietto	Faculdade de Medicina - PUC/RS
Waldir Teixeira do Prado	Santa Casa de Belo Horizonte - MG

Revisão Gramatical:

Maria Beatriz Canella Dias Campos

Revisão:

Lúcia de Fátima Cadilhe de O. Costa

Comissão Científica de Tuberculose da SBPT

Antônio Carlos Moreira Lemos
Fernando Augusto Fiúza de Melo
Margareth Dalcolmo
Ninarosa Calzavara Cardoso

Editoração Eletrônica

Tania Maria Alves

Capa:

Elias Alves Pereira

Carlos Fernando Carvalho Rizzon
Márcia Seiscento
Miguel Aiub Hijjar
Tatiana Senna Galvão Nonato Alves

CRÉDITOS – 4ª EDIÇÃO - 1994

AUTORES

Ana Maria Miranda Pinto - Hosp. Est. São Sebastião - RJ
Angela Maria Werneck Barreto - CNCT/MS
Antonio Ruffino Netto - Fac. Med. Rib. Preto - USP
Clemax Couto Sant'Anna - Fac. Medicina - UFRJ
Elias Correa Mourão - CNCT/MS†
Geraldo de Noronha Andrade - ITP/UFRJ
Clermano Gerhardt Filho - CNCT/MS
Gilberto Ribeiro Arantes - Fac. Saúde Pública - USP
Gilmário Mourão Teixeira - CNCT/MS
Hisbello da Silva Campos - CNCT/MS

José Antônio Nunes de Miranda - CNCT/MS
José do Vale Pinheiro Feitosa - CNCT/MS
Margareth Pretti Dalcolmo - CNCT/MS
Maria Lucia Fernandes Penna - CNCT/MS
Miguel Aiub Hijjar - CNCT/MS
Oswaldo Shigueomi Beppu - Esc. Paulista de Medicina
Pedro Augusto de Araújo Romão - ITP/UFRJ
Roni Marques - ITP/UFRJ
Sonia Natal Ribeiro - CNCT/MS
Waldir Teixeira do Prado - Fac. Medicina - UFMG

ASSESSORIA PEDAGÓGICA

Nilma Santos Fontanive - NUTES/UFRJ (Coordenação)
Eliana Cláudia de Otero Ribeiro - NUTES/UFRJ

Elizabeth Menezes Teixeira - NUTES/UFRJ

CONSULTORES

Alfred Lemle - Fac. Medicina - UFRJ
Aloysio de Paula - Fac. Medicina - UERJ †
Bruno Carlos Palombini - Fac. Medicina, UFRGS
José Andraus Chaieb - Fac. Medicina UFRGS
Manuel Lopes dos Santos - Esc. Paulista de Medicina

Mário Rigatto - Fac. Medicina, UFRGS
Mateus Romeiro Neto - Fac. Medicina - USP
Newton Manhães Bethlem - Fac. Medicina - UFRJ
Otavio Ribeiro Ratto - Esc. Paulista de Medicina

