

Diagnóstico da tuberculose: uma revisão

Anise Osório Ferri¹

Bruna Aguiar²

Camila Mörschbacher Wilhelm³

Denise Schmidt⁴

Fernanda Fussieger⁵

Simone Ulrich Picoli⁶

Resumo

A tuberculose, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, é considerada um grave problema de saúde pública no mundo, pois pode levar à morte e é transmitida de pessoa a pessoa. Para ser corretamente identificada, é necessário conhecer os métodos diagnósticos disponíveis. Os testes realizados são o teste tuberculínico, o ensaio de liberação de *interferon-γ*, a baciloscopia, a cultura e os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como o Xpert. É extremamente importante que os profissionais da saúde saibam, quando aplicar cada um dos métodos de identificação, suas vantagens e limitações, conforme a idade, residência, situação do sistema imune do paciente, entre outros fatores. Dessa forma, com um diagnóstico correto e rápido, o paciente pode rapidamente iniciar o tratamento, podendo curar-se completamente.

Palavras-chave: Tuberculose. Micobactéria. *Mycobacterium tuberculosis*.

Abstract

Tuberculosis, caused by Mycobacterium tuberculosis, is considered a serious public health problem in the world, because it can lead to death and it is transmitted from person to person. Aiming to be correctly identified, it is necessary to know the available diagnostic tests. The performed tests are the tuberculin skin test, the interferon-γ releasing assay, the bacilloscopy, the culture and nucleic acid amplification tests, such as the Xpert. It is extremely important that health care workers know when to apply each one of the identification methods, their advantages and limitations, according to the patient's age, residence and immune system status among other factors. Therefore, with a correct and fast diagnosis, the patient can rapidly begin the treatment, being able to heal himself completely.

Keywords: Tuberculosis. Mycobacteria. *Mycobacterium tuberculosis*.

1 Acadêmica do Curso de Biomedicina pela Universidade Feevale (FEEVALE), Novo Hamburgo, RS, Brasil. E-mail: anise.ferri@gmail.com

2 Graduada em Biomedicina pela Universidade Feevale (FEEVALE), Novo Hamburgo, RS. E-mail: aguiarbiomed@gmail.com

3 Graduada em Biomedicina pela Universidade Feevale (FEEVALE), Novo Hamburgo, RS. E-mail: camilawilhelm@gmail.com

4 Graduada em Biomedicina pela Universidade Feevale (FEEVALE), Novo Hamburgo, RS. E-mail: dezokaa@hotmail.com

5 Graduada em Biomedicina pela Universidade Feevale (FEEVALE), Novo Hamburgo, RS. E-mail: nandafussieger@hotmail.com

6 Doutor em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil. Professora adjunta do Curso de Biomedicina pela Universidade Feevale (FEEVALE), Novo Hamburgo, RS. E-mail: simonepi@terra.com.br

1 Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, afeta geralmente os pulmões e pode levar à morte. Pode ser tratada, atingindo a cura do paciente, e prevenida através de certas medidas, pois a bactéria possui a capacidade de ser transmitida de pessoa a pessoa (MENDES; FENSTERSEIFER, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A TB é a segunda maior causa de óbitos no mundo, ficando atrás apenas do HIV. Em 2011, 8,7 milhões de pessoas adquiriram a doença e 1,4 milhões morreram devido a essa enfermidade. No Brasil, também em 2011, a prevalência de TB foi em torno de 91 mil casos, as mortes estimadas foram em torno de 5,6 mil, com 71,337 novos casos notificados. Apesar da incidência de TB ainda ser alta, o número de novos casos está diminuindo gradualmente a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Assim, para que essa queda continue a acontecer ou ocorra mais rapidamente, é necessário que os casos de TB sejam corretamente identificados, possibilitando o tratamento e cura do paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi revisar os principais métodos diagnósticos disponíveis para a TB e algumas características básicas dessa doença e seu agente causador.

