

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



I P E C
Instituto de Pesquisa Clínica
EVANDRO CHAGAS

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO

EDNA MARIA DE QUEIROZ

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: ASPECTOS
CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS EM INDIVÍDUOS COM E
SEM INFECÇÃO PELO HIV

RIO DE JANEIRO

2008

TESE MPCDI – IPEC

E.M.Q.

2008

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS EM INDIVÍDUOS COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV

EDNA MARIA DE QUEIROZ

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde.

Orientadores: Dra. Valéria Cavalcanti Rolla e Dra. Marli Jane Martins da Costa

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA

Dra. Fernanda C de Q Mello (Presidente)

Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias

Faculdade de Medicina (UFRJ)

Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle

Doutor em Dermatologia

Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Prof. Dra. Alexandra Augusta M. M. Roma Sánchez

Doutora em Ciências na área de Saúde Pública

Escola Nacional de Serviço Público (ENSP/FIOCRUZ)

QUEIROZ, Edna Maria

Tuberculose exclusivamente extrapulmonar: Aspectos clínicos e terapêuticos em indivíduos com e sem infecção pelo HIV.

Rio de Janeiro, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, 2008.

Páginas X, 115 p., il

Tese: Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

1. Tuberculose extrapulmonar 2. Formas Clínicas. 3. Eventos adversos 4. Desfechos terapêuticos 5. HIV

I. Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

II. Título

Dedicatória

Aos meus pais, por tudo que sou por tudo que
tenho e por tudo aquilo que continuo buscando.

Sem vocês, nada disso poderia acontecer.

Muito Obrigada!

AGRADECIMENTOS

1. A DEUS por ter colocado sempre a minha frente as melhores oportunidades e me dado forças quando o meu limite parecia chegar e a vontade de desistir batiam à minha porta.
2. À Prof^ª. Dra. Valéria Cavalcanti Rolla por ter pegado –literalmente- na minha mão e me ensinado, com toda paciência, a desbravar os caminhos da pesquisa. Tenha certeza de que, com esse gesto, você fez um diferencial na minha vida. O meu muito OBRIGADO!
3. À Prof^ª Dra. Marli Jane Martins Costa pelo profissionalismo, competência, paciência, brilhantismo e carinho com que conduziu os nossos trabalhos. Quero que saiba que tenho uma admiração especial por esse conjunto e que a faz tão especial!
4. Ao meu filho Lucas, por todo o entendimento e paciência que os seus poucos cinco anos de idade podem proporcionar, para suportar a ausência de sua mãe durante tantas horas em dias-meses-anos em busca da realização do seu sonho: tornar - se uma MESTRA! Obrigada, filhotinho.
5. A minha irmã Eliane Maria de Queiroz Cerdeira, pela ajuda “extraclasse” no desenvolvimento deste trabalho e pelas digitações realizadas em vários momentos... Quando pensava que o prazo estava expirando, estava ela lá, pronta para me ajudar!
6. À minha querida amiga -quase doutora- Regina Lana Braga Costa por tudo! Pelo companheirismo em sala de aula e fora dela; pela preocupação comigo durante todo o tempo envolvido na construção deste trabalho e, finalmente, pelo trabalho que teve em revisar toda a minha dissertação de tese. Você é demais!!!
7. Às minhas amigas queridas da Turma do Mestrado 2006: Viviane, Viviani, Marcele, Marcelly, Carla, Monique, Priscila, Marcele, Ângela, Raquel, Jois, com quem compartilho este momento tão especial na minha vida! Quero que saibam que sem vocês tudo teria sido muito mais difícil! Obrigada por tudo, de coração!! Sintam-se abraçadas neste momento!
8. A minha querida amiga Viviane Oliveira Coelho, pelo apoio, incentivo e ajuda incondicional durante todos esses dois anos. Tenha certeza de que nunca esquecerei o carinho e a ajuda prestada ao longo deste período e de que serei eternamente grata! Desejo-te toda a sorte do mundo, minha querida “agora mestra”, Viviane!

9. As acadêmicas de medicina Ana Carolina Sanchez e Ana Carolina Feijão por “quebrar pedras” comigo, durante a formação do nosso banco de dados. Foi difícil, extenuante, mas extremamente gratificante e tudo isso devo também a vocês!
10. Dra. Flávia Marinho, Renata Orofino, Carolina Arana, Simone Carvalho e Rafael, velhos companheiros de ambulatório, atenciosos e de uma competência indiscutível. Obrigada por toda a ajuda durante todos esses anos e em especial, durante este período. Vocês são um exemplo de vida e de profissionais que amam o trabalho que fazem. Muito obrigada por terem acreditado em mim desde o primeiro momento e por ter-me incentivado na realização deste trabalho.
11. As secretárias Patrícia, Cristiane e Eveline - depois disto tudo, amigas - por todo esforço e empenho para que este sonho se tornasse uma realidade. Com vocês me ajudando, tudo ficou mais fácil. O meu muito Obrigado!
12. À Luciane Velasque pela análise estatística e pela disponibilidade e paciência durante este trabalho
13. Daniel e Suelen o meu agradecimento por todo apoio e estímulo e pelo trabalho que desenvolvem junto ao Programa da Tuberculose.
14. À Secretaria do Curso de Pós-Graduação pelo “pronto atendimento” em todos os auxílios solicitados
15. Ao Serviço de Estatística e Documentação (SED), pela presteza, paciência e competência com os quais me recebiam no setor, após muitas “idas e vindas”, em busca de prontuários.
16. A Direção do Hospital Universitário Antonio Pedro e, em especial, ao meu chefe do Serviço de emergência do HUAP- Modestino Povoá Salles- pelo apoio, paciência e entendimento das minhas ausências, além da liberação das minhas funções quando mais precisei! Valeu!!
17. Ao meu chefe, Cel. Osmair e todos os meus companheiros de trabalho do 1º GSE (Vladimir, Isis, Paula, Smith, Eduardo, Cristina Smidt) pela torcida organizada e constante durante esses dois longos anos. Tenham certeza de que a ajuda de vocês foi fundamental para o sucesso deste trabalho.
18. A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, e que por um lapso de memória não foram aqui citados, o meu mais sincero ***muito obrigado!***

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADA – Enzima adenosinadeaminase
- AIDS - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- ART – Terapia anti- retroviral
- BCG - Bacilo de Calmet Guérin
- BAAR- Bacilo álcool ácido resistente
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention
- DP - Desvio padrão
- DST - Doenças sexualmente transmissíveis
- E - Etambutol
- E-I - Esquema I tuberculostático (de 1ª linha)
- E-IR – Esquema tuberculostático I reforçado
- E-II – Esquema tuberculostático (de 2 linha)
- E-III – Esquema tuberculostático específico para meningoencefalite
- ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay
- Et. – Etionamida
- LDH – Enzima Desidrogenase láctica
- HAART - Terapia anti-retroviral de alta potência
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
- IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
- MEIA – Imunoensaio enzimático de micropartículas
- MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report
- NASBA – “Nucleic acid sequence based amplification”
- MS - Ministério da Saúde
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PCR - Reação em cadeia de polimerase
- PCT - Programa de Controle de Tuberculose
- PPD - Teste tuberculínico com o PPD (purified protein derivate) RT 23
- SNC - Sistema Nervoso Central
- SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS – Sistema Único de Saúde

TB – Tuberculose

TBC – Tuberculose cutânea

TBMR – Tuberculose Multiresistente

TC – Tomografia computadorizada

T CD4+ - Linfócito T CD4+

TCD8+ - Linfócito T CD8+

UNAIDS - Programa das Nações Unidas contra o HIV/AIDS

WHO – World Health Organization ou Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
CAPÍTULO 1	1
1.1 INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 2	4
2.1 REVISÃO DA LITERATURA - tuberculose	4
2.1.1 Etiologia	4
2.1.2 Epidemiologia.....	5
2.1.2.1 Situação mundial	5
2.1.2.2 Tuberculose no Brasil.....	6
2.1.2.3 Tuberculose nas regiões do Brasil	6
2.1.2.4 Tuberculose nos Municípios.....	7
2.1.3 Patogênese	8
2.1.4 Aspectos clínicos – tuberculose pulmonar	10
2.1.5 Aspectos clínicos – tuberculose extra-pulmonar	10
2.1.5.1. Tuberculose pleural	11
2.1.5.2 Forma Ganglionar.....	13
2.1.5.3 Forma Miliar.....	14
2.1.5.4 Tuberculose do sistema nervoso central.....	15
2.1.5.5 Forma Renal	18
2.1.5.6 Forma Óssea	20
2.1.5.7 Forma Ocular	22
2.1.5.8 Forma Cutânea.....	22
2.1.6 Diagnóstico.....	25
2.1.7 Tratamento.....	25
2.1.8 Prova Tuberculínica Cutânea (PPD) ou Reação de Mantoux.....	26
2. 2 REVISÃO DA LITERATURA - HIV.....	27
2.2.1 Epidemiologia.....	27
2.2.2 Diagnóstico.....	29
2.2.3 Tratamento.....	29

2. 3 CO-INFECÇÃO TUBERCULOSE-HIV	31
CAPÍTULO 3	33
CAPÍTULO 4	34
4.1 OBJETIVOS.....	34
4.1.1. GERAL.....	34
4.1.2 ESPECÍFICOS	34
CAPÍTULO 5	35
5.1 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
5.1.1 Local de estudo.....	35
5.1.2 Desenho do estudo.....	35
5.1.3 Casuística.....	35
5.1.4 Elegibilidade.....	36
5.1.4.1 Critérios de inclusão	36
5.1.4.2 Critérios de exclusão	36
5.1.5 Coleta de dados.....	38
5.1.6 Análise estatística	40
5.1.7 Ética.....	41
5.1.8 Limitações do estudo	41
CAPÍTULO 6	43
6.1 RESULTADOS	43
CAPÍTULO 7	67
7.1 DISCUSSÃO.....	67
CONCLUSÕES GERAIS	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
FIGURAS.....	91

Queiroz, EM. Tuberculose exclusivamente extrapulmonar: aspectos clínicos e desfechos terapêuticos em indivíduos com e sem infecção pelo HIV. Rio de Janeiro 2008. Dissertação [mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A tuberculose é uma doença antiga e curável que permanece como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Um aumento na incidência coincidiu com a pandemia de HIV/AIDS. Como consequência, observou-se um aumento das formas extrapulmonares e disseminadas, mais frequentes em indivíduos HIV+. Esse estudo visa descrever as formas exclusivamente extrapulmonares de tuberculose, suas características clínicas e desfechos terapêuticos em pacientes com e sem a infecção pelo HIV. A coleta de dados foi retrospectiva, longitudinal, baseada na revisão dos protocolos de atendimento do ambulatório de tuberculose do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas - FIOCRUZ. Todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose extrapulmonar no período de janeiro de 2003 até dezembro de 2006 foram incluídos. Foram excluídos os pacientes com mais de dois sítios extrapulmonares não contíguos e as formas disseminadas clássicas. A análise dos dados foi descritiva e em algumas situações foram comparados subgrupos através do teste do λ^2 ou Mann-Whitney.