COLABORADORES

Almério de Souza Machado - Universidade Federal da Bahia
Aloísio Falqueto - Universidade Fed. do Espírito Santo
Amariles de Souza Borba - Fundação Univ. Fed. do Piauí
Ana Maria Miranda Pinto - Hosp. Est. São Sebastião
Anísio Ludwig - Universidade Fed. de Santa Catarina
Antônio Carlos Peçanha Mastins - Univ. Fed. da Bahia
Antônio de Deus Filho - Fund. Universitária do Piauí
Antônio José Ledo Alves da Cunha - U. Fed. do Rio de Janeiro
Antônio Luiz Boavista Nery - Univ. Federal do Rio de Janeiro
Antônio Roberto Leite Campelo - Univ. Federal de Pernambuco
Augusto Cesar Serruya - Fundação Educacional do Pará
Aunir José Carneiro - Univ. Federal do Rio de Janeiro
Beatriz M. Azambuja Bastos Guimarães - U. Fed. do R.G. Sul
Beltrão Paiva Castello Branco - Univ. Fed. da Paraíba
Benedito Tacariju Rodrigues Pauxis - Fund. Educ. do Pará
Claudia de Castro e Silva - Universidade Fed. do Ceará
Clóvis Botelho - Universidade Fed. do Mato Grosso
Dietrich W. Todt - Universidade Federal de Sergipe
Enzo dos Santos Corazolla - Univ. Fed. do Mato Grosso
Ezemar Marques de Andrade - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
Fernando Antônio de Abreu e Silva - Un. Fed. do R.G. do Sul
Francisco José Caldeira Reis - Univ. Fed. de Minas Gerais
Gersen Pomp - Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Gerson Thomé Marino - Univ. Fed. do Espírito Santo
Gilberto Petty da Silva - Escola Paulista de Medicina
Gilson dos Santos Moreira - Fund. Univ. do Amazonas
Heliana Nunes Feijó Leite - Fund. Univ. do Amazonas
Hélio Ribeiro de Siqueira - Univ. Est. do Rio de Janeiro
Ibraim Almeida Filho - Universidade Fed. do Maranhão
Isolque Pimentão Arantes - Univ. Fed. de Goiás
Itamar Tatuhy Sardinha Pinto - Univ. Fed. de Minas Gerais
Ivoneide Alves de Araújo Vieira - Univ. Fed. da Paraíba
† in memoriam

João Audifax Cezar de Albuquerque - Univ. F. de Pernambuco
João Batista Bonnassis Júnior - Univ. Fed. de Santa Catarina
João Mendonça Filho - Univ. Fed. de Goiás
José Angelo Rizzo - Univ. Fed. de Pernambuco
José Augusto Aguiar - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
José Carlos Bruno da Silveira - Univ. Fed. de Minas Gerais
José Taquarussu Fiusa Lima - Univ. Nacional de Brasília
Katsumi Osiro - Escola Paulista de Medicina
Leo Choma - Univ. Federal do Paraná
Lúcio José Botelho - Univ. Federal de Santa Catarina
Luiz Flávio Figueiredo de Lima - Fund. Educ. do Pará
M^{ra} de Fátima Bazhuni P. de Souza - U. Fed. do Rio de Janeiro
Maria do Socorro Lucena Cardoso - Fund. Univ. do Amazonas
Maria Marlene Costa Câmara - Univ. Fed. da Paraíba
Monir Arnim Aby-Zayan - Univ. Fed. do R. G. do Norte
Nelson Augusto Rosário Filho - Univ. Fed. do Paraná
Otelo Schwambach Ferreira - Univ. Fed. de Pernambuco
Paulo Tavares - Univ. Nacional de Brasília
Pedro Felipe Carvalhede de Bruin - Univ. Fed. do Ceará
Raimundo Nonato Queiroz de Leão - Fund. Educ. do Pará
Raimundo Nonato Souza - Univ. Fed. do Maranhão
Reginaldo Soares do Rêgo - Fund. Univ. Fed. do Piauí
Roberto Brólio - Universidade de São Paulo
Roberto Diniz Vinagre - Univ. Fed. de Mato Grosso
Rodney Luiz Frare e Silva - Univ. Fed. do Paraná
Sebastião Duarte de Barros Filho - Univ. Nac. de Brasília
Sidney Innocencio Reis - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
Terezinha Martire - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
Vera Beatriz Guirland Vieira - Uni. Fed. do R. G. do Sul
Walber Vieira - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
Yvelise Castro de Andrade - Univ. Fed. do R.G. do Norte

PRODUÇÃO GRÁFICA & REVISÃO DA 3ª EDIÇÃO

Coordenação: Maria Alice Sigaud Machado Coelho (NUTES/UFRJ)

E Maria José Procópio Ribeiro de Oliveira (CRPHF/FNS)