2 Metodologia

Foram revisados artigos científicos oriundos das bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect, utilizando as palavras chave: “tuberculose”, “*Mycobacterium tuberculosis*”, “diagnóstico”, “tratamento”, “micobactérias” e “Bacilos de Koch”, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram selecionados artigos publicados nos anos de 2000 a 2014. Também foram consultados dados sobre tuberculose da Organização Mundial de Saúde e da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

3 Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é composto pelas espécies *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* (mais comum na África subsaariana), *Mycobacterium microti* (causa TB em ratazanas) e *Mycobacterium canettii* (raro, mas pode provocar doença em humanos). Desses, o primeiro é o principal agente etiológico da tuberculose em humanos (COLE, 2002). As micobactérias pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* foram primeiramente descritas por Robert Koch, em 1882, o que as levou a serem também chamadas de bacilos de Koch (BK) (SAKAMOTO, 2012).

Os BKs desse complexo são bacilos retos ou ligeiramente curvos, imóveis, não esporulados, com 1 a 10 µm de comprimento e 0,2 a 0,6 µm de espessura. Sua parede celular é composta por lipídios (ácidos micólicos), formando uma barreira hidrofóbica resistente à descoloração por álcool-ácido, sendo, por isso, também denominados bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Essa parede celular tem papel importante na virulência do BK, por ser impermeável a alguns medicamentos (DELOGU; SALI; FADDA, 2013). Contudo, são sensíveis a agentes físicos como calor e radiação ultravioleta. As bactérias desse complexo são classificadas como não pigmentadas de crescimento lento, podendo ser encontrados em esfregaços como agrupamentos em forma de ramos alongados e tortuosos, denominados cordas ou fator corda (CAMPOS, 2006; COELHO *et al.*, 2007).

Os BK são patógenos intracelulares, com a capacidade de se multiplicar no interior de fagócitos e têm requerimento de oxigênio. Dentro de macrófagos, levam entre 25 a 32 horas para multiplicar-se. Sua virulência pode estar associada à composição de seu genoma que possui em torno de 4.000 genes, dos quais cerca de 170 codificam diferentes tipos de proteínas relacionadas à variação antigênica e 200 codificam enzimas envolvidas no metabolismo de ácidos graxos, capacitando o BK a crescer em tecidos, cuja principal fonte de carbono seja os ácidos

graxos. Outros genes que codificam para o metabolismo ou proteínas, lipídeos e carboidratos da parede celular são relevantes na modulação da virulência (CAMPOS, 2006).

4 Transmissão, fisiopatologia e sintomas

A TB é transmitida principalmente por via aérea, de uma pessoa a outra. A infecção ocorre, primeiramente, pela inalação de gotículas que contenham os BKs expelidas pela tosse, fala ou espirro de uma pessoa com a doença ativa nas vias respiratórias (pulmão ou garganta). A TB não é transmitida através de apertos de mão, compartilhamento de comida, bebida ou escovas de dente, contato com roupas de cama, assentos sanitários ou beijo (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012).

Quando as bactérias causadoras da TB entram em contato com o hospedeiro, três situações podem ocorrer: (1) a resposta imune do hospedeiro elimina completamente o agente; (2) o sistema imune não consegue controlar a replicação dos bacilos, causando a tuberculose primária; ou (3) o sistema imune consegue conter as bactérias em granuloma, de forma latente, podendo provocar a tuberculose pós-primária ao escapar do sistema imune (NORBIS *et al.*, 2013).

A infecção começa, quando os bacilos atingem os alvéolos pela via respiratória. Os BKs são rapidamente fagocitados por macrófagos alveolares que frequentemente podem matar a bactéria, devido à resposta imune inata do hospedeiro. Se conseguirem passar por essa primeira linha de defesa, as micobactérias começam a se multiplicar dentro dos macrófagos e se difundem para as células vizinhas, como células endoteliais e epiteliais. Podem também migrar para outros órgãos, através do sistema linfático e circulatório. Assim, atingem uma alta carga bacteriana em poucas semanas. Após essa primeira reação inflamatória do sistema imune inato, o sistema imune adaptativo leva à migração de neutrófilos, linfócitos e outras células imunes ao primeiro sítio de infecção (pulmonar), formando um infiltrado celular que, depois, assume a estrutura de um granuloma, com