Foram selecionados 89 pacientes sendo 56,2% HIV negativo, com predomínio do sexo masculino, solteiros, idade <40 anos, raça não branca, baixa escolaridade, renda até 3 salários mínimos, habitantes de casas de alvenaria, sem presença de aglomeração no domicílio, moradores da baixada fluminense e sem fatores de risco aparentes para tuberculose, porém relatavam relações sexuais desprotegidas. Nenhum paciente relatou tratamento anterior para a infecção latente ou tuberculose. O tabagismo foi revelado por 20,7% dos indivíduos, o uso de drogas intravenosas por 2,2 e o alcoolismo por 11%. As doenças pregressas mais frequentes foram as alergias (21,1%), doenças digestivas (14%), cirurgias (26,7%) câncer/terapia com imunossupressores (5,6%). As co-morbidades mais frequentes foram: hipertensão arterial (15,5%), hepatite (9,8%), diabetes mellitus (4,2%), e doença renal (4,2%). As formas clínicas mais frequentes foram: ganglionar (56,2%), pleural (12,4%), oftálmica (10,1%), cutânea (7,9%). A sintomatologia variou segundo o sítio. O teste tuberculínico foi positivo na maioria dos pacientes,

e os HIV negativos apresentaram menos reação ao teste que os demais nas formas ganglionares (χ^2 , $p=0,03$). O diagnóstico de tuberculose foi baseado em critério histopatológico em 59,5%, O diagnóstico por cultura foi possível em 34% dos casos. A carga bacilar foi pequena ($< 1+$) em 18% das realizadas e observamos a cultura negativa em 72%. O HbsAg foi evidenciado em 18,3% dos casos e a sorologia para hepatite C foi positiva em 6,4%. A maioria dos pacientes (95,6%) foi tratada com esquema I ou I-R. O tempo de tratamento foi mais longo nos casos de tuberculose cutânea que nos demais (M-W, $p=0,07$). A resistência às drogas anti-tuberculose foi observada em 2 casos. Os eventos adversos foram frequentes (88,7%) e 22,1% dos casos precisaram interromper o tratamento da tuberculose. A cura foi obtida na maioria dos casos e foi limitada pelo abandono (18%) principalmente em pacientes soronegativos. Um óbito ocorreu em paciente co-infectado com o HIV.

As formas exclusivamente extrapulmonares apresentam características demográficas e epidemiológicas diferentes das formas pulmonares, são paucibacilares e de difícil diagnóstico, a cura foi obtida na maioria dos casos e foi limitada pelo abandono. O percentual de óbitos foi baixo

Paravras-chave: 1. tuberculose extra-pulmonar. 2-formas clínicas. 3- eventos adversos. 4- desfechos terapêuticos. 5- HIV

Queiroz, EM. Strictly extrapulmonary tuberculosis: clinical and therapeutic findings in individuals infected and not infected with HIV. Rio de Janeiro 2008. Dissertação [mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Abstract

Tuberculosis is an old curable disease that still is the biggest health problem in the world. An increase in the incidence was concurrent with the HIV/AIDS pandemia. As a consequence an increase in extrapulmonary and disseminated forms was observed, that were frequent in HIV+ individuals. The aim of this study is to describe the strictly extrapulmonary forms of tuberculosis, its clinical, characteristics and therapeutic endpoints in patients with and without HIV infection. Data collection was retrospective, longitudinal, based in the revision of clinical protocols of the tuberculosis outpatients clinics of Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz. All patients with diagnosis of extrapulmonary tuberculosis during of January 2003 to December 2006 were included. All patients with more than two extrapulmonary sites or disseminated tuberculosis were excluded. Data analysis was descriptive and in some situations subgroups were compared using the λ^2 or Mann-Whitney tests.

Were selected 89 patients from these 56,2% were HIV negative, the occurrence was more frequent in male sex, not married, age <40 years, non white race, low schooling, monthly income of more than 3 salaries, living in brick homes, no evident, risk factors for tuberculosis, however they reported sex without protection. No patients reported previous therapy to latent infection or tuberculosis. Tobacco use was revealed in 20,7% of the individuals, injection of drugs by 2,2% and alcohol abuse by 11%. The more prevalent previous pathologies were allergy (21,1%), Gastrointestinal diseases (14%), surgery (26,7%) cancer or therapy with immunosuppressors (5,6%). The more frequent co-morbidities were: hypertension (15,5), hepatitis (9,8%), diabetes mellitus (4,2%), and renal disease (4,2%). The more frequent clinical forms were: lymph nodes (56,2%), pleural (12,4%), ophthalmic (10,1%) and cutaneous (7,9%). Symptoms varied according to the site.

Tuberculin test was positive in the majority of patients, and the HIV negative presented less reaction to the test than the others in the lymph nodes forms (χ^2 , $p=0,03$). Tuberculosis diagnose was based on histopatologic criteria in 59,5% of cases, Isolation in culture was possible in 34%

of cases. The bacillus load was small (<1+) in 18% of the performed exams and were negative in 72%. The HbsAg was detected in 18, 3% of cases and hepatitis C serology was positive in 6,4%. Most of the patients (95, 6%) were treated with regimen I or I-R. The length of therapy was longer among cases of cutaneous tuberculosis (M-W,p=0,07). Resistance to anti-tuberculosis drugs was observed in two cases. Adverse events were frequent (88, 7%) and 22, 1% of cases needed tuberculosis treatment interruption. The cure was obtained in most of cases and was affected by the abandonment (18%), mainly in seronegative patients. A death occurred in a patient co-infected with HIV.

Strictly extrapulmonary forms present different demographic and epidemiological characteristics from pulmonary forms, are paucibacillary and the diagnose is difficult. The cure was obtained in the majority of cases and was limited by abandonment. The proportion of deaths was low.

Key words: 1. extrapulmonary tuberculosis. 2- clinical forms. 3- adverse events. 4- therapeutic endpoints. 5- HIV

CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é, certamente, uma das mais antigas doenças que afligem a humanidade. Cerca de um terço da população mundial, isto é, dois bilhões de pessoas estão infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os países em desenvolvimento concentram 95% dos casos e 98% do número total de óbitos no mundo. A Organização mundial de Saúde (1) estima que em 2007 tenham ocorrido 8,9 milhões de casos novos que corresponderam a uma taxa de incidência de 140/10.000 habitantes. Desses, 44% foram formas bacilíferas (1; 2). A maioria dos casos está concentrada nos países pobres (3), onde 75% dos casos ocorrem entre 15 e 54 anos, faixa etária economicamente produtiva (4).

Dados da OMS de 2007 mostram que mais de 80% dos casos novos de tuberculose ocorreram na África, no Sudeste Asiático e do pacífico Oriental (5). A África detém a mais elevada taxa de incidência de casos de tuberculose (350/100.000 habitantes), mas os maiores números de casos são registrados nos países mais populosos da Ásia (2)

A pandemia de HIV/AIDS contribuiu significativamente para o agravamento da incidência da tuberculose em muitas regiões (6; 7). Em 1990, 4,2% dos casos novos e 4,6% dos óbitos por tuberculose foram atribuídos ao HIV. Em 2000, esses percentuais foram de 9 e 12% respectivamente (7).

A tuberculose é a principal causa de morte por doença infecciosa curável no mundo e responsável por mais de 25% das mortes evitáveis entre adultos de países em desenvolvimento (8). Aproximadamente 1,7 milhões de pessoas morreram de tuberculose em 2004 (2,5). Apesar das taxas de mortalidade dos diversos países variarem acentuadamente, essa diferença se deve em grande parte, a prevalência da infecção pelo HIV em cada área (7). As taxas de mortalidade cresceram na África, enquanto que, mundialmente, houve uma queda da mortalidade entre 1990 e 2004 (5).

A tuberculose destaca-se como uma das doenças mais prevalentes entre pacientes infectados pelo HIV, independentemente do grau de imunodepressão dos pacientes ou do uso de drogas anti-retrovirais (9).

Embora o *Mycobacterium tuberculosis* acometa prioritariamente os pulmões, resultando em tuberculose pulmonar, outros sítios também podem albergar o bacilo, que dependendo da sua localização, se manifestará sob as formas extrapulmonares e disseminada (10).

Antes da pandemia da AIDS, a forma extrapulmonar representava de 15 a 20% de todas as formas de tuberculose notificadas (11,12), sendo a forma ganglionar a mais comum entre todas (13). Nos pacientes soropositivos, observamos uma situação diferente. Na Índia, por exemplo, a forma extrapulmonar representou cerca de 50% dos casos de tuberculose em pacientes com AIDS (14,15).

No Brasil, em estudo realizado em Salvador, os autores descreveram uma maior ocorrência de tuberculose extrapulmonar nos indivíduos que referiram associação com a AIDS, diferentemente dos casos sem AIDS, confirmando que as formas extrapulmonares estão associadas a situações de fragilidade do sistema imunológico (16). Estes mesmos autores descreveram que a forma pulmonar da doença contribuiu com 85,3% dos casos diagnosticados, sendo que, em relação às formas extrapulmonares, 14,7% dos casos, destacaram-se a forma pleural (53,4%), seguida pela forma ganglionar periférica (20,1%). Outros estudos corroboram para ratificar o resultado; no Rio de Janeiro, encontrou-se associação entre a tuberculose e a AIDS em torno de 29,3% dos casos, sendo 40,4% das formas clínicas extrapulmonares e/ou disseminadas (17). Kerr-Pontes et al., no Estado do Ceará, constataram a presença da tuberculose em 19,3% dos casos diagnosticados com AIDS, detectaram também a ocorrência significativamente maior de casos da forma extrapulmonar, com índices de 18,3% a 70% (18).

Nos países em desenvolvimento, a escassa infra-estrutura dos serviços, a escassez de profissionais e o desconhecimento técnico determinam uma maior dificuldade em se fazer o diagnóstico das formas extrapulmonares de tuberculose, que por se tratar frequentemente de formas paucibacilares ou hiperérgicas, muitas vezes necessitam de procedimentos invasivos para a obtenção de espécimes clínicos, aliado ao baixo rendimento das culturas como, por exemplo, na localização renal, óssea e a cutânea dentre outras (19) o que poderia contribuir significativamente para a sub-notificação ou sub-diagnóstico de casos.

Dentro deste cenário, onde a forma extrapulmonar da tuberculose vêm aumentando sua prevalência, principalmente, após o advento do HIV, faz-se necessário obter melhor entendimento de alguns aspectos clínicos que provavelmente tenderam a mudar de característica nos últimos anos. Neste contexto, além de poucos estudos envolvendo a forma extrapulmonar da doença, observamos que quase todos, ditos “extrapulmonares”, geralmente eram associados ou com a forma pulmonar ou com a forma disseminada de doença, não permitindo, assim, uma observação do comportamento “real” desta forma clínica da tuberculose, que chamaremos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar. Portanto, nosso objetivo, consiste no detalhamento das formas clínicas mais freqüentes desta patologia, encontrada tanto nos indivíduos infectados pelo HIV quanto nos imunocompetentes; a presença de co-morbidades associadas, que possam de alguma forma, estar interferindo no curso da desta doença; nível de sensibilidade dos métodos diagnósticos segundo a localização e o tecido acometido (cutânea/mucosa/óssea) e conhecer o perfil de sensibilidade do *Mycobacterium* aos tuberculostáticos, segundo o sítio acometido, além de verificar a relevância nos desfechos terapêuticos (cura, óbito, recidiva, abandono) segundo cada sítio.

CAPÍTULO 2

2.1 REVISÃO DA LITERATURA - TUBERCULOSE

2.1.1 Etiologia

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que pertence à família Mycobacteriaceae, ordem Actinomycetae. É uma bactéria imóvel, não formadora de esporos, não produtora de toxinas e aeróbia estrita. Mede de 1 a 4 µm de comprimento por 0,3 a 0,6 µm de largura. Pode sobreviver e multiplicar-se no interior de células fagocitárias, por isso considerado um parasito intracelular estrito. Foi descoberto por Robert Koch, em 1882, e tem como característica ser um bacilo álcool-ácido resistente, devido a sua resistência quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen. O bacilo cresce lentamente e possui uma parede celular espessa, rica em lipídios, o que o torna resistente aos produtos químicos. Porém, é sensível ao calor e aos raios ultravioleta da luz solar e radiação ionizantes. A população bacilar se duplica em 18 a 48 horas, dependendo da maior oferta de Oxigênio, do pH do meio e da facilidade de nutrientes. Este crescimento lento e é refletido na evolução crônica da doença. Fora do parasitismo, o bacilo de Koch só consegue se desenvolver em meios de cultura que reproduzam adequadamente as condições ambientais do hospedeiro

O *M. tuberculosis* é um patógeno de alta infectividade, podendo causar doença em pessoas de todas as idades, raças e grupos sócios econômicos. A maioria dos adultos imunocompetentes resiste à exposição a este patógeno. Mas as pessoas desnutridas ou as que vivem em ambientes restritos e fechados, tais como, prisões e albergues que facilitam a exposição ao bacilo, são mais susceptíveis a desenvolver tuberculose (20). Indivíduos também susceptíveis à infecção pelo bacilo com desenvolvimento de tuberculose são os imunodeprimidos seja por doenças malignas do sistema hematológico, reticuloendotelial ou por terapia imunodepressora citotóxica, ou seja, imunodepressão adquirida. Outras pessoas que estão predispostas à doença são as que possuem diabetes mellitus, insuficiência renal crônica ou usuários de drogas injetáveis (21).

