



ARTIGO DE REVISÃO

TUBERCULOSE: REVISÃO DE LITERATURA

TUBERCULOSIS: A REVIEW.

Gabriel Vilella Kozakevich¹
Rosemeri Maurici da Silva²

RESUMO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade, causada por bactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 100 milhões de pessoas são infectadas pelo *M. tuberculosis* a cada ano e, nos países subdesenvolvidos, entre 30% e 60% dos adultos estão infectados. Dos 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. O bacilo da tuberculose é transmitido por inalação de gotículas infecciosas dispersas no ar por um paciente infectado através da tosse, do espirro e da fala.

Descritores: *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculose. Micobactérias.

ABSTRACT

Tuberculosis is one of the most ancient diseases of the human kind, caused by bacteria belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex. According to the Health World Organization, about 100 millions of people are infected by the *M. tuberculosis* each year, and in developing country, between 30% to 60% of the adults are infected. From this amount, 8 to 10 million will develop the disease during their life time and half of them will present the contagious form. This picture is completed with three million deaths known and determined annually. The tuberculosis bacillus is transmitted by the inhalation of infectious droplets dispersed in the air by an infected patient through coughing, sneezing and talking.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis. Micobacterium.

HISTÓRICO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade. O *Mycobacterium* tem origem estimada em 150 milhões de anos, tendo provavelmente, durante o período de contato humano, matado mais pessoas do que qualquer outro microrganismo patogênico. Há registros da doença em múmias egípcias, em trechos de livros hebraicos bíblicos, em antigos escritos chineses, e em estudos de Hipócrates na Grécia antiga, revelando a presença letal do patógeno nas principais civilizações.⁽¹⁾

A tuberculose, em seus primórdios, deve ter atingido inicialmente animais, através de uma variante que antecedeu o *Mycobacterium bovis*. A zoonose provavelmente se disseminou pelo consumo

¹ Médico Residente em Clínica Médica do Hospital Regional de São José, Florianópolis – SC.

² Professora do Departamento de Clínica Médica e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, Doutora em Ciências Pneumológicas.



humano de carne ou leite contaminado. Aos poucos, novas linhagens mutantes, de localização pulmonar e melhor transmissão aerógena, associada a uma menor virulência, facilitando a disseminação do patógeno, conseguiram firmar-se como parasitas importantes da espécie humana.^(1,2)

Mesmo tendo grande prevalência na Antiguidade, sua grande expansão e disseminação ocorreu durante o período colonial, eclodindo como a grande epidemia do século XVIII. Neste período, foi responsável pela infecção de quase 100% da população européia, sendo responsável por 25% das mortes em adultos. Incentivada também pela urbanização capitalista e pela aglomeração populacional em grandes cidades, a “*grande peste branca*”, como ficou conhecida a epidemia, se alastrou por mais de 300 anos, declinando sem nenhuma interferência humana. A explicação para tal comportamento ainda permanece duvidosa, porém, é bem provável que a melhoria das condições habitacionais, associada a uma imunidade herdada da seleção da população geneticamente resistente, e a melhoria nutricional, possam ter influenciado o fenômeno.⁽¹⁾

A disseminação da doença pelas Américas decorreu do contato com navegantes europeus, na época das grandes navegações. A prova bacteriológica mais antiga sobre a presença do patógeno nas Américas remonta a 1.100 AC, em uma índia inca, possuidora de sinais clínicos e bacilos preservados em seu corpo mumificado pelas condições ambientais onde havia sido sepultada. Muito embora o *M. tuberculosis* e o *M. bovis* já existissem entre os povos pré-colombianos, foi o contato prolongado com exploradores europeus o fator disseminador da doença. Entretanto, somente mais tarde, no século XX, com a urbanização experimentada pelos países americanos, é que realmente houve a explosão epidêmica da tuberculose em todo o continente, inclusive no Brasil.⁽³⁾

Foi o surgimento de novas investigações sobre a doença, como pelo pesquisador francês Lãennec, que elucidou a patogênese da tuberculose e unificou o conhecimento, desenvolvendo termos e achados até hoje utilizados na prática clínica. Porém, foi somente mais tarde, em 1865, que um cirurgião militar francês chamado Jeann-Antoine Villemin demonstrou a natureza infecciosa da condição, inoculando líquido purulento de cavidades tuberculínicas em coelhos saudáveis, e observando a evolução da doença.⁽²⁾