componentes fibróticos, envolvendo-o e tornando-o calcificado. Os bacilos ficam protegidos e latentes dentro do granuloma, mantidos pela resposta imune. Por motivos não bem definidos, o sistema imune falha e os bacilos começam a se replicar descontroladamente, tornando a doença ativa, com a manifestação subsequente de sinais e sintomas (DELOGU; SALI; FADDA, 2013). A tuberculose, ao atingir outros órgãos, é chamada de extrapulmonar, que pode ocorrer exclusiva ou concomitantemente à forma pulmonar (NORBIS *et al.*, 2013).

Em alguns casos, a TB pode cursar o seu início sem sintomas específicos ou sem nenhum. Nessa situação, deve-se levar em conta os riscos epidemiológicos do paciente, como viagens ou residência em áreas com prevalência conhecida de TB (NORBIS *et al.*, 2013). Os sintomas da doença pulmonar ativa são tosse, às vezes, com muco ou sangue, dor torácica, fraqueza ou cansaço, perda de peso, febre e sudorese noturna. A tosse sanguinolenta está associada a estágios finais ou tardios da TB. Na forma latente, não há manifestação de sintomas (SMITH, 2003; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

5 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de TB se dá pela identificação dos BKs de uma amostra biológica através da baciloscopia, da cultura ou de método moleculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; DELOGU; SALI; FADDA, 2013). As amostras geralmente encaminhadas para a pesquisa de BK são escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar e outras relacionadas com o trato respiratório. Exames como hemograma, bioquímicos e radiológicos podem auxiliar no diagnóstico, direcionando o médico para os testes mais específicos.

O paciente deve ser instruído sobre o método adequado de colheita de expectoração, bem como a proceder ao seu rápido transporte para o laboratório, e, caso não seja possível,

fazer o seu acondicionamento a uma temperatura de 4 a 5°C, por um período que não exceda cinco dias. A amostra deverá ser colhida em um frasco esterilizado de boca larga e com tampa rosca, de modo que não ocorram vazamentos (CHANG *et al.*, 2008). Preconiza-se a coleta de duas amostras de expectoração em dias consecutivos, após tosse produtiva profunda, com um volume mínimo de 5 mL, no início da manhã e em três dias consecutivos. Em pacientes que não conseguem emitir espontaneamente a expectoração poderá ser necessário recorrer à indução através da inalação de solução salina hipertônica, à broncofibroscopia (BFC) com lavado brônquico (LB) e lavado bronco alveolar (LBA), à coleta de expectoração após BFC e à realização de aspirado gástrico (TUELLER *et al.*, 2007).

5.1 Exames hematológicos e bioquímicos

Alterações no hemograma e em exames bioquímicos, eventualmente encontradas nessa doença, são pouco sensíveis e são inespecíficas. O hemograma tende a ser normal, contudo podem ocorrer anemia e leucocitose em 10% dos casos. Geralmente, a anemia é normocrômica e normocítica, e a leucocitose, discreta, havendo habitualmente linfocitose e monocitose. Ocorre discreta elevação dos marcadores bioquímicos de infecção, aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C reativa. A hiponatremia está presente em torno de 11% dos doentes e resulta da liberação de hormônio antidiurético na região do pulmão afetado (BENTO *et al.*, 2011).

5.2 Exames imunológicos

Os testes imunológicos disponíveis são o teste tuberculínico e ensaios de liberação de interferon-gama (IGRAs, do inglês *Interferon-gamma release assay*).

O teste tuberculínico consiste em inocular via intradérmica a tuberculina e acompanhar o surgimento na pele de uma reação tardia de hipersensibilidade, após 48 e 72 horas. A tuberculina é composta por uma mistura bruta de

proteínas (derivado proteico purificado), obtidas do sobrenadante estéril de culturas líquidas de *M. tuberculosis*. Esse teste possui baixa especificidade, pois populações que foram vacinadas contra o Bacillus Calmette-Guérin (BCG) de *M. bovis* ou que tiveram contato com alguma micobactéria não causadora de tuberculose também provocam a reação na pele. Além disso, possui baixa sensibilidade em pacientes imunocomprometidos (PALOMINO, 2005; CHEE *et al.*, 2013).