2.1.2 Epidemiologia

2.1.2.1 Situação mundial

Estima-se que cerca de 1,7 bilhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados pelo *M. tuberculosis*, correspondendo a 30% da população mundial (22). Até o ano de 2005, a taxa de incidência da doença era estável ou estava em declínio em quase todo o mundo, com exceção da África, Região do Mediterrâneo Oriental e Ásia (região leste-sul) (01).

Baseado nos dados da vigilância epidemiológica estima-se que tenham ocorridos cerca de 8,8 milhões de novos casos de tuberculose no ano de 2005, dos quais 7,4 milhões localizados na Ásia e África Sub-Sahariana. Há um total de 1,6 milhões de mortes por tuberculose, e destes, 195.000 pacientes estão infectados pelo HIV (01). Dentre os quinze países que apresentam maior taxa de incidência de tuberculose, doze se encontram na África. Isso se deve a elevada incidência de co-infecção com o HIV uma vez que alguns desses países detêm uma população pequena, mas com uma alta prevalência dessa infecção, como no caso da Suazilândia, um pequeno país da África, cujo predomínio da população é do sexo feminino, com 1/3 da população infectada pelo HIV, onde 75% dos pacientes que apresentam tuberculose estão co-infectados (23). Na África do Sul, onde 0,7% da população mundial vivem, encontramos uma prevalência de infecção pelo HIV de 19%. O restante da região africana é responsável pelos outros 61% de casos co-infecção (01).

Na Índia a tuberculose mata 14 vezes mais pessoas do que as doenças tropicais. Há mais de 4,5 milhões de casos de tuberculose, e 1,8 milhões de casos novos registrados a cada ano. Aproximadamente 50% da população indiana apresentam infecção tuberculosa latente, e uma pessoa morre a cada minuto com tuberculose (24).

Considerando a situação epidemiológica mundial e a falta de controle sobre a doença, a Organização Mundial de Saúde declarou a tuberculose uma emergência mundial em 1993. A estratégia preconizada internacionalmente busca garantir: apoio político das autoridades; acesso aos meios diagnósticos e tratamento supervisionado (DOTS); um sistema de informação que permita o acompanhamento e avaliação pós-cura (17).

2.1.2.2 Tuberculose no Brasil

No Brasil, no período de 1980 a 2000, a notificação de casos de tuberculose registrou algo em torno de 85 mil casos anuais e nenhuma estratégia ou medida visando seu controle alterou o perfil oficial nos últimos 23 anos (22). Estima-se que a incidência da tuberculose no Brasil em 2005 foi de 60 casos por 100.000 habitantes/ano, com prevalência de 76 casos/100.000 habitantes/ano e cerca de 8,1 mortes por tuberculose/100.000 habitantes/ano, sendo considerado o 15º país com maior incidência de casos no mundo (01).

Desde 2005, o Ministério da Saúde do Brasil declarou a tuberculose como prioridade nacional (25), conceito incorporado pelo atual governo, que para obter o controle da doença estabeleceu como metas de diagnosticar pelo menos 70% dos casos e curar pelo menos 85% dos casos tratados – esta última, meta nunca atingida principalmente devido aos casos de abandono de tratamento que se mantêm em torno de 10% (22).

Experiências em outros países mostraram que mesmo em condições sócio-econômicas precárias, um Programa de Controle de Tuberculose (PCT) bem estruturado pode modificar um cenário semelhante ao que vivemos no Brasil (26).

2.1.2.3 Tuberculose nas regiões do Brasil

Anualmente notifica-se no Brasil perto de 85 mil casos de tuberculose em todas as suas formas clínicas. Destes, 38.690 se localizam no Sudeste, 23.196 no nordeste, 9.281 no Sul, 5.901 no Norte e 3.522 no Centro-Oeste. O coeficiente de incidência de tuberculose de forma geral foi de 48,4/100.000 habitantes. Observado por região, tem-se que os mais altos índices, em ordem decrescente estão no: Sudeste – 55,0/100.000; Nordeste – 49,9/100.000; região Norte 44,4/100.000; região Sul 37,7/100.000 e região Centro-Oeste 29,5/100.000 (25).

Em relação aos estados, não dispomos de informações mais recentes desde 2001. Na última publicação, o Estado do Rio de Janeiro e o Amazonas apresentaram as mais altas

taxas de incidência do Brasil, 97 e 82 casos/100.000 (22) e, também, a maior taxa de mortalidade por tuberculose (7/100.000 habitantes). Já no estado de Santa Catarina, observamos uma taxa de mortalidade muito pequena, quando comparada às outras regiões (1,0/100.000 habitantes).

Entre os casos notificados mais de 85% eram da forma pulmonar e 8% estavam co-infectados pelo HIV. Os índices de cura na última década permaneceram em torno de 70% e os índices de abandono de 10% (22).

2.1.2.4 Tuberculose nos Municípios

A tuberculose permanece como um importante problema de saúde pública no Brasil, e em particular no Rio de Janeiro, segunda maior cidade do país, com uma população de 6.093.472 de habitantes (27). Entre 1995 e 2002 cerca de 6.500 casos novos de tuberculose foram notificados ao sistema de vigilância epidemiológica desse município, a cada ano (28). Isso corresponde a uma taxa de incidência média de 120/100.000 habitantes, valor aproximadamente 2,5 vezes maior que a taxa de incidência nacional (29). Apesar da disponibilidade de assistência e de medicação gratuita aos pacientes e seus contatos, as taxas de cura ainda permanecem baixas, com uma média de 70% nos últimos cinco anos (28).

Em 2003, o Município Rio de Janeiro apresentou uma taxa de incidência de 105,5/100.000 habitantes. Nesse mesmo ano, o município do Rio de Janeiro ocupou a sexta posição do ranking das taxas de incidência dentro do estado, sendo superado pelos municípios de Nilópolis, Japeri, Queimados, Nova Iguaçu e Duque de Caxias(28).

Do total de casos novos notificados ao longo desses seis anos 80% dos casos apresentavam acometimento pulmonar isolado. Dentre eles, a positividade na baciloscopia de escarro variou entre 54,5% e 59,9%. Ainda é alta a proporção de casos pulmonares em que a baciloscopia não foi realizada até o momento da notificação, porém de 1998 a 2003 observamos uma queda desta proporção de 24,1% para 19,5%. Entre as formas de

apresentação extrapulmonar, a doença pleural foi a mais freqüente (45,8%), seguida pela ganglionar (21,5%), miliar (4,5%) e óssea (4,2%) (25).

2.1.3 Patogênese

A transmissão da tuberculose é interpessoal, do doente ao indivíduo sadio. O modo mais comum de aquisição da tuberculose se dá pela inalação de bacilos que são expelidos pela tosse, fala ou espirro de portadores da doença em sua forma ativa. Um espirro pode produzir mais de um milhão de núcleos infecciosos, que são muito estáveis e se mantêm suspensos no ar por um longo período de tempo; e partículas com diâmetro de até 5 μm , contendo de 1 a 3 bacilos, atingem os espaços alveolares. O número de bacilos inalados necessários para se estabelecer a infecção não é exatamente definido, por depender da virulência do bacilo e da resistência do hospedeiro. Porém, estudos indicam que este número esteja entre 10 e 50 unidades, cerca de 6% dos bacilos inalados.

De modo geral, a patogênese da tuberculose pode ser dividida em estágios que ocorrem seqüencialmente durante a evolução da doença, sem intervenção terapêutica. O primeiro estágio se inicia com a inalação do bacilo da tuberculose e sua subsequente instalação em um alvéolo pulmonar, onde é capturado por macrófagos alveolares. A evolução para o próximo estágio é dependente de três fatores: virulência do microrganismo, carga bacilífera e resistência do hospedeiro. Se os macrófagos alveolares falharem em destruir o bacilo, este se multiplica até que o macrófago se rompa, liberando uma nova geração de bacilos que serão então fagocitados por outros macrófagos alveolares e por macrófagos imaturos provenientes da corrente sanguínea.

Inicia-se, então, o segundo estágio da patogênese, caracterizado por relacionamento simbiótico no qual o macrófago não ativado é incapaz de destruir ou inativar o bacilo, que, por sua vez, não agride o macrófago, pois o hospedeiro ainda não desenvolveu hipersensibilidade tuberculínica. Na primo-infecção, como o hospedeiro apresenta-se destituído de resistência específica, os bacilos proliferam-se com desenvolvimento de lesão com reação inflamatória aguda ou subaguda.

Quando a multiplicação logarítmica dos bacilos no interior dos macrófagos cessa, se inicia o terceiro estágio da doença, o que se dá de 2 a 3 semanas após a inalação do bacilo. O hospedeiro se torna tuberculina-positiva e as lesões apresentam necrose caseosa. O bacilo

é capaz de sobreviver em material caseoso sólido, mas aparentemente não pode multiplicar-se devido a condições desfavoráveis, como falta de oxigênio, pH reduzido e presença de ácidos graxos inibitórios. Se o número de bacilos for pequeno, a probabilidade de regressão da lesão é maior. Porém, se a carga bacilífera for maior, ocorre aumento das lesões que se convertem em tubérculos, caracterizados por formações nodulares constituídas por uma região central onde se encontram células gigantes tipo Langhans, uma região média de células epitelióides e uma camada periférica de fibroblastos, linfócitos e monócitos.

Em indivíduos imunologicamente debilitados o quarto estágio da doença é caracterizado pela fagocitose de bacilos oriundos dos cásos por macrófagos não ativados ou fracamente ativados, que permitem sua multiplicação intracelular, resultando em crescimento da área de necrose caseosa e migração, através dos canais linfáticos e sistema circulatório, para vários órgãos, em especial aqueles de maior oxigenação. Este tipo de disseminação hematogênica pode causar tuberculose miliar, caracterizada pela ocorrência de vários pequenos tubérculos de tamanho uniforme, ocorrendo simultaneamente nos pulmões ou fígado, baço e rins. Em indivíduos resistentes, os macrófagos capazes de inibir a multiplicação dos bacilos se acumulam em grande quantidade em torno do centro caseoso, resultando em redução ou interrupção dos danos teciduais.

O quinto estágio é caracterizado pela liquefação do cáseo e formação de cavidade. O material liquefeito constitui-se em excelente meio para proliferação dos bacilos que se multiplicam extracelularmente. As paredes de brônquios adjacentes se tornam necróticas, formando uma cavidade que ao se romper descarrega bacilos e material caseoso liquefeito, atingindo outras regiões do pulmão. Ao tossir, falar ou espirrar, o doente dissemina este material infeccioso para o meio externo. A ruptura de vasos localizados na parede ou lúmen da cavidade é a causa mais comum da hemoptise, presente em estágios avançados da doença. Uma vez que a maior parte dos casos de tuberculose extrapulmonar ocorre a partir da disseminação hematogênica do bacilo do complexo pulmonar primário e se desenvolve na maior parte das vezes nos primeiros cinco anos após primo-infecção, conceitualmente elas também fazem parte do grupo das tuberculoses primárias (22 b).

As formas extrapulmonares podem ser divididas em dois grupos: as que ocorrem precocemente (até um ano após primo infecção) e as que ocorrem tardiamente (após este intervalo). As formas serosas (pleura, pericárdio, peritônio e meninge) costumam ser

precoces. As formas pleural e pericárdica podem também ocorrer a partir de um foco pulmonar contíguo. As formas tardias mais freqüentes são a ganglionar e a do sistema geniturinário.