Revisão: Dilva Mastins Monteiro (NUTES/UFRJ)

Ulisses Maciel (NUTES/UFRJ)

Produção: Iolanda Maria da Costa (NUTES/UFRJ)

Fotolitos preto e branco: José Luiz da Luz (NCE/UFRJ)

Capa: Juarez de F. Castro (Gráfica/UFRJ)

Digitação: Luiz Alípio de Oliveira Lima

Interação e Normalização: Osvaldélia S. Pernambuco

Agradecimentos aos Institutos de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira e Instituto de Tisiologia e Pneumologia, da UFRJ e Hospital de Curicica,

Diagramação e Arte: A. L. Miranda (NUTES/UFRJ)

Sérgio Murilo Thadeu (NUTES/UFRJ)

Fotografia: Jonathas Costa (NUTES/UFRJ)

Marco Aurélio S. Rodrigues (NUTES/UFRJ)

Programação Visual: Silvío J. T. Leite (Coordenação)

Claudia Adriana Fontes Borges

Edite Maria da Silva

Leila Maria da Silva

Sandra Lopes Machado

Sérgio de Sena Tavares

CRÉDITOS - 1ª EDIÇÃO - 1987

AUTORES

Angela Maria Werneck Barreto - CNCT/MS
 Antonio Ruffino Netto - Fac. Med. Rib. Preto - USP
 Clemax Couto Sant' Anna - Fac. Medicina - UFRJ
 Eliana Claudia de Otero Ribeiro - NUTES/UFRJ
 Elias Correa Mourão - CNCT/MS
 Elizabeth Menezes Teixeira - NUTES/UFRJ
 Geraldo de Noronha Andrade - ITP/UFRJ
 Germano Gerhardt Filho - CNCT/MS
 Gilberto Ribeiro Arantes - Fac. Saúde Pública - USP
 Gilmário Mourão Teixeira - CNCT/MS
 Hisbello da Silva Campos - CNCT/MS

José Antonio Nunes de Miranda - CNCT/MS
 José do Vale Pinheiro Feitosa - CNCT/MS
 Margareth Pretti Dalcolmo - CNCT/MS
 Maria Lúcia Fernandes Penna - CNCT/MS
 Miguel Aiub Hijjar - CNCT/MS
 Nilma Santos Fontanive - NUTES/UFRJ
 Osvaldo Shigueomi Beppu-Esc. Paulista de Medicina
 Pedro Augusto de Araújo Romão - ITP/UFRJ
 Roni Marques - ITP/UFRJ
 Sonia Natal Ribeiro - CNCT/MS
 Waldir Teixeira do Prado - Fac. Medicina UFMG

CONSULTORES

Alfred Lemle - Fac. Medicina - UFRJ
 Aloysio de Paula - Fac. Medicina - UERJ
 Bruno Carlos Palombini - Fac. Medicina - UFRGS
 José Andraus Chaieb - Fac. Medicina - UFRGS
 Manuel Lopes dos Santos - Esc. Paulista de Medicina
 Mario Rigatto - Fac. Medicina - UFRGS
 Mateus Romeiro Neto - Fac. Medicina - USP
 Newton Manhães Bethlem - Fac. Medicina - UFRJ
 Otávio Ribeiro Ratto - Esc. Paulista de Medicina