O IGRA fundamenta-se na resposta do hospedeiro a duas proteínas, ESAT-6 e CFP-10. Elas são fortes indutoras da secreção de interferon-gama (IFN- γ) pelo paciente, são produzidas apenas pelas bactérias do complexo *M. tuberculosis* e por todas as cepas patogênicas de *M. bovis*, estando ausentes no BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas. Nesse teste, sangue total ou células mononucleares do sangue periférico, oriundos do paciente, são expostos aos antígenos ESAT-6 e CFP-10 que, produzidos em laboratório, estimulam os linfócitos T a secretarem IFN- γ . Se o paciente já teve contato com a micobactéria, causadora de TB, os linfócitos T de memória irão secretar grande quantidade de IFN- γ . No IGRA, pode ser detectada a secreção de IFN- γ , pelo método de ELISA, ou a quantidade de linfócitos T secretores de IFN- γ , pela técnica ELISPOT (DRUSZCZYNSKA *et al.*, 2012; METCALFE *et al.*, 2011).

5.3 Estudos de imagem do tórax

Imagens torácicas visualizadas por radiografia convencional, ultrassonografia, tomografia computadorizada, imagem de ressonância magnética e tomografia computadorizada PET com alterações podem levar à suspeita de TB (SHARMA; MOHAN, 2013).

Geralmente, o método de escolha é a radiografia convencional. A TB pulmonar em adultos geralmente apresenta infiltrado focal nos lobos superiores, frequentemente dos segmentos apical e posterior ou do segmento apical do lobo inferior. Outras alterações que podem ser encontradas são cavitações, padrão miliar,

adenopatias, derrame pleural e atelectasias (BENTO *et al.*, 2011; CHANG *et al.*, 2008).

Na TB primária, a radiografia pode ser normal, contudo pequenos nódulos periféricos podem estar presentes, mas não serem visualizados. A alteração mais comum na forma primária da TB é linfonomegalia mediastinal, com incidência maior em crianças do que em adultos, enquanto a atelectasia obstrutiva ocorre com menos frequência. A TB miliar é caracterizada por opacidades retículo-micronodulares difusas e derrames pleurais. Na fase pós-primária, as cavitações são mais frequentes nos segmentos ápico-posteriores dos lobos superiores ou segmentos superiores dos lobos inferiores. Na fase ativa da doença, as cavitações apresentam paredes mais espessas. Após a cura, encontram-se tuberculomas (nódulos ou massas pulmonares) associados ou não a pequenos nódulos satélites e/ou gânglios mediastinais calcificados (BOMBARDA *et al.*, 2001).

Em pacientes coinfectados com *M. tuberculosis* e HIV, com baixa contagem de células CD 4, as alterações são atípicas, com formas não cavitárias, infiltrados nos lobos inferiores, linfadenopatias hilares e derrame pleural. Contudo, em torno de 10 a 20% dos coinfectados, a radiografia do tórax pode se apresentar normal (BENTO *et al.*, 2011; BOMBARDA *et al.*, 2001).

5.4 Baciloscopia

A baciloscopia consiste em realizar um esfregaço em lâmina do material biológico, com posterior coloração de Ziehl-Neelsen, Kinyoun modificada ou auramina-O e rodamina. A mais empregada para o diagnóstico de TB é a de Ziehl-Neelsen e a amostra mais encaminhada para a pesquisa de BAAR é o escarro (PALOMINO, 2005).

Na técnica de Ziehl-Neelsen, a amostra é primeiramente corada com fucsina de Ziehl-Neelsen, depois descorada com álcool-ácido e, posteriormente, contracorada com azul de metileno. A parede celular das micobactérias, com elevado teor em lipídeos, confere resistência à

descoloração por álcool-ácido, deixando os bacilos corados na cor rosa (BRASIL, 2008).