2.1.4 Aspectos clínicos – tuberculose pulmonar

A tuberculose é uma doença de evolução subaguda ou crônica. Os sintomas tendem a ser insidiosos e de intensidade crescente, podendo apresentar períodos de remissão. Clinicamente, esta pode se manifestar nas formas pulmonar, extrapulmonar e disseminada. A forma de apresentação mais comum da doença é a pulmonar isolada (13). Os principais sintomas e sinais da forma pulmonar são: tosse há mais de 03 semanas, geralmente com expectoração, cansaço, febre vespertina, sudorese noturna, perda de apetite, emagrecimento, hemoptóicos e hemoptise, nas fases mais avançadas da doença (13).

2.1.5 Aspectos clínicos – tuberculose extra-pulmonar

A maioria das formas de tuberculose acontece em órgãos sem condições ideais para o crescimento bacilar. Dessa forma, a tuberculose extrapulmonar será quase sempre paucibacilar, de instalação insidiosa e de evolução mais lenta. O tempo 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 (30).

Os principais sítios de implantação extrapulmonar são aqueles com maior suprimento sanguíneo, e, conseqüentemente de oxigênio. Inclui-se aqui a córtex renal, a córtex cerebral, as extremidades de crescimento dos ossos longos, vértebras e adrenais. Outras duas localizações importantes pela sua freqüência são a pleura, alcançada por contigüidade a partir dos focos primários pulmonares, e o sistema linfático, caminho natural do bacilo, após sua entrada no alvéolo pulmonar (30).

2.1.5.1. Tuberculose pleural

É a forma mais comum de tuberculose em nosso meio. Embora se deva à contigüidade com o processo parenquimatoso, alguns autores defendem a possibilidade de disseminação hematogênica em função da apresentação bilateral do derrame, observada em alguns casos.

As características clínicas são: 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 (31). Com o aumento do líquido pleural, sobrevém uma dispnéia de intensidade variável. O derrame pleural, na maioria das vezes, é unilateral e de volume moderado ou grande.

O diagnóstico da tuberculose pleural permanece um desafio na prática clínica. A radiologia do tórax, em geral, revela a presença de derrame pleural acompanhada ou não de lesões parenquimatosas, com volume pequeno ou moderado, sendo raros os volumosos e bilaterais (32,33). Na tomografia computadorizada (TC) é possível a diferenciação entre doença pleural e parenquimatosas, derrame e espessamento pleural, além de ser útil para orientar a toracocentese nos derrames septados ou com pequenos volumes de líquido. A TC, assim como a ultra-sonografia, tem ainda importante papel na avaliação de alterações no parênquima pulmonar e espaço pleural, não visualizado pela radiografia convencional e sugerir tuberculose pleuro-pulmonar.

A realização da punção pleural para retirada de líquido para análise e biópsia pleural são procedimentos indispensáveis para o estabelecimento do diagnóstico (22 c). O aspecto do líquido pleural é geralmente amarelo turvo e raramente hemorrágico. A glicose é influenciada pelos níveis de glicemia e não pode ser utilizada como um parâmetro diagnóstico. Níveis inferiores a 60 mg/ml são infrequentes, porém podem ocorrer no empiema bacteriano ou de origem tuberculosa, neoplasias e artrite reumatóide. O número de leucócitos é variável, aumentando proporcionalmente com o número de linfócitos.

A análise do líquido pleural revela a presença de um exsudato, segundo os critérios de Light: proteínas do líquido pleural/proteína sérica > 0,5; desidrogenase láctica (LDH) do líquido pleural/LDH sérica > 0,5; LDH do líquido pleural > 2/3 do limite superior do normal

sérico. Na fase inicial (há menos de 15 dias), pode haver predomínio de polimorfonucleares e há presença de algumas células mesoteliais. Após alguns dias, ocorre o predomínio de células linfocitárias (acima de 75%), e as células mesoteliais tornam-se escassas. A presença de eosinófilos é rara (22 c). No líquido pleural, o rendimento da baciloscopia pelo método de Ziehl-Neelsen se aproxima de zero, com sensibilidade máxima de 5%. O rendimento da cultura para micobactérias está em torno de um terço dos casos (10%-35%), quando se cultiva o líquido, e em dois terços dos casos (40-65%), quando a cultura é realizada com o fragmento pleural. A cultura, além de permitir a identificação da micobactéria, permite também a realização de teste de sensibilidade (22 c, 34).

O exame histopatológico da pleura está indicado em todo derrame pleural exudativo de etiologia desconhecida, estimando-se que o diagnóstico de tuberculose se confirme em 80% dos casos na primeira biópsia. Possui sensibilidade maior do que a cultura, no entanto, não ultrapassa 85% dos casos (32,33). A morfologia da lesão no histopatológico pode ser de um granuloma completo, com células epitelióides e gigantes, envolvendo a área central com material eosinofílico acelular, ou de uma reação granulomatosa e combinações variáveis de células polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos, sem caseificação. (32).

Deve-se levar em conta, contudo, que a biópsia pleural aumenta o risco de complicações da toracocentese, principalmente em crianças e pacientes imunossuprimidos, e eleva os custos de atendimento ao paciente, pois pressupõe a presença de um médico treinado para o procedimento, de um local adequado para a sua realização, além de um laboratório de anatomia patológica e de um patologista experiente para interpretar os achados e um laboratório de bacteriologia e micologia para cultivo e diagnóstico diferencial com outras doenças, o que se tornou fundamental no caso de pacientes soropositivos para o HIV.

Ao final da investigação do derrame pleural, cerca de 20% dos pacientes ficarão sem diagnóstico bacteriológico (33,35), portanto, em área com alta prevalência de tuberculose, o achado de granuloma de pleura, em paciente com quadro clínico sugestivo de tuberculose e descartado outras doenças, pode ser considerado como compatível com tuberculose pleural e instituído o tratamento específico (22 c). O reconhecimento da dificuldade para o diagnóstico da tuberculose pleural levou à busca de outros métodos que pudessem aperfeiçoar a abordagem do paciente com derrame pleural e suspeita de

tuberculose. Dentre esses novos métodos, a dosagem da enzima adenosina deaminase (ADA) é o mais importante, considerando a sua fácil execução, baixo custo e o rendimento diagnóstico (22 c). Esta utilidade foi comprovada no país por diversos trabalhos, desde o pioneiro trabalho de Cestari em 1997 (36,37). Fiúza de Melo define o rendimento da determinação da atividade da adenosinadeaminase (ADA) em líquido pleural, com um valor preditivo positivo de 99,5%, se sua análise for combinada com alguns outros dados como: idade (≤ 45 anos), proteínas ($\geq 4,5$ g/dl) e distribuição diferencial de leucócitos no líquido pleural (linfócitos com taxa igual ou superior a 90% dos leucócitos) (36). Nos pacientes HIV+ a linfopenia provocada pela imunossupressão pode falsear os resultados do ADA uma vez que a adenosindeaminase é um substrato dos linfócitos.

Em geral a tuberculose pleural é uma doença auto-limitada, regredindo após seis a oito 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 tratamento específico (38).

2.1.5.2 Forma Ganglionar

A tuberculose do sistema linfático é a segunda forma mais comum da doença e 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 têm 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 começa a apresentar sinais flogísticos que pode fistulizar, drenando material seroso ou purulento por longos períodos. A sintomatologia constitucional é praticamente ausente, sendo mais frequentemente relatada nos portadores do HIV (14).

O diagnóstico é realizado através de biópsia e a qualidade do espécime colhido para processamento é fundamental. O material também pode ser obtido por punção aspirativa da massa ganglionar, indicada especialmente em linfonodos amolecidos em vias de supuração, quando o rendimento da baciloscopia é alto, semelhante ao da biópsia, além de ser menos invasivo. (22 c). A lesão apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose

caseosa e infiltrado histiocitário de células multinucleadas e o achado do bacilo álcool-ácido resistente na lesão é importante para a conclusão do diagnóstico. O material deve ser enviado para a realização de baciloscopia e cultura para micobactérias rotineiramente (32,33). O diagnóstico diferencial deve ser feito com as doenças linfoproliferativas, particularmente linfomas, viroses, lues, paracoccidiodomicose e adenopatia associada ao HIV (22 b).

2.1.5.3 Forma 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 imunodeficiência (14).

A tuberculose disseminada é definida como acometimento de ao menos dois sítios não contíguos ou ainda em um sítio acompanhado de hepatoesplenomegalia e/ou adenomegalia intra-abdominal (39).

A disseminação dos bacilos determina a implantação, de lesões pequenas, arredondadas que dão um aspecto pontilhado nos tecidos. A instalação da doença pode ser aguda ou insidiosa, dependendo do tamanho da carga bacilar e da imunidade 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 (30).

No comprometimento pulmonar, dispnéia progressiva e, menos freqüentemente, tosse seca acompanham o quadro, porém, nem todos os pacientes com tuberculose miliar apresentam acometimento pulmonar (13).

O Sistema Nervoso Central (SNC) está envolvido em 30% dos casos, quando o paciente apresentará os sintomas descritos para a meningoencefalite tuberculosa. A intensidade destes sinais é variável. Diminuição da expansibilidade pulmonar, sem ruídos adventícios à ausculta pulmonar está presente no comprometimento pulmonar da doença disseminada. Hepatomegalia é achado freqüente (35%), enquanto que linfadenomegalia periférica pode estar presente em até 30% dos pacientes (14).

A radiografia de tórax mostra o clássico padrão miliar, constituído por infiltrado intersticial micro nodular 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 paracoccidioidomicose, 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 adenomegalia hilar ou para traqueal. Neste caso é importante a diferenciação com a sarcoidose em seu estágio 2 (infiltrado intersticial concomitante com adenomegalia) ou com doenças linfoproliferativas (22).

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 para micobactérias (14).

2.1.5.4 Tuberculose do sistema nervoso central

Esta forma é extremamente grave e corresponde, desde a introdução da 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 SNC pode apresentar-se através de duas formas: a meningoencefalite e o tuberculoma intracraniano. A meningoencefalite é responsável por 70 a 80% dos casos das formas neurológicas (14).

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 no 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 (22 b). 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. Danos vasculares com trombose e conseqüentemente infartos, causam obstrução à livre circulação do liquor que, muitas vezes resulta em hidrocefalia e hipertensão intracraniana. 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 (14).

O tuberculoma é uma massa formada por tecido de granulação, de tamanhos variáveis. O aparecimento da lesão geralmente é única, sendo responsável por 05 a 10 % do acometimento pelos processos expansivos intracerebrais (14). 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, a decorticação e a descerebração (14). O envolvimento neurológico é cinco vezes mais freqüente no paciente HIV+do que no HIV-. Bishburger et al, refere que o usuário de drogas endovenosas tem risco aumentado para desenvolvimento de tuberculose do SNC e abscessos cerebrais. (40).

As características do liquor na meningoencefalite são aqueles comuns na chamada meningite asséptica e se caracterizam por pleocitose, predomínio de linfo-mononucleares, 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 linfo-monocitária. Outras técnicas, como os imunoenaios para a pesquisa de antígenos do bacilo e de anticorpos mostram ainda resultados pouco promissores nas séries estudadas (14). Do ponto de vista da imagem, a tomografia computadorizada pode mostrar sinais de pequenos infartos, devido a trombozes vasculares pelo processo inflamatório, além de ser útil na avaliação de complicações, como a ocorrência de déficits neurológicos focais ou de aumento da pressão endocraniana. 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 liquor é normal se não há comprometimento do espaço subaracnóideo, 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 (14). A ressonância nuclear magnética com Gd-GDTA é o exame de escolha para detecção de envolvimento cerebral mínimo(6,14). Biópsia estereostática pode ser indicada em alguns casos, mas esse procedimento pode promover a disseminação da doença (14).

2.1.5.5 Forma 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 no 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.

É uma 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 do sistema urinário mais baixo. 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 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 cólica nefrética, dor lombar, além de infecções urinárias por germes comuns, às vezes com características recorrentes.