Finalmente, em março de 1882, Hermann Heinrich Robert Koch isolou com sucesso o agente causador da tuberculose, demonstrando não só o bacilo, como também estabelecendo postulados clássicos sobre a natureza da identificação de padrões infecciosos nas patologias humanas, sendo homenageado na época com o prêmio Nobel em Medicina. Décadas depois, a contribuição de várias pesquisas resultou no desenvolvimento de uma vacina por Clemens Freiherr Von Pirquet, em 1907, e de um teste diagnóstico por Florence Seibert, em 1908, que desenvolveu o derivado proteico purificado (PPD), utilizado até os dias atuais.⁽²⁾



Uma vacina efetiva somente foi alcançada no instituto Pasteur, onde Calmmet e colaboradores utilizaram o *M. bovis* atenuado para a criação da BCG (Bacile-Calmmet-Guérin), em 1921. Aceita posteriormente como forma efetiva de imunização da população, a vacina foi estabelecida como método preventivo principalmente em crianças, inicialmente, e finalmente mais especificamente em neonatos.⁽²⁾

A descoberta de medicação efetiva no controle da doença ativa tardou, entretanto, mais algumas décadas, sendo iniciada pela formulação de bacteriostáticos, tais como o Ácido Paraminosalicílico, em 1943, e pelo Thiosemicarbazone em 1945. Esses medicamentos foram logo sucedidos pela descoberta da Estreptomina, primeira droga efetiva contra *Mycobacterium*, e pela Isoniazida e Rifampicina, primeiras drogas orais para manejo da doença.⁽²⁾

Acompanhando a série de avanços tecnológicos, sociais, e científicos, as taxas de mortalidade por tuberculose na Europa e na América do Norte declinaram no início do século XIX. Avanços sociais, nutricionais e de moradia da população, aliados à seleção imunológica de indivíduos resistentes à micobactéria tiveram papel importante, porém não único, na queda das taxas de quadros sintomáticos e fatais da doença. Este processo continuou até o presente, grandemente afetado pela instituição de programas de saúde pública, e pela utilização de novos tuberculostáticos.⁽²⁾

CONCEITO

A tuberculose é uma doença infecciosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que compromete principalmente os pulmões, podendo, entretanto, manifestar-se clinicamente de inúmeras maneiras e em diversos órgãos.⁽¹⁾

O agente é uma forma de transição entre eubactérias e actinomicetos, sendo constituído por bacilos imóveis, não capsulados, não esporulados, e não formadores de colônias, de dimensões variando entre 0,2 e 0,6 por 1 a 10 micras. Formam agrupamentos característicos de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas, característica importante para a visualização e diferenciação do bacilo em análises microscópicas.⁽⁴⁾

Apresenta um tempo de geração variando de três horas, para espécies de crescimento rápido, e 18 horas para espécies de crescimento lento, característica devida ao alto teor de lipídios presente em suas cápsulas. O patógeno cresce lentamente, tendo seu metabolismo voltado especialmente para a construção da cápsula que o protege de agentes químicos, podendo sobreviver durante semanas ou meses sobre objetos inanimados. Entretanto, é facilmente destruído por agentes físicos como calor, e raios ultravioleta dos raios solares e de radiações ionizantes. Sua resistência à dessecação, à ação de álcool, ácidos e antimicrobianos, se estabelece em virtude da constituição de sua parede, organizada por ácidos micólicos e lipídios, formando uma barreira hidrofóbica resistente. Por outro lado, a



presença de alto teor lipídico da membrana, proporciona efeitos biológicos importantes, tais como a propriedade do patógeno na indução da formação de granulomas nos tecidos infectados.⁽⁴⁾

De metabolismo aeróbico, tem tempo de duplicação em 18 a 48 horas, sendo um parasita intracelular facultativo, com preferência pela infecção de macrófagos. Pode permanecer em estado de dormência sem se dividir, dificultando a erradicação da doença e propiciando, clinicamente, a recidiva de infecções antigas subclínicas.⁽¹⁾

Considerado como o protótipo do *M. tuberculosis complex*, o *M. tuberculosis* faz parte de uma família composta ainda pelo *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* e *M. canetti*, fenotipicamente e genotipicamente similares, compartilhando cerca de 99% de seus genes, e marcados pela presença nos genomas do fragmento IS6110.⁽⁵⁾

Outras espécies de micobactérias, não pertencentes ao complexo do *M. tuberculosis*, são responsáveis por 10 a 30% das linhagens isoladas em laboratório, constituindo um grupo extremamente heterogêneo e de difícil caracterização, com diferentes níveis de patogenicidade, sendo as linhagens mais importantes constituídas pelo *M. leprae*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. kansasii* e *M. scrofulaceum*.⁽⁶⁾