Para escarro, os critérios de leitura e interpretação, segundo o Manual de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias, são: (1) quando não são encontrados BAAR em 100 campos examinados, relata-se “negativo”; (2) quando são visualizados de 1 a 9 BAAR em 100 campos analisados, relatar a quantidade encontrada em 100 campos; (3) quando são encontrados 10 a 99 BAAR em 100 campos, reporta-se “positivo (+)”; (4) quando são encontrados em média 1 a 10 BAAR por campo nos primeiros 50 campos, relata-se “positivo (++)”; e (5) quando são encontrados em média mais de 10 BAAR por campo nos primeiros 20 campos, relata-se “positivo (+++)”. Para as demais amostras biológicas, reporta-se apenas “positivo” ao encontrar BAAR ou “negativo” na ausência de BAAR (BRASIL, 2008).

5.5 Exame cultural

O exame cultural permite o isolamento e crescimento dos BAAR de amostras clínicas em meio específicos. É considerado o exame padrão-ouro, com alta sensibilidade e especificidade para a detecção de TB pulmonar e extrapulmonar. De acordo com a ANVISA (BRASIL, 2008), a cultura para BAAR é recomendada nas seguintes situações: suspeita clínica, devido a sintomas respiratórios, exame de radiologia sugestivo e baciloscopia repetidamente negativa (mais de 3 amostras); casos suspeitos com baixa quantidade de bacilos, de coletas difíceis ou suspeita de TB extrapulmonar; contato com pessoas infectadas por TB resistente a drogas; pacientes com antecedentes de tratamento prévio; pacientes imunodeprimidos, como os infectados por HIV, a fim de realizar o teste de sensibilidade a antimicrobianos; casos suspeitos de micobactérias não causadoras de TB, para identificação da espécie; todo paciente finalizando o 2º mês de tratamento; todos os pacientes com indicação de retratamento.

A primeira etapa da cultura é o pré-tratamento das amostras, na qual materiais como urina, líquido e outros líquidos são centrifugados e frações de tecidos são fragmentados ou macerados. A segunda etapa é a fluidificação-descontaminação, necessária apenas para amostras oriundas de sítios não estéreis, como escarro, urina, secreções, lavado brônquico, lavado gástrico e fragmento de tecido cutâneo. As amostras consideradas não contaminadas são líquido, líquidos pleural, sinovial, peritoneal e pericárdico, fragmentos de órgãos, sangue e medula óssea. Os agentes fluidificantes-descontaminantes comumente usados são hidróxido de sódio, N-acetil-L-cisteína (NALC) e ácido oxálico.

A terceira fase é a semeadura. O método cultural mais utilizado é a semeadura em meio sólido à base ovo ou agar. Os mais empregados são Löwenstein-Jensen (LJ) e Ogawa-Kudoh (OK) que são à base de ovo e contêm o corante verde malaquita que inibe a microbiota contaminante. Os meios à base de agar são o Middlebrook 7H10 e Middlebrook 7H11. São transparentes e permitem a visualização precoce das colônias. Existe também, geralmente, em laboratórios maiores ou de referência, a cultura em meio líquido, mais recomendada para amostras com baixa quantidade de BK, pois são mais enriquecidos que os sólidos. Os meios líquidos são desenvolvidos, a partir dos meios Middlebrook 7H9 e Middlebrook 7H9 modificado, podendo ser aplicados em sistemas automatizados ou manuais.

A quarta etapa é a incubação. A maioria das micobactérias causadoras de TB cresce a 35-37°C, em incubadora comum. Devido ao crescimento lento das micobactérias, os meios devem ficar incubados por até oito (8) semanas. Finalmente, a quinta etapa é a leitura dos tubos semeados, avaliando-se as colônias, suas características morfológicas, presença de pigmento, aspecto (lisa ou rugosa) e a contaminação do tubo. Os tubos devem ser examinados a cada semana. Na presença de colônias suspeitas, deve-se fazer a baciloscopia das colônias para confirmação. Na ausência de colônias, incubar o tubo

novamente. A leitura em meios sólidos é semi-quantificada, seguindo os seguintes critérios: “Cultura positiva (quantidade de colônias)”, quando houver menos de 20 colônias; “Cultura positiva (+)”, quando houver de 20 a 100 colônias; “Cultura positiva (++)”, quando houver mais de 100 colônias separadas; “Cultura positiva (+++)”, quando houver colônias confluentes, formando uma espécie de tapete; e “Cultura negativa”, quando não houver crescimento de colônias (BRASIL, 2008).