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 no córtex. Quando o processo alcança os cálices, a alteração radiológica inicial é um pequeno serrilhado visto na sua borda. Alterações discretas devem ser procuradas com cuidado. O comprometimento ureteral leva a estenose, que pode ser observada principalmente nas junções uretero-piélica e uretrovesical. 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 evidenciação de seu espaço interno. A ultra-sonografia mostra com mais detalhe a textura do parênquima renal, suas delimitações e relações, a presença de micro calcificações, além da existência ou não do rim quando este não pode ser visualizado à urografia (22 b). A tomografia computadorizada detalha a composição estrutural dos órgãos, sendo de grande auxílio em algumas circunstâncias.

O exame da urina mostra desde alterações leves, como leucocitúria discreta, até piúria maciça. O achado mais comum é a piúria com cultura negativa para germes comuns. Em mulheres, deve-se atentar para possível leucorréia como causa de falsa leucocitúria. O pH tende a ser ácido ao contrário das infecções comuns. A hematuria pode acompanhar a leucocitúria; mas raramente aparece isolada ou de forma maciça, quando deverá ser investigada quanto a outras etiologias. O dismorfismo eritrocitário deve sempre ser procurado. 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 por um lado ou a destruição dos bacilos

existentes por outro. 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 rim é dificilmente alcançado por biópsia percutânea o que torna o estudo anatomopatológico na tuberculose do sistema urinário de difícil realização. 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 (22 c).

2.1.5.6 Forma 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 freqüentes. 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 sobrevém com a evolução do processo. Nas fases avançadas, aparece abscesso frio, que pode ser seguido de fístula cutânea, ocorrência freqüente nesta forma clínica da doença. (22 b)

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 (22 b).

A análise do líquido sinovial mostra proteínas altas e glicose baixa, geralmente com taxas em média 40 mg aquém da glicemia. A citologia revela, na fase inicial, baixa celularidade, com predomínio linfocitário. Quando existe comprometimento ósseo ou cartilagenoso 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 fístulas deve ser cultivada após a realização da baciloscopia.

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 (22 b).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a espondilite infecciosa inespecífica, principalmente por *Stafilococos aureus*, e fúngicas, além dos processos neoplásicos, sobretudo metastáticos.

2.1.5.7 Forma Ocular

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, em geral, 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 às lesões miliares no pulmão.

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

2.1.5.8 Forma Cutânea

A tuberculose cutânea (TbC) ocorre quando o bacilo atinge a pele por via exógena ou endógena, neste caso, a partir de focos de infecção no próprio organismo. Os tipos clínicos de lesões da tuberculose cutânea são muito variados e relacionados à virulência do bacilo, ao estado imunitário e à via de infecção. Deve-se ressaltar que as lesões cutâneas podem decorrer de colonização da pele pelo bacilo - tuberculosas cutâneas propriamente

ditas - ou podem ser consequência de processo de hipersensibilidade a foco tuberculoso ativo, localizado em outro ponto do organismo – tuberculides (41).

A tuberculose cutânea é mais prevalente nos países de clima quente e úmido, nos trópicos e onde as condições socioeconômicas não são boas. Ela é rara na Europa e nos Estados Unidos, representando menos de 0,5% de todos os casos. Na Alemanha são registrados de 300 a 400 casos por ano. Nos países considerados do primeiro mundo, as formas de tuberculose cutâneas mais frequentes são o lúpus e o escrofuloderma, sendo que no nos países em desenvolvimento, predominam o escrofuloderma e tuberculose verrucosa. A tuberculose cutânea, como outras infecções específicas da pele, apresenta formas clínicas variadas. O bacilo de Koch produz lesões cutâneas muito diferentes entre si e ou de vários outros órgãos, o que pode dificultar a identificação da etiologia comum. As diferenças morfológicas e de comportamento evolutivo são explicadas pela coexistência de fatores condicionantes, como: (a) estado imunoalérgico do indivíduo; (b) via da infecção; (c) tipo, numero e virulência do bacilo; (d) individuais - região anatômica, idade, sexo e raça; (e) geográficos - clima (42). No Estado de São Paulo têm sido diagnosticadas, com maior frequência, as seguintes formas clínicas de tuberculose cutânea: escrofuloderma, eritema indurado de Bazin e tuberculides Papulo-necrótica (43). Na Europa e em outros continentes, sobretudo na Ásia, a forma mais comum de tuberculose cutânea é o lúpus vulgar (43). O escrofuloderma é a mais comum das formas clínicas de tuberculose cutânea no Brasil e em outros países tropicais, especialmente em indivíduos menores de 15 anos (43)

Em relação a classificação clínica da tuberculose cutânea, encontramos diversas formas de classificação. A mais aceita mundialmente se baseia na propagação do bacilo através da inoculação direta; por contigüidade ou ainda por disseminação hematogênica (44). Um conceito adicional que foi introduzido recentemente para classificar a doença foi o da carga bacteriana, (45) que é análogo ao descrito por Ridley and Jopling em referência ao *M. leprae* na doença de Hanson. Com isso, a tuberculose cutânea passa a ser classificada como forma multibacilar e forma paucibacilar.

As formas multibacilares incluem a tuberculose por inoculação primária ou cancro tuberculoso (inoculação direta); escrofuloderma e a forma perioficial (por contigüidade) e finalmente, a miliar aguda e a goma que ocorrem por disseminação hematogênica. Essas formas contêm uma quantidade grande de micobactéria na lesão de pele, o que facilita a realização do diagnóstico, através do exame direto e da cultura do material. (46). Já as formas paucibacilares são aquelas que contêm poucos bacilos no local, portanto, o isolamento da micobactéria torna-se difícil. Estas, incluem as formas de tuberculose cutânea que ocorrem através da inoculação direta ou através da reexposição ao bacilo da tuberculose. Como exemplo, temos a tuberculose verrucosa cútis e alguns casos de lúpus vulgares. A disseminação hematogênica está implicada em alguns casos de lúpus vulgaris facial ou doenças envolvendo múltiplos sítios. (46). Baseado neste critério, as tuberculídes são classificadas como formas paucibacilares extremas e incluem as seguintes formas: Papulo-necrótica, Eritema Indurado de Bazin e Líquen Escrofuloso (46).

Nos pacientes soropositivos, várias são as formas de apresentação das lesões cutâneas, que podemos encontrar. Dentre elas, temos linfadenite, abscessos, pápulas disseminadas, placas necróticas, líquen escrofuloso, cancro tuberculoso e apresentação tipo tuberculíde têm sido descritos (47,48). Massara-Café (1990), ao estudar as manifestações dermatológicas em pacientes com sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), não detectou casos de tuberculose cutânea, embora faça referência à literatura sobre o assunto, citando escrofuloderma e infecções por outras micobactérias (43). Exceto pela descrição de alguns casos de cepas multirresistentes à terapia convencional, a tuberculose em pacientes HIV positivos é prontamente controlada com as medicações antituberculosas convencionais (49,50). A taxa de falha terapêutica é baixa (5%), usualmente acontecendo devido à falta de seguimento e à resistência às drogas (49).

Na avaliação diagnóstica da tuberculose cutânea, devem ser seguidos os seguintes critérios diagnósticos (49): Os critérios de certeza (cultura positiva e identificação da espécie em material de biópsia, pois apenas BAAR positivo pode ser decorrente de micobacteriose atípica em nosso meio) e/ou critérios de probabilidade (quadro clínico e laboratorial sugestivo, acompanhados de granuloma com necrose caseosa em material de biópsia, ou granuloma sem necrose caseosa e teste tuberculínico positivo).

Em geral, há necessidade de correlação entre os diferentes achados, conforme o caso clínico, já que não é comum o preenchimento de todos os tópicos mencionados, além dos exames subsidiários que possam excluir outras possibilidades diagnósticas, conforme as diferentes formas clínicas e suas variantes (43).

A técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase) tem a sua importância baseada na habilidade de replicar ou amplificar o DNA *in vitro* sem proliferação biológica do organismo portador de tal genoma. Trata-se de uma técnica rápida e sensível permitindo identificar com segurança o DNA do complexo *M.tuberculosis* em quantidade mínima de material obtido de lesões. A presença de apenas 1 a 100 microrganismos no material clínico a ser examinado (escarro, lavado broncoalveolar, pus, líquido pleural, liquor, sangue) pode ser suficiente para a amplificação do DNA. A sua utilidade prática tem sido confirmada em casos nos quais a cultura é falha e o exame histopatológico, pouco esclarecedor. É possível identificar e diferenciar o DNA do complexo tuberculoso de outras espécies de micobactérias (33).

Teste terapêutico - quando a confirmação do quadro não é possível, um teste terapêutico está indicado se a suspeita for forte e a área for endêmica para TB (51).

2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da tuberculose de forma geral deve ser baseado na cultura positiva de um espécime ou corte histológico. Se houver mais de um foco de acometimento, o sítio definidor será aquele que representa maior gravidade para o paciente (01).

2.1.7 Tratamento

O tratamento da tuberculose é realizado com associação de drogas antimicrobianas, considerando o sinergismo mostrado pelas substâncias ativas e a prevenção da emergência de resistência entre as micobactérias. Em geral, o regime de tratamento recomendado é similar, independente do sítio (local) de acometimento (22 c). São padronizados três

esquemas de tratamento utilizando as principais drogas: Rifampicina ®, Isoniazida (I), Pirazinamida (P), Etambutol (E), etionamida (Et) e estreptomicina (S).

Um esquema chamado de primeira linha, o esquema I (E-1), é composto de Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (RIP) por dois meses, seguido por quatro meses de Rifampicina e Isoniazida (RI). O esquema E-IR está indicado no caso de abandono de tratamento (período maior que 30 dias sem medicações) e para os casos recidivantes após cura, reforçado com o acréscimo do Etambutol, com 02 meses de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (RIPE) seguido de 04 meses de Rifampicina, Isoniazida e Etambutol (RIE).

Já o esquema de reserva ou de segunda linha, chamado Esquema III (E-III), é indicado para pacientes com falência ao E-I. Sua duração total é de 12 meses, sendo com 03 meses de estreptomicina, Pirazinamida, Etambutol e etionamida (SPEEt) e mais 09 meses de Etambutol e etionamida (Et).

Para casos de meningoencefalite isolada ou associada a outras formas, é proposto um esquema excepcional, o Esquema II (E-II), com 02 meses de Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (RIP) e mais 07 meses de Rifampicina e Isoniazida (RI), com duração total de nove meses, acrescido de corticoterapia sistêmica por um período de um a quatro meses no início do tratamento.

Para os pacientes que não são curados com estes esquemas, chamados de portadores de tuberculose multi-droga resistentes (TBMR), foi proposto desde 2000, um esquema alternativo com a associação de amicacina (AM), ofloxacina (OFX), terizidona (TRZ), etambutol (E) e clofazimina (CLZ), com duração de 18 meses (22 c).

2.1.8 Prova Tuberculínica Cutânea (PPD) ou Reação de Mantoux

Método auxiliar para o diagnóstico de TB que se baseia na reação celular desenvolvida em 72 a 96 horas após a inoculação intradérmica de 2UT de PPD RT 23, um derivado protéico do *M. tuberculosis* (33, 41, 53).

O resultado positivo não diferencia a infecção por micobactérias, da doença (33 41,53). A graduação da reação cutânea, medida em milímetros do maior diâmetro

transverso da área de endureção palpável, aumenta a especificidade do resultado, conforme a seguinte classificação clínica:

a) 0 a 04mm - não-reator: indivíduo não-infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outra micobactéria; infectado pelo *M. tuberculosis* em fase de viragem tuberculínica ou excepcionalmente em pessoas infectadas ou doentes pelo *M. tuberculosis* mas incapaz de montar a reação, como no caso de pacientes imunodeprimidos;

b) 05 a 09mm - reator fraco: indivíduo vacinado com BCG, infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias;

c) 10mm ou mais - reator forte: vacinado com BCG recentemente, indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, que pode estar, ou não, doente.