COLABORADORES

Almério de Souza Machado - Univ. Fed. da Bahia
 Aloísio Falqueto - Universidade Fed. do Espírito Santo
 Amariles de Souza Borba - Fundação Univ. Fed. do Piauí
 Ana Maria Miranda Pinto - Hosp. Est. São Sebastião - RJ
 Anísio Ludwig - Universidade Fed. de Santa Catarina
 Antônio Carlos Peçanha Martins - Univ. Fed. da Bahia
 Antônio de Deus Filho - Fund. Universitária do Piauí
 Antônio José Ledo Alves da Cunha - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Antônio Luiz Boavista Nery - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Antônio Roberto Leite Campelo - Univ. Fed. de Pernambuco
 Augusto Cesar Serruya - Fundação Educacional do Pará
 Aunir José Carneiro - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Beatriz M. Azambuja Bastos Guimarães - Univ. Fed. R.G. do Sul
 Beltrão Paiva Castello Branco - Univ. Fed. da Paraíba
 Benedito Tacariju Rodrigues Pauxis - Fund. Educ. do Pará
 Claudia de Castro e Silva - Universidade Fed. do Ceará
 Clóvis Botelho - Universidade Fed. do Mato Grosso
 Dietrich W. Todt - Universidade Federal de Sergipe
 Enzo dos Santos Corazolla - Univ. Fed. do Mato Grosso
 Ezemar Marques de Andrade - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Fernando Antônio de Abreu e Silva - Univ. Fed. do R.G. do Sul
 Francisco José Caldeira Reis - Univ. Fed. de Minas Gerais
 Gerson Pomp - Universidade Estadual do Rio de Janeiro
 Gerson Thomé Marino - Univ. Fed. do Espírito Santo
 Gilberto Petty da Silva - Escola Paulista de Medicina
 Gilson dos Santos Moreira - Fundação Univ. do Amazonas
 Heliana Nunes Feijó Leite - Fundação Univ. do Amazonas
 Hélio Ribeiro de Siqueira - Univ. do Est. do Rio de Janeiro
 Ibraim Almeida Filho - Universidade Fed. do Maranhão
 Isolque Pimentão Arantes - Univ. Fed. de Goiás
 Itamar Tathuy Sardinha Pinto - Univ. Fed. de Minas Gerais
 Ivoneide Alves de Araújo Vieira - Univ. Fed. da Paraíba

João Audifax Cezar de Albuquerque - Univ. Fed. Pernambuco
 João Batista Bonnassis Júnior - Univ. Fed. de Santa Catarina
 João Mendonça Filho - Univ. Fed. de Goiás
 José Angelo Rizzo - Univ. Fed. de Pernambuco
 José Augusto Aguiar - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 José Carlos Bruno da Silveira - Univ. Fed. de Minas Gerais
 José Taquarussu Fiusa. Lima - Univ. Nac. de Brasília
 Katsumi Osiro - Escola Paulista de Medicina
 Leo Choma - Univ. Fed. do Paraná
 Lúcio José Botelho - Univ. Fed. de Santa Catarina
 Luiz Flávio Figueiredo de Lima - Fund. Educ. do Pará
 Maria de Fátima Bazhuni P. de Souza - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Maria do Socorro Lucena Cardoso - Fund. Univ. do Amazonas
 Maria Marlene Costa Câmara - Univ. Fed. da Paraíba
 Monir Amin Aby-Zayan - Univ. Fed. do Rio Grande do Norte
 Nelson Augusto Rosário Filho - Univ. Fed. do Paraná
 Otelio Schwambach Ferreira - Univ. Fed. de Pernambuco
 Paulo Tavares - Univ. Nacional de Brasília
 Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin - Univ. Fed. do Ceará
 Raimundo Nonato Queiroz de Leão - Fund. Educ. do Pará
 Raimundo Nonato Souza - Univ. Fed. do Maranhão
 Reginaldo Soares do Rêgo - Fund. Univ. Fed. do Piauí
 Roberto Brólio - Universidade de São Paulo
 Roberto Diniz Vinagre - Univ. Fed. de Mato Grosso
 Rodney Luiz Frare e Silva - Univ. Fed. do Paraná
 Sebastião Duarte de Barros Filho - Univ. Nac. de Brasília
 Sidney Innocencio Reis - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Terezinha Martire - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Vera Beatriz Guirland Vieira - Univ. Fed. do Rio Grande do Sul
 Walber Vieira - Univ. Fed. do Rio de Janeiro
 Yvelise Castro de Andrade - Univ. Fed. do Rio Grande do Norte