5.6 Testes de biologia molecular

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) são métodos rápidos com alta especificidade e sensibilidade. Entre as metodologias mais empregadas nos TAAN, está a Reação em cadeia da Polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*), que pode ser aplicada diretamente na amostra biológica, como no escarro ou na colônia suspeita (DROBNIEWSKI *et al.*, 2013).

Uma metodologia TAAN, relativamente recente e recomendada pela WHO e pela ANISA, é o ensaio comercial Expert[®] MTB/RIE. Esse ensaio pode confirmar a presença de *M. tuberculosis* e identificar mutações que conferem resistência da micobactéria à rifampicina em até 2 horas. Aumenta a detecção de casos positivos em um terço em relação à baciloscopia (HOOG *et al.*, 2013; NAKIYINGI; NANKABIRWA; LAMORDE, 2013). O teste consiste na realização da purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por PCR em tempo real, com o benefício de integrar e automatizar esses três processos que seriam realizados separadamente na PCR convencional. O método detecta, através de fluorescência, *M. tuberculosis* e a resistência à rifampicina com a utilização de cinco sondas complementares à região do gene *rpoB* (DELOCCO *et al.* 2011).

6 Tratamento

A TB é uma doença que pode ser completamente curável. O seu tratamento consiste na combinação de diversos fármacos anti-TB. É

necessário que esses tenham atividade bactericida, sejam capazes de prevenir a emergência de bacilos resistentes e possuam atividade esterilizante. As drogas anti-TB, rifampicina, isoniazida, etambutol, estreptomina, etionamida e pirazinamida, são organizadas em esquemas de tratamento, que variam de acordo com o a idade do paciente, se é caso novo, retratamento, retorno ao tratamento, após abandono, entre outros fatores. Para todos os casos, deve ser realizada a cultura e o teste de sensibilidade a antimicrobianos. Contudo, por ser um exame demorado, todos os novos casos bacilíferos devem começar com esquema básico (BRASIL, 2011) que é composto por uma dose fixa combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, nos dois primeiros meses, e por rifampicina e isoniazida, nos últimos quatro meses (VRANJAC, 2010).

Primeiramente, o tratamento para a TB era realizado com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, na primeira fase, na qual cada fármaco age de maneira mais específica nas populações bacilares. Porém, com alguns medicamentos agindo mais rapidamente que outros, uma monoterapia acabava por ocorrer, levando a uma seleção de bacilos resistentes (NATAL *et al.*, 2003). A partir de 2009, foi proposta pelo Ministério da Saúde uma alteração no esquema de tratamento com alteração das dosagens de pirazinamida e isoniazida, introdução do etambutol, nos dois primeiros meses de tratamento, e o desenvolvimento de um comprimido, contendo mais de uma das drogas anti-TB. Essa mudança no tratamento se justifica pela resistência à isoniazida e à rifampicina percebidas em muitos casos. Outro fator importante dessa mudança se deve aos benefícios adquiridos, tais como redução do número de comprimidos ingeridos pelo paciente, simplificação da gestão farmacêutica e impossibilidade de tomada isolada dos fármacos (VRANJAC, 2010).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da TB são eficazes, porém a não aderência ao tratamento é um dos principais motivos para o aumento da incidência e mortalidade associados

à doença, além do aparecimento de bacilos multirresistentes. Outro fator a ser considerado é a grande quantidade de casos de AIDS, que também fragiliza o paciente através do imunocomprometimento (DROBNIIEWSKI *et al.*, 2013).