As pessoas infectadas pelo HIV são consideradas co-infectadas pelo *M. tuberculosis* quando apresentam o PPD com endureção igual ou superior a 05 mm (33, 41, 53). A prova tuberculínica deve ser interpretada de forma especial nas pessoas vacinadas com BCG há menos de dois ou de três anos. Outras situações que podem interferir em seu resultado: a) doenças imunodepressoras, como sarcoidose, neoplasias malignas de cabeça e pescoço, e linfoproliferativas; b) vacinação com vírus vivo; c) gravidez; d) tratamento com corticosteróides e imunodepressores; e) crianças com menos de dois meses de idade; f) pessoas com mais de 65 anos de idade (33, 41).

Sabe-se que cerca de 70% a 80% dos portadores de tuberculose pulmonar em atividade apresentam $PPD \geq 10$ mm de endureção. Em população como a nossa, com elevada prevalência de infecção pela tuberculose, este teste possui importantes limitações para o seu uso na decisão diagnóstica, alcançando prevalências de reatividade ao PPD entre 25% e 55% na população geral, e nos locais onde a co-infecção HIV-TB é altamente prevalente, com maior probabilidade de resultados falso-negativos (33, 41, 53).

2. 2 REVISÃO DA LITERATURA - HIV

2.2.1 Epidemiologia

De acordo com os últimos dados publicados pelo “Global summary of the AIDS epidemic december 2006”, estima-se que 39,5 milhões de pessoas são portadores do vírus

HIV no mundo. Houve 4,3 milhões de novas infecções em 2006, sendo que 2,8 milhões (65%) destes ocorreram na África Sub-Sahariana com importante crescimento na Ásia Central e Sudeste da Europa, onde há indicações de que as taxas desta infecção aumentaram mais do que 50%, desde 2004. No ano de 2006, 2,9 milhões de pessoas morreram devido a AIDS (52).

Na América Latina, no ano de 2006, 1,7 milhões de pessoas eram portadoras do HIV, com prevalência de 0,5% nos adultos e foram 140.000 novos casos de infecção pelo HIV e 65.000 óbitos causados pela AIDS. No Brasil vive um terço de todos os portadores do HIV da América Latina, totalizando 620.000 casos (52).

De acordo com o “Boletim Epidemiológico AIDS e DST, Ano III nº1”, foram notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e registrados no SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais) e SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade), até junho de 2006, no total, 433.067 casos de AIDS no Brasil. Destes, 62,3% (269.910 casos) se concentram na região Sudeste, 17,9% (77.639 casos) na região Sul, 11% (47.751 casos) no Nordeste, 5,6% (24.086 casos) no Centro-Oeste e 3,2% (13.681 casos) no Norte. Contudo, apesar das altas taxas de incidência e de serem as regiões mais atingidas desde o início da epidemia, o Sudeste e o Sul são as regiões que seguem um processo de estabilização, ainda que lento, desde 1998. Para as demais regiões, mantém-se a tendência de crescimento nas taxas de incidência, principalmente nas regiões Norte (com destaque para Roraima) e Centro-Oeste (53).

O país acumulou cerca de 180 mil óbitos devido à AIDS até dezembro de 2005, sendo as taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 90, estabilizando em cerca de 10 mil óbitos anuais à partir de 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral (ARV), que combina drogas com diferentes formas de ação (HAART), observou-se uma importante queda na mortalidade. A partir do ano 2000, essa taxa se estabilizou em cerca de seis óbitos por 100 mil habitantes, sendo esta estabilização mais evidente em São Paulo e no Distrito Federal. Como forte aliado, houve também, as campanhas educacionais implantadas pelo governo brasileiro, promovendo a educação sexual em escolas e através dos meios de comunicação de massa, a distribuição gratuita e o incentivo ao uso de preservativos, além da oferta gratuita do teste de detecção do HIV (52).

2.2.2 Diagnóstico

Segundo os Critérios Rio de Janeiro/Caracas ou CDC Adaptado (Critério CDC 1993 Adaptado), considera-se *Portador do HIV* àquele que apresentar 02 amostras de soro distintas, reativas por 02 testes de triagem ou 01 teste confirmatório positivo para detecção de anticorpos anti-HIV.

São testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV: várias gerações de ensaio por imunoadsorção ligado à enzima (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA), ensaio imunoenzimático (Enzyme Immuno Assay, EIA), ensaio imunoenzimático com micropartículas (Microparticle Enzyme Immuno Assay, MEIA) e ensaio imunoenzimático com quimioluminescência. São testes confirmatórios: imunofluorescência indireta, imunoblot, Western Blot, testes de amplificação de ácidos nucleicos como, por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (Polimerase Chain Reaction, PCR), e a amplificação sequencial de ácidos nucleicos (Nucleic Acid Sequence Based Amplification, NASBA).

O diagnóstico de Aids é estabelecido em pacientes soropositivos para o HIV que preencham os critérios do CDC 1993 (MMWR 1993) ou Rio de Janeiro/Caracas.

2.2.3 Tratamento

A introdução de potentes esquemas anti-retrovirais e o emprego rotineiro de esquema quimioprolifáticos no final da década de noventa, fez cair vertiginosamente a morbimortalidade por infecções oportunistas associadas à infecção pelo HIV (54).

A abordagem terapêutica da infecção pelo HIV e de suas complicações é bastante complexa. Com o advento da terapia anti-retroviral potente, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos frequentes e houve melhora substancial da imunodeficiência resultando em um melhor prognóstico e qualidade de vida dos indivíduos que vivem com o HIV. Todavia, a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de elevada adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia. Por conseguinte, a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios da terapia anti-retroviral no momento de sua indicação é crucial (55)

No Brasil, a política de acesso universal ao tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS), garante através do Programa Nacional de DST e AIDS, acesso gratuito a estas medicações. O principal objetivo da terapia anti-retroviral é, através da inibição da replicação viral, retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa que vive com HIV ou AIDS. A evolução natural da doença caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos celulares e anatômicos, que resulta, principalmente, na destruição e disfunção de linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 (linfócitos T-CD4+) e de outras células do sistema imune. A depleção progressiva dos linfócitos T-CD4+ leva à imunodeficiência, que em sua forma mais grave manifesta-se pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Assim, a supressão máxima e contínua da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico (55).

Segundo as orientações do Ministério da Saúde do Brasil, o início da terapia anti-retroviral é orientado por parâmetros clínicos (sinais ou sintomas compatíveis com imunodeficiências) e / ou imunológicos (níveis de linfócitos T-CD4+ \leq 200 células).

Também é aconselhada quimioprofilaxia para infecções oportunistas, como pneumocistose e toxoplasmose enquanto a linfometria T CD4+ permanecer próxima ou inferior a 200/mm³ ou quando houver condição clínica sugestiva de imunodeficiência associada ao HIV (55).

Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+) e virológicos (carga viral) e de outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, co-morbidades) (55).

As medicações, doses e esquemas terapêuticos recomendados estão no Consenso anual, do Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008 - Documento preliminar 7ª edição. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007.207 (55).

2.3 CO-INFECÇÃO TUBERCULOSE-HIV

A co-infecção pelo HIV e *M.tuberculosis* vem sendo estudada em vários países onde as duas infecções representam um importante problema de saúde pública. A infecção pelo HIV pode ser considerada, atualmente, uns dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa (BILLO, 1995) e, essa estimativa varia de 05 a 15% ao ano (08).

O impacto da epidemia de AIDS sobre a evolução da tuberculose deve-se ao fato da infecção pelo HIV comprometer o sistema imunológico, favorecendo a multiplicação do bacilo de Koch (56, 57) e o surgimento da doença em decorrência de uma exposição primária e /ou secundária ao bacilo, ou ainda pela reativação de infecção latente (58). A co-infecção TB/HIV pode elevar em 25 vezes o risco de desenvolver a tuberculose-doença (59).

Conforme o “10º Relatório Anual da OMS para Estudo, Planejamento e Financiamento do Controle da Tuberculose Global” (60), em 2004 existiam 8,9 milhões de novos casos e tuberculose no mundo (incidência de 140/ 100.000 habitantes/ ano), dos quais 3,9 milhões eram bacilíferos (62/ 100.000 habitantes /ano) e 741.000 eram de adultos co-infectados pelo HIV. Na época, a prevalência mundial era de 229/100.000 habitantes/ ano (14,6 milhões de doentes), dos quais 6,1 milhões eram bacilíferos (95/100.000). Mais de 80% dos novos casos encontravam-se na África, Sudeste da Ásia e Oeste do Pacífico.

Estima-se que em 2004 1,7 milhões de pessoas (27 /100.000 habitantes) morreram de tuberculose, incluindo 248.000 co-infectados pelo HIV (OMS, 2005). No Brasil, de acordo com estimativas feitas no “Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007” (01), 43% dos casos novos de TB foram testados para a infecção do HIV e se encontraram associados em 14% dos pacientes. Em alguns estados como no Rio Grande do Sul, essa associação é bem expressiva, estando em torno de 30%, justificando a indicação do teste para detecção do HIV em todos os pacientes com tuberculose (22 c).

A tuberculose pode se manifestar em qualquer estágio da infecção pelo HIV (61, 62) e a frequência do envolvimento extrapulmonar depende basicamente da gravidade dessa imunossupressão. Na fase inicial da infecção, a forma pulmonar é a mais comum de

aparecer, e os achados clínicos e radiológicos são típicos, com lesões cavitárias, localizadas nos lobos superiores, de aspecto semelhante ao de envolvimento nos pacientes imunocompetentes (63,64) e, conforme a imunossupressão vai se agravando, ocorre o aparecimento das formas extrapulmonares (62,65) e disseminadas (14).

Nos pacientes soropositivos, observamos um aumento considerável das formas extrapulmonares (53 a 62% dos casos) (08,11).

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°, por tempo maior ou igual a 1 mês e linfadenopatia persistente, em 2 ou mais sítios; ou mesmo herpes zoster em indivíduo com até 60 anos, candidíase oral ou leucoplasia pilosa) permitem atingir a pontuação necessária para que seja feito o diagnóstico de Aids (critério Rio de Janeiro/Caracas).

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 e devem fazer parte do diagnóstico diferencial (22 c).

CAPÍTULO 3

3.1 JUSTIFICATIVA

Poucos estudos foram realizados no mundo abordando as formas extrapulmonares da tuberculose, mesmo em indivíduos com AIDS. (ref) As grandes casuísticas se concentram nos casos de tuberculose pulmonar ou aspectos relacionados à forma disseminada como no caso da micobacteremia (GRINSZTEJN et al., 1997). As formas extrapulmonares são diversas e muitas vezes o diagnóstico não é realizado devido à dificuldade de acesso aos sítios acometidos (gânglios mediastinais, tuberculomas cerebrais entre outros), formas paucibacilares (eritema indurado de Bazin, tuberculose oftálmica) e em muitos casos a resposta terapêutica não é tão rápida como na forma pulmonar. O tratamento preconizado, entretanto não é diferente (salvo nos casos de tuberculose meníngea e óssea), mas como poucos estudos abordam esses aspectos, não se sabe ao certo se as condutas aplicadas para esses casos deveriam ser a mesma utilizada para a forma pulmonar.

Considera-se que são necessários estudos conduzidos com protocolos prospectivos para avaliar a eficácia do tratamento com esquema I durante seis meses, bem como avaliar o perfil de sensibilidade das micobactérias encontradas nesses sítios extrapulmonares para melhor compreender e tratar esses casos.

Os pacientes portadores de tuberculose, que ingressaram no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) desde 2000 foram submetidos ao protocolo de investigação clínica e abordagem terapêutica uniformizada, que serviu de base para a avaliação das diversas formas de tuberculose diagnosticadas no PT-IPEC, das diferentes respostas ao tratamento aos diversos esquemas utilizados em cerca de 600 pacientes. A partir da análise deste conjunto de informações, que estão sendo armazenadas sistematicamente em um banco de dados, pretende-se, então, descrever a casuística de tuberculose extrapulmonar no IPEC neste período e observar as diferenças entre essa forma clínica e a clássica tuberculose pulmonar.