M. tuberculosis não é encontrado livre na natureza, sendo transmitido principalmente por via aerógena. Sua infecção possui baixa morbidade, o que, aliado a seu crescimento lento, proporciona uma manifestação patológica de curso lento e crônico em indivíduos de baixa imunidade. Tem preferência pela colonização dos pulmões, já que sendo um aeróbico estrito encontra neste órgão melhores condições de crescimento e transmissão. Durante a infecção, o bacilo é exposto a diversos contextos ambientais, dependendo do estágio e da severidade da doença, possuindo a capacidade de sobreviver em situações extremamente hostis para outras bactérias, como dentro do fagossomo de macrófagos.⁽¹⁾

EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial esteja infectada pelo *M. tuberculosis*. Neste contexto, 8 a 10 milhões desenvolverão a doença durante a vida, sendo que cerca da metade apresentará formas contagiantes. O número de novos casos é estimado em cerca de 8,7 milhões, sendo 80% concentrado em 22 países subdesenvolvidos, dentre eles o Brasil. O quadro completa-se com três milhões de óbitos conhecidos e determinados, anualmente, levando a OMS a estabelecer o cenário da tuberculose mundial em 1993 como de emergência global, sendo considerado um “*desastre da saúde pública*”.⁽⁴⁾

As principais causas de morte no mundo, atualmente, no grupo etário de 15 a 44 anos são, entre os homens, os acidentes de trânsito, em primeiro lugar, seguidos pela tuberculose, violência e



suicídio. Entre as mulheres, a tuberculose está em primeiro lugar, matando mais que suicídio, guerras e hemorragias pós-parto. Em países em desenvolvimento, a tuberculose mata mais que todas as outras doenças infectocontagiosas juntas, incluindo a Aids. Tudo isso se agrava ainda mais pela perspectiva de que, caso o cenário mundial da doença não se reverta, teme-se que até 2020, um bilhão de pessoas sejam infectadas, 200 milhões adoeçam, e 35 milhões possam morrer em decorrência da doença.^(1,7)

A distribuição da enfermidade entre os países deixa ainda mais clara a relação entre o desenvolvimento e a proliferação do *Mycobacterium* dentro dos nichos populacionais de pobreza e miséria humana. Nos vinte e dois países de maior carga de tuberculose, a estimativa é de 6.910.000 casos, onde a Índia é líder com 1.856.000 novos casos anuais. O Brasil ocupa a 15º posição com 116.000 casos. Entretanto, a distribuição neste grupo sofre uma mudança quando classifica-se estes países quanto ao coeficiente de incidência, com a nova distribuição colocando o Zimbabue na liderança do grupo, com 584 casos/1000 habitantes, e o Brasil na 22º posição com 68 casos/1000 habitantes.⁽⁷⁾

Segundo os dados da OMS, a tuberculose e a Aids juntas constituem, na atualidade uma calamidade sem precedentes na história. O estado de imunossupressão determinado pela Aids estabelece uma condição favorável tanto para o contágio como para o adoecimento. Logo, a evolução do estado de infecção para o de manifestação clínica da tuberculose é muito diferente entre o indivíduo imunocompetente e àquele infectado pelo HIV. Nesse contexto, a chance de que a infecção pelo bacilo evolua para doença tuberculosa em imunocompetentes é de 10% ao longo de sua vida, enquanto chega a ser de 10% ao ano em infectados pelo HIV. Além disso, é importante destacar que a tuberculose é a mais prevenível, curável e transmissível de todas as infecções que acompanham a infecção pelo HIV, sendo a única doença contagiosa que também é infectante, e que pode ser transmitida a indivíduos soronegativos.⁽⁴⁾

No Brasil, o Ministério da Saúde estima anualmente uma prevalência de 58 casos/100.000 habitantes, com cerca de 111.000 casos novos, um coeficiente de incidência de 47,2/100.000 e 6.000 óbitos, com maior concentração entre as faixas etárias entre 20 e 49 anos. Esses números variam de acordo com os diferentes estados da União, onde os valores de incidências variam de 29,6/100.000 na região Centro-Oeste, para 53,1/100.000 nas regiões Nordeste e Sudeste. Nesse cenário, ao considerar os números de taxa de incidência por 100.000 habitantes, o Brasil encontra-se ranqueado na 92º posição mundial, entretanto, há uma clara tendência de diminuição dos níveis de incidência no país durante o decorrer destas últimas décadas, com queda dos números de 53/100.000 em 1990 para 48/100.000 no ano de 2002.⁽¹⁾

Nas Américas estima-se que ocorram 40 a 50 mil óbitos anuais, sendo o Brasil o líder de mortes em números absolutos. Os números analisados pela Organização Panamericana de Saúde



mostram, porém, que Peru e Equador são os países que apresentam as maiores taxas de mortalidade do continente, enquanto as menores, por outro lado, são verificadas nos EUA, Canadá e Cuba.^(4,7)