O abandono do tratamento ocorre principalmente em populações de baixo nível socioeconômico e educacional. Entretanto, os principais motivos para abandono são os efeitos adversos, causados pelos remédios anti-TB, como náusea, vômito, dor abdominal, suor ou urina de cor avermelhada, prurido ou exantema leve, dor articular, neuropatia periférica, hipercalcemia sem sintomas, hiperurecemia com artralgia, cefaleia, ansiedade, euforia e insônia (BRASIL, 2011). Assim, percebe-se que o tratamento da TB necessita também de acompanhamento psicológico e educacional dos pacientes.

7 Discussão

A TB é uma doença mundialmente preocupante, sendo bem caracterizada e tendo seu diagnóstico e tratamento orientados por órgãos nacionais, como o Ministério da Saúde e a ANVISA. É altamente transmissível, quando na fase ativa, contudo, pode ser tratada, levando à cura do paciente. Para uma cura total, deve-se identificar a bactéria *M. tuberculosis* e os agentes anti-TB, sensíveis para o seu tratamento.

A prova tuberculínica na pele foi usada por muitos anos como teste de triagem ou para estudos epidemiológicos, contudo ocorre reação cruzada com o BCG e outras micobactérias não tuberculosas (PALOMINO, 2005). É um teste um pouco trabalhoso, pois exige duas visitas do paciente à unidade de saúde (CHEE *et al.*, 2013). O teste IGRA tem se demonstrado mais sensível e específico do que o teste tuberculínico, além de apresentar a vantagem de ser necessária apenas uma visita do paciente para a realização do exame, porém não é capaz de diferenciar a TB ativa da latente (DRUSZCZYNSKA *et al.*, 2012).

O método cultural é o padrão-ouro na detecção de *M. tuberculosis*, pois é uma técnica mais sensível que a baciloscopia, necessitando de apenas 10

bacilos/mL para se tornar positiva, enquanto para a baciloscopia precisa haver pelo menos 10.000 bacilos/mL em escarro. Pode ser realizada, a partir de qualquer espécime clínico e permite a recuperação da bactéria, possibilitando sua identificação em espécie e a realização do teste de sensibilidade a antimicrobianos. As vantagens da baciloscopia é o baixo custo, e as desvantagens da cultura é a longo tempo para o resultado (SAKAMOTO, 2012; PALOMINO, 2005).

Embora os testes TAAN possam teoricamente detectar uma simples cópia de ácido nucleico em espécimes clínicos, sua sensibilidade pode ser significativamente prejudicada pela presença de inibidores na própria amostra ou pela perda de ácidos nucleicos, durante o processamento inicial. A tecnologia Xpert soluciona esse problema ao executar a purificação, concentração e amplificação do DNA de forma integrada. Sua sensibilidade para a detecção de TB em relação a amostras negativas na baciloscopia é de 90% e a especificidade de 97,9%. Em casos suspeitos de TB, a sensibilidade é em torno de 96,1% e a especificidade é de 98,6%. Sua desvantagem é a necessidade de uma infraestrutura laboratorial básica, com constante suporte de energia, tornando essa técnica mais cara que a baciloscopia (BRASIL, 2011). A metodologia Xpert foi aprovada no início de 2014, para sua implementação no Sistema Único de Saúde (SUS) em todo o país. Testes já estão sendo realizados no Rio de Janeiro e em Manaus, com resultados bastante satisfatórios (BRASIL, 2014).

8 Considerações finais

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e continua sendo um grande problema de saúde pública no país. Apesar da taxa de incidência ter diminuído nos últimos anos, existe ainda um número significativo de pessoas que são infectadas por *M. tuberculosis*. Por isso, é importante o conhecimento dos métodos, para diagnóstico atualmente disponíveis como, a baciloscopia, a cultura e os TAAN, bem como suas vantagens e limitações.

Referências

BENTO, J. *et al.* Métodos diagnósticos em tuberculose. **Acta Médica Portuguesa**, Porto, v. 24, n. 1, p. 145-154, 2011.