CAPÍTULO 4

4.1 OBJETIVOS

4.1.1. GERAL

- Descrever os aspectos clínicos, perfil de sensibilidade às drogas e desfechos terapêuticos da tuberculose extrapulmonar nos pacientes que foram acompanhados no programa de tuberculose do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ), no período de Janeiro de 2003 a Dezembro de 2006.

4.1.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os sítios das tuberculoses extrapulmonares avaliadas, considerando a co-infecção ou não pelo HIV;
- Avaliar a contribuição diagnóstica da baciloscopia e da cultura para micobactéria em espécimes extrapulmonares;
- Avaliar o perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos em culturas, segundo o sítio acometido;
- Descrever as possíveis co-morbidades associadas (tabagismo, etilismo, doença psiquiátrica, diabetes, imunossupressão, desnutrição, uso de drogas, hepatite).

CAPÍTULO 5

5.1 MATERIAL E MÉTODOS

5.1.1 Local de estudo

Este estudo foi realizado no ambulatório de tuberculose do Laboratório de Pesquisa em Micobacterioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), da Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ), Rio de Janeiro. O IPEC é um local de referência pública para o atendimento e pesquisa em doenças infecciosas, além de ser centro de referência para o atendimento do pacientes soropositivos para o HIV. O Instituto é composto de consultórios, hospital-dia, 30 leitos na unidade de internação e um Centro de Tratamento Intensivo, além de vários laboratórios destinados à assistência e pesquisa.

5.1.2 Desenho do estudo

Estudo retrospectivo longitudinal descritivo de casos de tuberculose extrapulmonar atendidos no IPEC durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006.

5.1.3 Casuística

Esse estudo é um subprojeto da pesquisa “Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos com HIV/AIDS e tuberculose”, iniciada no ano 2000. A partir desta data, todos os atendimentos de tuberculose associados ou não a outras doenças infecciosas e outras co-morbidades foram protocolados numa ficha clínica padrão. Essa casuística já está sendo revisada para inclusão no banco de dados. Nos últimos três anos computamos, aproximadamente, 120 casos de tuberculose extrapulmonar. Apesar do início do projeto ter se dado no ano de 2000, optou-se por iniciar este subprojeto com informações coletadas a partir do ano de 2003, quando o ambulatório estava melhor implantado e as rotinas de atendimento bem estabelecidas, proporcionando maior confiança nas informações obtidas.

5.1.4 Elegibilidade

5.1.4.1 Critérios de inclusão

A forma exclusivamente extrapulmonar foi definida quando a tuberculose foi diagnosticada em um único sítio.

1. Incluímos no estudo casos confirmados:

- Pacientes com diagnóstico de tuberculose extrapulmonar confirmado por bacteriologia, isto é, exame de baciloscopia e/ou cultura positivos,

e/ou

- Pacientes com diagnóstico histopatológico compatível com tuberculose, isto é, pela presença de granuloma com ou sem necrose; presença do granuloma com células gigantes,

e/ou

2. Casos suspeitos:

- Aqueles pacientes sintomáticos, sem confirmação pela cultura e/ou histopatologia, mas, com melhora clínica após seis meses de tratamento.

5.1.4.2 Critérios de exclusão

3. Pacientes nos quais outros diagnósticos (não tuberculose) foram feitos ao longo do tratamento da tuberculose;

4. Pacientes com formas combinadas, isto é, envolvimento pulmonar associado a envolvimento de outro sítio;

5. Pacientes com critério de tuberculose disseminada (acometimento de dois sítios não contíguos);
6. Pacientes com radiografia de tórax normal ou anormal e cultura positiva no escarro;

Critérios para definição de doenças e tratamentos:

a) Tuberculose:

Conforme o II Consenso Brasileiro de Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004 confere-se o diagnóstico ao paciente com quadro clínico e ou radiológico sugestivo da doença associada à positividade em cultura de espécime clínico (escarro, lavado bronco-alveolar, pus, fragmento de biópsia, liquor, etc.) ou paciente com quadro clínico e ou radiológico sugestivo de doença, sem isolamento do bacilo em espécimes clínico; na ausência de outras doenças que possam apresentar o mesmo quadro clínico e resposta ao tratamento anti-tuberculose instituído. Os métodos diagnósticos, formas clínicas de apresentação e tratamentos encontram-se na revisão de literatura (páginas 08 a 25.)

b) Portador do HIV:

Segundo os Critérios Rio de Janeiro / Caracas ou CDC Adaptado 2004 - Paciente com 02 amostras de soro distintas, reativas por dois testes de triagem ou um teste confirmatório positivo para detecção de anticorpos anti-HIV; sem evidência de imunodeficiência ou sintomas de AIDS, com linfometria T CD4+ >350 células /mm³.

c) Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS):

Paciente que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV (dois testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente) no qual seja

diagnosticada imunodeficiência (pelo menos uma doença indicativa de AIDS e/ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³), independente da presença de outras causas de imunodeficiência com os testes acima positivos e evidência de imunodeficiência, com linfometria T CD4+ menor que 350 células/mm³ e/ou o diagnóstico de pelo menos uma das doenças indicativas de AIDS descritas pelo Critério CDC 2004 Adaptado.

d) Alcoolismo - Questionário CAGE

É composto por quatro perguntas sobre o uso de bebidas alcoólicas, colocadas em tal ordem que facilite o uso mnemônico da sigla CAGE, resultante das letras iniciais das palavras-chave contidas em cada uma: "Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?" (cut down); "As pessoas lhe incomodam porque reclamam do seu modo de beber?" (annoyed); "Você se sente culpado pela maneira com que costuma beber?" (guilty) e "Você bebe pela manhã para diminuir a ressaca ou o nervosismo?" (eye-opener). São considerados CAGE-positivo os entrevistados que responderem afirmativamente a pelo menos duas questões, atingindo sensibilidade e especificidade que variam de 74%-88% e de 83%-91%, respectivamente, na população adulta (66)

5.1.5 Coleta de dados

A coleta dos dados seguiu os seguintes passos:

1) O paciente considerado caso suspeito de tuberculose por apresentar sinais e sintomas sugestivos da doença, tais como febre, anemia, sudorese noturna, anorexia e perda ponderal, além de imagens radiológicas sugestivas, foram encaminhados para o ambulatório de tuberculose.

Após investigação, os casos confirmados ou fortemente suspeitos foram incluídos na pesquisa, após assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo de sobrevivência (Anexo I). Na consulta de inclusão, os pacientes

respondiam a um questionário e eram submetidos anamnese e exame físico, cujos dados foram anotados em uma ficha padrão (Anexo II), e recebiam solicitações dos seguintes exames complementares:

Hemograma Completo;

Bioquímica do sangue (Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, LDH, Ferro Sérico e Capacidade de Combinação do Ferro, Proteínas totais e Albumina);

Hepatograma (TGO, TGP, Fosfatase Alcalina, Bilirrubina total e frações, Gama GT);

Hemocultura para micobactérias, identificação de espécie; PPD;

Exames radiológicos segundo o sítio acometido (radiografia, ultra-sonografia, tomografia computadorizada);

Baciloscopia e cultura de três amostras de escarro ou outro espécime clínico com teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA);

Sorologia para o HIV, VDRL e TPHA, sorologia para hepatites virais B e C

Sorologia para hepatite B e C;

Contagem de células CD4 e Carga Viral para o HIV;

Exame parasitológico de fezes.

2) Para abordar o sítio extrapulmonar suspeito, considerava-se: o risco cirúrgico, o local de acesso e a facilidade de realização do procedimento diagnóstico. Sempre que possível, foi coletado material para estudo microbiológico e anatomopatológico por punção ou biópsia. Eventualmente, fez-se a pesquisa de BAAR por swab da lesão.

3) As avaliações subseqüentes ao diagnóstico ocorreram em consultas realizadas após 15, 30, 60, 90, 120,150 e 180 dias de tratamento para os esquemas terapêuticos de 6 meses e para os de 12 meses a partir do 180º dia bimensalmente. Nas consultas foram preenchidas as fichas de acompanhamento (Anexo III).

4) O tratamento foi realizado conforme as recomendações do Ministério da Saúde, descritas no II Consenso Brasileiro de Tuberculose, 2004. Foi realizado ajuste de dose de acordo com o peso. (MS, 2004)

5) Desfechos considerados:

- Curados os que obtiveram remissão dos sinais e sintomas ao final de 6 meses de tratamento. A cura foi avaliada através da melhora dos sintomas clínicos, acompanhados por realização da cultura do espécime (escarro, líquido pleural, licquor) e/ou radiografia de tórax normalizada.
- Óbito por tuberculose e o tempo total de tratamento até a cura nos casos de retratamento por falência do primeiro esquema (após 180 dias de uso dos medicamentos).
- Abandono os que não retornaram após convocação, em qualquer momento do tratamento.
- Transferência aqueles que mudaram de cidade ou município e para os quais não tínhamos informações sobre a finalização do caso.

6) Para a revisão dos casos utilizou-se fundamentalmente a base de dados do IPEC e a consulta ao prontuário médico quando necessário.

5.1.6 Análise estatística

Os dados coletados dos protocolos instituídos desde 2000 foram transcritos para uma ficha teleform®. Essa ficha é um instrumento de entrada de dados sem que seja necessária a digitação dos mesmos em um banco. A entrada é realizada por fax ou scanner. Antes da entrada desses dados, as fichas teleform® serão monitoradas a fim de garantir a qualidade dos dados e padronizar conceitos e critérios.

Foi realizada uma análise exploratória descritiva nos dados. As variáveis contínuas foram descritas por suas médias e desvios-padrão (DP) e as variáveis categóricas por proporções.

Para comparação de variáveis contínuas foi utilizado o teste não paramétrico *Mann-Whitney (M-W)*, assumindo um nível de significância de 5% para considerar uma diferença estatisticamente significativa. Já para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2), assumindo também um nível de significância de 5% para considerar uma diferença estatisticamente significativa.

Inicialmente procedemos a uma exploração dos dados para observar as frequências relativas de tuberculose extrapulmonar nas suas diversas formas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas. Posteriormente, foram criados grupos segundo a forma clínica e exploradas as suas características, desfechos relacionados à terapêutica, eventos adversos e perfil de sensibilidade das cepas isoladas.

Quando possível foi realizada uma comparação entre grupos utilizando testes paramétricos ou não paramétricos dependendo do caso. O intervalo de confiança estipulado para esse estudo foi de 90% em função da casuística e da variedade de formas clínicas encontradas.

Todas as análises foram realizadas no programa estatístico SPSS versão 11.

5.1.7 Ética

Este projeto foi aprovado conforme parecer consubstanciado 002/2000, do Comitê de ética do IPEC/FIOCRUZ.

Um termo de confidencialidade foi assinado pela aluna responsável pela coleta de dados (anexo IV), garantindo-se assim a confidencialidade e a privacidade dos participantes do projeto.

Não houve colaboração estrangeira, armazenamento de espécimes, nem solicitação de patentes para a realização desse estudo.

5.1.8 Limitações do estudo

Entendemos como limitação de estudo, o fato de termos trabalhado com uma casuística pequena. Isso se deveu ao fato de termos sido bastante rígidos com nossos critérios de elegibilidade. O que observamos, ao confrontar nossos dados com os da literatura, foi que os autores trabalhavam com uma amostra grande de pacientes, porém, as formas clínicas de tuberculose se misturavam. Não encontramos nenhum estudo que tenha

se limitado a forma exclusivamente extrapulmonar, que tenha descartado as formas pulmonares e extrapulmonares associadas e até mesmo que tenha deixado de “somar” casos em que dois sítios não contíguos estivesse acometidos (exemplo mucosa nasal e região dorsal), por entender que estávamos frente à forma disseminada da doença. Outro fator limitante foi a escolha da faixa etária, pois a maioria dos autores descrevem casuísticas com faixas etárias muito pequenas, alguns incluem bebês na amostra, o que não ocorreu conosco. O paciente mais novo do nosso estudo tinha 17 anos.