A incidência da doença no Brasil em 1998 foi de 82.931 novos casos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 51,3 a cada 100.000 habitantes, envolvendo casos pulmonares positivos ao exame direto do escarro (26,6/100.000), casos pulmonares sem confirmação bacteriológica (17,1/100.000), e casos de formas extra-pulmonares (7,3/100.000). As faixas etárias mais atingidas foram as acima de 20 anos, o que indica uma alta taxa de casos decorridos de infecção recente.⁽⁴⁾

Em Santa Catarina, dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), em 2007, encontraram incidência de 27 casos de tuberculose por 100 mil habitantes. De todos os casos descritos, 79% deles apresentaram forma pulmonar, 47,7% eram bacilíferos, 70% deles se encontravam na faixa etária de 20 a 50 anos, 55% eram da raça branca, 64% deles apresentavam escolaridade de 4 a 11 anos, 66% eram homens e 18% deles apresentavam coinfeção TB/HIV/Aids.⁽⁸⁾

HISTÓRIA DA EVOLUÇÃO E FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

Transmissão

A fonte da infecção habitual tem origem no indivíduo com a forma pulmonar da tuberculose. A capacidade do bacilo de ser transmitido para outra pessoa é consequência do estado bacilífero do caso índice, e da intensidade do contato em termos de proximidade, tempo, continuidade da exposição, e do contexto favorável do ambiente onde ele ocorre. Estima-se, por exemplo, que o tempo de exposição necessário para uma infecção bem sucedida seja entre 100 e 200 horas, dependendo da intensidade e da proximidade do contato.⁽⁴⁾

Calcula-se que durante um ano, em uma comunidade, uma fonte de infecção poderá infectar em média até 15 pessoas. A fala, o espirro, e principalmente a tosse, lançam no ar gotículas contaminadas denominadas gotículas de Flügge. As mais pesadas se depositam rapidamente no ambiente, enquanto as mais leves permanecem em suspensão no ar. Somente as gotículas desidratadas, com diâmetro de até 5 micra, contendo 1 a 2 bacilos em suspensão, podem atingir os bronquíolos e alvéolos pulmonares, iniciando assim o processo infeccioso. As partículas infectantes são denominadas núcleos de Weels. As partículas médias são, em sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através do mecanismo muco-ciliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminados nas fezes. Já as partículas menores alcançam os alvéolos, onde o germe se implanta. Os patógenos depositados no ambiente normalmente se dispersam em aerossóis, não desempenhando papel importante na transmissão da doença.⁽⁹⁾



As características da tosse e do indivíduo que expectora, interferem nas relações de comunicabilidade do bacilo entre o foco de transmissão, e o contato exposto. Pacientes apresentando melhor estado geral e nutricional tendem a apresentar tosse mais vigorosa, com maior poder de dispersão de partículas bacilíferas de maior capacidade de transmissão. A transmissão também é influenciada pelas propriedades físico-químicas da expectoração, tais como espessura e aderência. Ainda nesse contexto, observa-se que a vigência de tratamento interfere no contágio. Caso o paciente não apresente história de tratamento anterior ou outros riscos conhecidos de resistência, considera-se que após 15 dias de tratamento, havendo melhora do quadro clínico, o paciente passa a ser considerado como não infectante. Entretanto, visto a existência de bacilos resistentes às drogas de primeira escolha, é recomendado que a não infectividade do paciente em tratamento seja comprovada pelo *status* de paucibacilífero através da baciloscopia negativa do escarro.^(1,10)

História natural da tuberculose

A história natural da tuberculose demonstra que a maioria dos indivíduos é competente na elaboração de respostas imunológicas contra *M. tuberculosis*, mas estas são insuficientes na esterilização completa do patógeno invasor. Nesse contexto, dos indivíduos expostos ao bacilo, somente 10 a 30% se tornam infectados, ocorrendo manifestação da tuberculose ativa em apenas 5 a 10% deles. Ocorre, no entanto, que muitos indivíduos podem apresentar um estado de déficit imunológico frente a antígenos específicos do bacilo, favorecendo a proliferação acelerada do agente e estabelecendo a doença. Por meio da fórmula proposta por Rich, o desenvolvimento da doença é diretamente proporcional ao número de bacilos, à virulência da cepa inalada, e ao desenvolvimento de hipersensibilidade do hospedeiro.⁽¹¹⁾