BOMBARDA, S. *et al.* Imagem em tuberculose pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, v. 27, n. 6, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2011. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf>. Acesso em: 11 maio 2014.

_____. **Manual de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. 2008. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf>. Acesso em: 10 maio 2014.

BRASIL. Portal Brasil. **SUS começa a oferecer teste rápido para tuberculose**. 2014. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/03/sus-comeca-a-oferecer-teste-rapido-para-tuberculose/13384689945_2ba9260586_m1.jpg/view>. Acesso em: 14 maio 2014.

CAMPOS; H. S. Diagnóstico da tuberculose. **Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 92-99, 2006.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Tuberculosis (TB)**. 2012. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>>. Acesso em: 11 jun. 2013.

CHANG, K. C. *et al.* Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. **European Respiratory Journal**, Redwood, v. 31, n. 10, p. 85-90, 2008.

CHEE, C. B.-E. *et al.* Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*.

Official Journal of the Asian Pacific Society of Respirology, Crawley, v. 18, n. 2, p. 205-216, 2013.

COELHO, A. G. V. *et al.* Avaliação do crescimento em cordas na identificação presuntiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 33, n. 6, 2007.

COLE, S. T. Comparative and functional genomics of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Microbiology**, Redwood, v. 148, n. 10, p. 148, 2002.

DELOCCO, B. A. V. *et al.* Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)**, Brasília, v. 6, n. 16, p. 1-14, 2011.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. The biology of *Mycobacterium Tuberculosis* Infection. **Mediterranean Journal of Hematology Infectious Diseases**, Roma, v. 5, n. 1, 2013.

DROBNIEWSKI, F. *et al.* Rapid diagnostics of tuberculosis and drug resistance in the industrialized world: clinical and public health benefits and barriers to implementation. **BMC Medicine**, New York, v. 11, n. 190, p. 1-11, 2013.

DRUSZCZYNSKA, M. *et al.* Latent *M. tuberculosis* Infection – Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prevention Strategies. **Polish Journal of Microbiology**, Warsaw, v. 61, n. 1, p. 3-10, 2012.

HOOG, A. H. V. *et al.* Optimal triage test characteristics to improve the cost-effectiveness of the Xpert MTB/RIF Assay for TB Diagnosis: A decision analysis. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 12, p. 1-11, 2013.

MENDES, A.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? **Boletim de Pneumologia Sanitária, Jacarepaguá**, v. 12, n.1, p. 25-36, 2004.

METCALFE, J. Z. *et al.* Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis

diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 204, n. 4, p. 1120-1129, 2011.

NAKIYINGI, L.; NANKABIRWA, H.; LAMORDE, M. Tuberculosis diagnosis in resource-limited settings: clinical use of GeneXpert in the diagnosis of smear-negative PTB: a case report. **African Health Sciences**, Kampala, v. 13, n. 2, p. 522-524, 2013.

NATAL, S. *et al.* Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, 2003.

NORBIS, L. *et al.* Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. **New Microbiologica**, Bologna, v. 36, n. 2, p. 111-120, 2013.

PALOMINO, J. C. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. **European Respiratory Journal**, Redwood, v. 26, n. 2, p. 339-350, 2005.

SAKAMOTO, K. The pathology of mycobacterium tuberculosis infection. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 49, n. 3, p. 423-439, 2012.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A. Tuberculosis: from an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 137, n. 3, p. 455-493, 2013.

SMITH, I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington DC, v. 15, n. 3, p. 463-496, 2003.

TUELLER, C. *et al.* Diagnostic yield of sputum, induced sputum and bronchoscopy

after radiologic tuberculosis screening. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 175, n. 1, p. 80-86, 2007.

VRANJAC, A. Mudanças no tratamento da tuberculose. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 1, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report**. 2012. Disponível em: <<http://>

www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>. Acesso em: 13 jun. 2013.

_____. **Media Centre: Facts Sheets N°104 Tuberculosis**. 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>>. Acesso em: 20 mai. 2013.

_____. **Tuberculosis (TB)**. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>>. Acesso em: 10 maio 2014.