Após a inalação do bacilo, uma série de barreiras mecânicas inespecíficas atuará contra a infecção. Pêlos nasais, a angulação das vias aéreas, o turbilhonamento aéreo, a secreção traqueobrônquica, e principalmente o *cleareance* muco-ciliar, são os principais elementos que impedem o bacilo de adentrar nos alvéolos pulmonares do contato exposto.⁽⁴⁾

Mycobacterium, ao superar as barreiras físicas do trato respiratório alto e entrar no ambiente pulmonar alveolar, recebe o confronto de macrófagos, células integrantes da imunidade inata local. Os macrófagos residentes no tecido, após fagocitarem o bacilo, produzindo o fagossomo, fundem a vesícula formada aos lisossomos, podendo ocorrer já nesta instância o processamento de antígenos, e a posterior apresentação dos últimos aos linfócitos T auxiliares, através do complexo principal de histo-compatibilidade de classe II. No processo de fagocitose, são produzidas citocinas e quimiocinas, que sinalizam ao sistema imune a presença do patógeno, provocando o recrutamento e a migração de neutrófilos, monócitos e linfócitos para o local de infecção. No entanto, devido a mecanismos de



resistência próprios dos bacilos da tuberculose, não há sucesso no extermínio do patógeno. É através da inibição da fusão do lisossomo ao fagossomo gerado durante a ação macrofagocitária, que a micobactéria sobrevive durante todo esse período de mobilização imunológica do hospedeiro, provocando a morte da célula fagocitária e prosseguindo com sua multiplicação extra-celular.⁽¹²⁾

No caso dos mecanismos de defesa descritos acima falharem na depuração dos bacilos infectantes, pode ocorrer progressão do processo inflamatório e desenvolvimento de uma pneumonia inespecífica. Neste novo ambiente inflamatório, o *Mycobacterium* começa a proliferar, aproveitando-se da ausência de uma resposta imunológica específica, que somente irá se desenvolver no período que vai de quinze a vinte dias a partir da infecção. Com isso, ao final de quinze dias são encontrados até 10^5 bacilos no foco primário de infecção, podendo ocorrer, de maneira concomitante, a disseminação da doença por via linfática e/ou hematogênica para outros órgãos.⁽⁴⁾

O foco pulmonar formado no processo infeccioso, denominado de complexo de Ghon, possui medidas de 1 a 2 mm, apresentando consistência amolecida, e se desenvolvendo em um espaço de tempo de 3 a 4 semanas, durante o qual ocorre o desenvolvimento da imunidade celular, com a consequente viragem do teste tuberculínico.⁽⁴⁾

Simultaneamente ao fenômeno fagocitário, células dendríticas com *M. tuberculosis* em seu interior migram para os linfonodos regionais, ativando linfócitos CD4 e CD8 locais, que migram para o foco de infecção, guiados pelas quimiocinas produzidas pelas células infectadas. O acúmulo de linfócitos ativados, macrófagos, células dendríticas, fibroblastos e células endoteliais, dentre outras, lideram a formação do granuloma que envolve o bacilo em um ambiente hipóxico e insalubre, limitando sua disseminação, e formam um microcontexto, onde os integrantes desta resposta imune interagem com objetivo de eliminar o patógeno invasor, propiciando a contenção do foco infeccioso.⁽¹²⁾

O complexo formado por foco pulmonar, linfangite e um foco ganglionar é chamado de complexo de Ranke. Neste momento de disseminação hematogênica o organismo imunologicamente competente, já tendo desenvolvido a imunidade adquirida, impede o avanço do processo infeccioso em 95% dos casos, encerrando assim a primoinfecção.⁽⁴⁾

Algumas micobactérias resistentes, entretanto, conseguem sobreviver neste ambiente de agressão criado dentro dos granulomas, entrando em estado de dormência, e evitando assim, a eliminação pelo sistema imune do hospedeiro. Cabe lembrar também, que existem diferentes granulomas formados nos diferentes hospedeiros, que proporcionam distintas taxas de eliminação dos patógenos infectantes. Com isso, a micobactéria no estado de dormência pode habitar o ambiente do interior do granuloma durante toda a vida do hospedeiro, ressurgindo em sua forma ativa quando presente algum contexto de imunossupressão.⁽¹²⁾



No contexto de proteção ao bacilo da tuberculose, o estudo de diferentes populações linfocitárias mostrou o papel fundamental do linfócito TCD8⁺ no combate inicial ao bacilo e na prevenção da primoinfecção. Desse modo, os linfócitos TCD8⁺ estimulados por antígenos endógenos micobacterianos liberados na circulação durante a infecção, têm a capacidade de destruir células infectadas pelo *Mycobacterium*, permitindo a eliminação dos mesmos, e constituindo em um dos principais mecanismos de defesa. Por outro lado, a imunidade humoral parece ter pouco valor no combate da doença, uma vez que os anticorpos secretados por plasmócitos, não tem a capacidade de penetrar nos macrófagos infectados.⁽⁴⁾

Neste período de primoinfecção, em 95% dos casos ocorre a resolução do processo infeccioso, com a formação de calcificação ou fibrose do complexo de Ghon, muitas vezes detectada em exames radiográficos simples de tórax. Por outro lado, caso o foco infeccioso não seja contido, fato presente em apenas 5% dos casos, ou por incompetência da imunidade celular do hospedeiro, ou por características de virulência, resistência ou carga do bacilo infectante, pode ocorrer liquefação do cáseo e desenvolvimento de doença pulmonar. A esta fisiopatologia decorrente do desenvolvimento da tuberculose a partir do complexo pulmonar primário, desenvolvida nos primeiros cinco anos após a primoinfecção, denomina-se tuberculose primária. Esta última também pode manifestar-se em vários padrões de doença, apresentando manifestações ganglionares, ganglionares-pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias, atelectásicas, ou até miliares.⁽⁴⁾

Passados anos do estabelecimento da lesão primária, pode-se observar a manifestação da tuberculose pós-primária. Nesta, a doença manifesta-se tardiamente ao momento da infecção inicial, e o indivíduo já apresenta memória imunológica para os antígenos, manifestando quadro clínico mais arrastado, lesão circunscrita com o desenvolvimento de cavitações, e maior processo fibrótico associado a uma maior reação de hipersensibilidade. A doença pode ter origem a partir de um novo foco de infecção exógena por cepas mais virulentas ou resistentes, ou pode ter origem na reativação de um foco quiescente de bacilos que se encontravam inativos metabolicamente. A reativação do foco se dá com a formação de granulomas, principalmente em ápice pulmonar, evoluindo para necrose de caseificação e para doença. A drenagem do cáseo para um brônquio pode levar à disseminação broncogênica, formando uma caverna tuberculosa no local de drenagem. Essa nova disseminação pode evoluir em nova cura do quadro, ou em complicações associadas à nova invasão, decorridas da própria destruição do parênquima pulmonar, ou pela invasão de outras estruturas adjacentes como na formação de aneurismas infecciosos da artéria brônquica, conhecidos como aneurisma de Rasmussen.^(4,12)



Quadro clínico e diagnóstico

A tuberculose normalmente se apresenta como uma doença de curso subagudo ou crônico, proporcionando manifestações de sintomatologia indolente, de intensidade crescente, com períodos de remissão e bem estar. Logo, é comum a demora na procura por assistência médica, com 66% dos acometidos levando uma média de três meses para entrarem em contato com algum serviço de saúde. Dentre a diversidade sintomatológica que pode ser manifestada durante a infecção, certos sinais e sintomas são mais comumente referidos pelo paciente, e observado pelos cuidadores. Logo, quadros envolvendo tosse, hemoptise, dispneia, dor torácica, rouquidão, febre, sudorese, perda ponderal, são parte importante e clássica da imensa gama de manifestações possíveis. É fundamental lembrar, entretanto, que pode existir ampla sintomatologia inespecífica da doença, dependente do órgão acometido pelo bacilo.⁽¹⁾

A tosse está presente em praticamente todos os pacientes, resultando do estímulo inflamatório alveolar ou comprometimento granulomatoso das vias aéreas. Inicialmente apresenta-se como tosse seca, evoluindo para produtiva com expectoração mucosa ou purulenta, geralmente em pequena quantidade, e ocasionalmente associada à hemoptise. É fundamental suspeitar do diagnóstico da tuberculose em pacientes que apresentarem tosse produtiva persistente por período maior que três semanas.⁽¹⁾

A hemoptise não é uma sintomatologia obrigatoriamente presente, podendo se manifestar como estrias sanguíneas misturadas ao escarro (hemoptoicos) ou como hemoptise maciça, geralmente rara e associada à existência de aneurismas de Rasmussen. É possível, por outro lado, que a hemoptise ocorra até mesmo em pequenas lesões, podendo eventualmente ser a sintomatologia de deflagração da doença, durante a formação das cavidades parenquimatosas.⁽¹⁾

A dispneia também é uma sintomatologia pouco comum, devido a aspectos específicos da fisiopatologia da ação do *Mycobacterium* no parênquima pulmonar. A destruição difusa do tecido pulmonar pelo processo inflamatório, envolvendo o ambiente alveolar e a vascularização adjacente, não provoca mudanças expressivas na relação de ventilação/perfusão local. A situação já toma outra configuração em inúmeros outros contextos específicos no desenvolvimento da doença. Atelectasias, grandes cavitações, o padrão miliar, as lesões de grande acometimento inflamatório agudo, o desenvolvimento de pneumotórax, derrame pleural, e as lesões avançadas da doença, em consequência ao padrão fibrótico restritivo estabelecido, estabelecem a dispneia como manifestação importante do quadro.⁽¹⁾

A dor torácica está relacionada ao acometimento pleural. Pode ocorrer já no início do adoecimento do indivíduo, devido à proximidade do alvéolo, sítio inicial de acometimento infeccioso, à superfície pleural.



A rouquidão, associada às formas da doença pulmonar com comprometimento de laringe, quase sempre passa despercebida pelo paciente, sendo raramente relatada, e somente valorizada quando os demais sinais e sintomas se encontram ausentes.⁽¹⁾

Partindo da análise da fisiopatologia da multiplicação do *Mycobacterium*, observamos uma maior multiplicação bacilar, intra e extra-fagocitária, nos períodos de pico de produção de cortisol pela glândula adrenal, no período entre as 11 e 12 horas. Concomitantemente à multiplicação lenta do patógeno, ocorre também morte e ruptura do macrófago infectado, com a liberação de seu conteúdo inflamatório no parênquima pulmonar nas horas que se seguem, levando a um processo inflamatório local e, conseqüentemente a uma resposta sistêmica do hospedeiro manifestada como febre. Daí a característica febre vespertina, entre as 17 e 21 horas, e a sudorese noturna intensa, após os picos febris, como mecanismo corporal compensatório ao aumento da temperatura corporal. Esta febre, no entanto, se manifesta com temperaturas não muito altas, fato explicado pela multiplicação lenta e insidiosa do bacilo e associadamente, ao processo inflamatório local de pequena intensidade.⁽¹⁾

O contexto inflamatório crônico estabelecido pela infecção insidiosa do *Mycobacterium* pode provocar uma síndrome consumptiva, proporcional ao tempo de duração e extensão da doença, exteriorizada como perda ponderal, anorexia, adinamia, artralguas e mialgias. Nesse cenário, pacientes já envolvidos em patologias depletoras do sistema imunológico, como Aids, alcoolismo, desnutrição, drogadição, acabam por apresentar intensa deterioração nutricional, com a conseqüente exacerbação do quadro infeccioso e piora do prognóstico.⁽¹⁾

Os achados ao exame físico são proporcionais à extensão do processo infeccioso, ao tempo de duração da doença, e ao local acometido pelo bacilo. Especificamente, no contexto de doença pulmonar, pode-se encontrar estertores na região das lesões granulomatosas, geralmente apicais e posteriores. Sibilos e roncosp também podem estar presentes no caso de comprometimento brônquico. Nas formas de pneumonia caseosa, pode ocorrer diminuição do murmúrio vesicular, e broncofonia quando o derrame pleural está presente, além do clássico sopro anfórico nas cavidades tuberculosas. A hipersensibilidade ao bacilo ou aos seus componentes, presente comumente no decorrer da primoinfecção, pode manifestar-se com achados de eritema nodoso, ceratoconjuntivite flictenular, polisserosite e eritema endureado.⁽¹⁾

Exames complementares

Frente a um conjunto de evidências clínicas, epidemiológicas e sociais que apontem para o diagnóstico da tuberculose, utiliza-se uma gama de exames complementares para confirmação da hipótese diagnóstica inicialmente elaborada. Por ser uma doença infecciosa, a confirmação diagnóstica se dá pela identificação do agente em material oriundo da lesão. Seguindo essa premissa, os testes de



confirmação a serem escolhidos dependerão da sensibilidade, da especificidade, e da aplicabilidade do exame ao contexto ao qual doente e o cuidador de saúde estão inseridos. Os exames utilizados na investigação diagnóstica da tuberculose podem ser: bacteriológicos, bioquímicos, citológicos, radiológicos, histopatológicos, imunológicos e àqueles baseados na biologia molecular.⁽⁴⁾

A implantação de um diagnóstico rápido, o isolamento do paciente internado com a suspeita de forma pulmonar da doença, o início precoce de tratamento, a proteção da equipe de saúde e de outros pacientes internados na instituição, e a análise dos contatos domiciliares, são medidas obrigatórias e protocoladas nos principais centros de saúde de atendimento.⁽¹³⁾

Para início de investigação do paciente suspeito, deve ser solicitada uma radiografia de tórax, e devem ser coletadas três amostras de escarro em dias sucessivos, de preferência pela manhã, uma vez que as secreções pulmonares se acumulam nas vias aéreas durante a noite. No primeiro dia, o paciente fornece uma amostra imediata sob supervisão, no momento em que se apresenta ao local de atendimento. Nos próximos dois dias, pela manhã, novas amostras de escarro são coletadas. Nos pacientes sem expectoração, porém com radiografia de tórax sugestiva de tuberculose, a indução do escarro com solução salina hipertônica está indicada. Todas as amostras serão submetidas à baciloscopia e à cultura do escarro, ambos os procedimentos de primeira linha diagnóstica na tuberculose.⁽¹⁴⁾

Dentre os exames utilizados, é o exame bacteriológico o que permite inicialmente a suspeita e logo a confirmação do diagnóstico final através da cultura. Pode ser realizado tanto pelo exame direto do escarro, método não confirmatório, como após a cultura do mesmo em meios de cultura específicos para o cultivo do *Mycobacterium tuberculosis*. O exame direto é o mais empregado na rotina dos centros de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) nacional, sendo escolhido pela sua simplicidade, rapidez e baixo custo. É realizada através da microscopia do escarro, onde o material coletado do paciente é avaliado pela coloração de Ziehl-Neelsen. Este método, no entanto, somente fornece resultados positivos quando há grande número de micobactérias no material examinado (pelo menos 5000 bacilos por ml de amostra). Os bacilos apresentam-se como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, mais ou menos granulados e corados de vermelho em um fundo azul. Somente 50 a 70 % dos doentes com lesão pulmonar são positivos à bacterioscopia.⁽¹⁵⁾

A cultura do escarro, padrão áureo para o diagnóstico, permite a identificação do bacilo requerendo menor número de bacilos por ml de amostra do material examinado para ser positiva, possibilitando o diagnóstico de lesões iniciais e paucibacilares. Constitui o método mais sensível, detectando 70 a 80% dos casos. O resultado pode tardar de quinze a sessenta dias, sendo esta a sua principal desvantagem, que por outro lado, avalia também o tipo e a sensibilidade da micobactéria aos quimioterápicos. Existem vários meios capazes de cultivar o bacilo, classificados em três grupos: meio



a base de ovo, meios a base de ágar e meios líquidos. Os meios sólidos de cultivo a base de ovo são considerados os de primeira escolha em virtude de sua praticidade e de seu custo, tendo como principais integrantes o Löwestein-Jensen (LJ), Ogawa e Petragnani. Os meios a base de ágar são mais caros, de difícil preparo e exigem o uso de antimicrobianos inibitórios ao crescimento de outros microrganismos, estando disponíveis comercialmente o Middlebrook 7H10 e o 7H11. Já os meios líquidos como o Herman Kirchner, 7H9 e 7H12 de Middlebrook, são mais enriquecidos que os sólidos e por isso mais indicados em amostras com pequena quantidade de bacilos, tais como sangue, líquido cefalorraquidiano e amostras de tecidos macerados. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece e recomenda os meios a base de ovo como padrão de referência para o diagnóstico da TB. (4,16)

REFERÊNCIAS

1. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. Quarta Edição. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010.
2. Daniel TM. Captain of Death: the story of tuberculosis. NY: University of Rochester Press;2006.
3. Rosemberg J. Tuberculose- Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. Bol Pneumol San. 1999;7(2):5-29.
4. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro: EAD/ENSPB;2008.
5. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. Clin Microbiol Rev. 2003;16(3):463–96.
6. Dorronsoro I, Torroba I. Microbiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar. 2007;30(S2):67-84.
7. Hijjar MA, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. Bol Pneumol San. 2001;9(2):9-16.
8. Grimes N, Freitas S. Aspectos epidemiológicos da situação de encerramento dos casos de tuberculose pulmonar bacilífera do Estado de Santa Catarina, Brasil.[Monografia de Conclusão de Curso de Especialização em Epidemiologia Aplicada]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2007.
9. Braunwald, E, Kasper DL, Fauci AS, Jameson JL, Longo DL, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18ª Edição. NY: McGraw-Hill; 2013.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2011
11. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. J Bras Pneumol. 2007;33(3):323-34.



12. Ahmad S. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. 2010. Clin Develop Immun. 2011;2011:814943.
13. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tuberculose: padronização de condutas. Guia para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Tuberculose. 3ª ed. São Paulo: Hospital das Clínicas FMUSP; 2009.
14. Tuberculosis 1 BCo, Group2 BGoTW. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48.
15. Campos H. Diagnóstico da Tuberculose. Pulmão RJ. 2006;15(2):92-99.
16. Lima AL, Martins ESJ, Souza JVB, Salem JI. Meios de Cultivos Aplicados ao Diagnóstico Laboratorial da Tuberculose. 2010. News Lab. 2010; 103:134-40.