Outro fator limitante foi o fato de não termos estudado as formas extrapulmonares comparativamente com as formas pulmonares, nos pacientes imunocompetentes versus soropositivos para HIV.

CAPÍTULO 6

6.1 RESULTADOS

No período entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2006 iniciamos o tratamento para tuberculose em 415 pacientes do ambulatório de tuberculose do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC). Nesse período, a proporção dos HIV+ ficou em torno de 50%. Destes, 198 pacientes apresentavam tuberculose extrapulmonar, porém, na forma disseminada e/ou com sítio extrapulmonar e pulmonar obrigatoriamente (TP+EPTB). Após a seleção, excluindo as formas acima apresentadas, selecionamos 89 pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar o que correspondeu a 21,4% da casuística de tuberculose do IPEC nesse período. Desta população, 50 pacientes apresentavam sorologia negativa para o HIV e 30 eram co-infectados. Em 09 casos, a sorologia não foi realizada.

Optamos, primeiramente, por descrever as características gerais da população estudada e, em seguida, o seu comportamento segundo as principais formas clínicas encontradas.

6.1.1 Dados demográficos

Na tabela 1 descrevemos os dados demográficos dessa população que é caracterizada por um discreto predomínio de homens, não brancos, com menos de 40 anos. Com relação à escolaridade pouco mais de 1/3 dos pacientes não completou sequer o 1º grau e do total, apenas 5 deles (5,6%) completaram o 3º grau.

Tabela 1: Dados demográficos dos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003-12/2006.

Dados demográficos	N =8 9	(%)
Gênero		
Homens	51	56,3
Mulheres	38	42,7
Raça		
Branca	38	42,7
Não - branca	42	47,2
Não informado	09	10,1
Idade (anos) no diagnóstico da Tuberculose exclusivamente extrapulmonar*		
Até 39 anos	53	59,0
De 40 a 59 anos	29	33,0
Acima de 60 anos	07	8,0
Escolaridade		
1º Grau incompleto	33	37,1
1º Grau completo	18	20,2
2º Grau incompleto	11	12,4
2º Grau completo	16	18,0
3º Grau incompleto	03	3,4
3º Grau completo	05	5,6
Não informado	03	3,4
Estado Civil		
Solteiro	39	43,8
Casado / Acompanhado	31	34,8
Divorciado	01	1,0
Outros	03	3,4
Não informado	15	16,9

N=número de observações; % percentual de pacientes

6.1.1.1 Dados sócio-econômicos e habitacionais

Com relação aos dados sócio-econômicos e habitacionais (tabela 2), a renda familiar era de menos de 03 salários mínimos em 46/89 (51,5%) pacientes. Todos os casos para os quais as informações estavam disponíveis moravam em casa de alvenaria e 85,4% dos indivíduos moravam em habitações com mais de 1 cômodo. Observa-se também que o número de moradores por domicílio, excluindo o paciente, era igual ou superior a 02 em 71,9 % dos casos.

Tabela 02: Dados sócio-econômicos e habitacionais dos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003-12/2006.

Renda Familiar	N= 89	%
Sem renda	12	13,5
Até 3 salários mínimos	34	38,2
>03 – 05 salários mínimos	25	28,1
>05 salários mínimos	05	5,6
Não informado	13	14,6
Tipo de Habitação		
Alvenaria	81	91,0
Não informado	08	9,0
Número de Cômodos (sem banheiro)		
01 cômodo	09	10,1
> 01 cômodo	76	85,4
Não informado	04	4,5
Número de Moradores por habitação (sem o paciente)		
0	04	4,5
1	17	19,5
2	12	13,5
>2	52	58,0
Não informado	04	4,5

N=número de observações; % percentual de pacientes.

6.1.1.2 Naturalidade e Municípios de moradia

Na tabela 3, observa-se que a maioria dos pacientes é natural do Estado do Rio de Janeiro seguido pelos Estados do Rio Grande do Sul e Minas Gerais. Os municípios mais freqüentes foram o do Rio de Janeiro e aqueles localizados na Baixada Fluminense, que totalizam 95,4% do total.

Tabela 03: Dados de naturalidade e cidade de moradia dos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003-12/2006.

Naturalidade/Município de moradia	N =89	(%)
Região Sudeste		
Rio de Janeiro	57	64,0
Minas Gerais	08	9,0
Espírito Santo	01	1,1
Região Nordeste		
Paraíba	03	3,3
Pernambuco	02	2,2
Ceará	02	2,2
Rio Grande do Norte	01	1,1
Sergipe	01	1,1
Região Sul		
Rio Grande do Sul	11	12,2
Paraná	01	1,1
Região Norte		
Pará	02	2,2
Municípios de Moradia no Estado do Rio de Janeiro		
Rio de Janeiro	59	66,0
Nova Iguaçu	9	10,0
Duque de Caxias	8	9,0
São João de Meriti	4	4,6
Nilópolis	02	2,3
Belford Roxo	01	3,5
Outros *	06	4,6

N=número de observações; % percentual de pacientes

*Outros = Itaboraí, Araruama. Valença, Angra dos Reis

6.1.1.3 Fatores de risco para tuberculose e HIV

Na pesquisa dos fatores de risco para adoecimento por tuberculose, observa-se que a grande maioria dos pacientes desta série nunca morou na rua, não relatava acompanhamento psiquiátrico, nunca esteve encarcerada e nem morou em asilo, conforme mostrado na tabela 4. De acordo com estes dados, percebemos que os fatores de risco mais comuns para o aparecimento da doença nem sempre são necessários estar presentes para que a doença se manifeste

Tabela 4: Fatores de risco encontrados nos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Variável	N =89	%
Morador de rua		
Sim	02	2,2
Não	85	95,5
Sem dados	02	2,2
Acompanhamento psiquiátrico		
Sim	04	4,5
Não	80	89,9
Sem dados	05	5,6
Esteve encarcerado		
Não	81	91
Sem dados	08	09
Mora em asilo ou lar para idoso		
Não	87	97,8
Sem dados	02	2,2
Passado de internação psiquiátrica		
Não	84	94,4
Sem dados	05	5,6

N=número de observações; % percentual de pacientes.

A tabela 5 apresenta os antecedentes epidemiológicos dos pacientes acompanhados no nosso estudo, onde podemos observar ausência de tratamento prévio (85,4%) e/ou quimioprofilaxia para tuberculose (79,8%), em altos índices. Já em relação ao contato com indivíduos com tuberculose, obtivemos cerca de 60%.

Tabela 05: Antecedentes epidemiológicos dos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Variável	N= 89	%
Contactantes de paciente com tuberculose		
Não	53	59,6
Sim	19	21,3
Não informado	17	19,1
Uso prévio de quimioprofilaxia		
Não	71	79,8
Sim	03	3,4
Não informado	15	16,9
Tratamento prévio para tuberculose		
Não	76	85,4
Sim	12	13,5
Não informado	01	1,1

N=número de observações; % percentual de pacientes.

Considerando os fatores de risco para o HIV, encontramos nesta casuística, um pequeno número de usuários de drogas endovenosas, passado de hemotransfusão, histórico de relação sexual com paciente sabidamente HIV positivo e/ou homo/bissexualismo. Entretanto, observamos uma grande proporção de pacientes que mantinham relações sexuais de forma desprotegida, 49/71 (69%).

Tabela 06: Fatores de risco para o HIV nos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

N+89

Variável	N =89	%
Uso de Drogas venosas		
Sim	10	11,0
Não	74	83,0
Sem dados	05	6,0
Transfusão sanguínea		
Sim	05	5,6
Não	71	80,0
Sem dados	13	14,4
Relações sexuais sabidamente com HIV+		
Sim	03	3,3
Não	53	58,9
Sem dados	33	37,8
Homo / Bissexualismo		
Sim	10	11,2
Não	66	74,2
Sem dados	13	14,6
Relação sem proteção		
Sim	49	54,4
Não	23	25,6
Sem dados	17	20

N=número de observações; % percentual de pacientes.

Em relação à dependência química, o tabagismo atual foi informado por 18/87 (20,7%) no momento da consulta; 69/87 (78,1%) informavam não fumar. Entretanto, 35/85 (41%), afirmavam já ter fumado algum dia, ou seja, cerca de 60% dos pacientes fumam ou já fumaram na vida. Apenas 02/86 (2,2%) usam ou já usaram drogas ilícitas endovenosas e

10/89 (11,2%) relatavam uso de drogas não endovenosas. O alcoolismo, pelo questionário CAGE, foi considerado positivo em apenas 11% dos casos.

6.1.1.4 Patologias pregressas e comorbidade

Na nossa casuística pudemos observar que em 71/89 (79,7%) dos pacientes estudados, encontramos, pelo menos, uma patologia pregressa. Dentre estas, as mais freqüentes foram as alergias em 15/71 (21,1%), as doenças digestivas em 10/71 (14%), o relato de cirurgias prévias em 19/71 (26,7%) e histórico de câncer/terapia com imunossupressores em 04/71 (5,6%) dos casos. Observamos que somente 09/89 (10%) dos pacientes não apresentaram eventos adversos, durante todo o tratamento RIP.

Algumas comorbidades estiveram presentes, tais como: hepatite (viral) 7/71 (9,8%), diabetes mellitus em 03/71 (4,2%), hipertensão arterial sistêmica em 11/71 (15,5) e doença renal em 03/71 (4,2%).

6.1.1.5 Dados clínicos da tuberculose exclusivamente extrapulmonar

A forma clínica mais encontrada foi a forma ganglionar, que ocorreu em 50/89 pacientes (56,2%). Outras formas de acometimento também encontradas em número relevante foram a cutânea (7/89), pleural (11/89) e oftálmica (9/89), que somadas à forma ganglionar, representam mais da metade desta casuística (86,6%), conforme mostra a tabela 05.

Tabela 7: Formas clínicas da tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Formas clínicas de tuberculose	N =89	%
Ganglionar	50	56,2
Pleural	11	12,4
Renal	01	1,1
Oftálmica	09	10,1
Cutânea	07	7,9
Mucosa nasal	04	4,5
Meningoencefalite	03	3,4
Mucosa oral	01	1,1
Intestinal	01	1,1
Laríngea	01	1,1
Peritoneal	01	1,1

Observações; % percentual de pacientes.

Os sinais e sintomas apresentados nos pacientes deste estudo foram semelhantes nas diferentes formas clínicas da tuberculose extrapulmonar com exceção da forma cutânea, em que a sintomatologia foi inespecífica. Em relação ao exame físico, observamos alterações específicas para cada uma das principais formas clínicas, descritas a seguir. Nesta casuística foi observado que 21 pacientes apresentavam-se emagrecidos (23,5%). Este sinal/sintoma, foi relatado por todos estes pacientes e observado pelo médico examinador.

Na forma ganglionar, a queixa mais referida pelos pacientes foi o surgimento de tumorações, que correspondiam ao aumento de linfonodos e que estiveram presentes em 45/50 (90%) casos, seguido pela febre 30/50 (60%), emagrecimento 24/50 (48%), fraqueza 21/50 (42%) e sudorese 19/50 (38%). Outros sintomas também foram encontrados, tais como: calafrios, cefaléia, parestesia, insônia, dentre outros. Ao exame clínico, observou-se que a cadeia ganglionar mais acometida foi a cervical, cuja apresentação se deu em 49/89 (55,1%) dos pacientes, seguida pela submandibular, que acometeu 16/89 (18%), supra clavicular, em 15/89 paciente (17%) e axilar, com aparecimento em 04/89 (4,4%) casos. Estes gânglios eram elásticos, móveis, indolores, alguns coalescentes, formando uma massa ganglionar e em alguns casos observou-se a exteriorização cutânea do conteúdo ganglionar (escrófula). O diâmetro dos gânglios variou, de 0,5 cm até 10,0 cm com média de 4,5 cm.

Já na forma pleural, observa-se que todos os pacientes apresentavam pelo menos um dos sintomas gerais mais comuns da tuberculose. Os mais comuns foram febre (08/11), emagrecimento, anorexia (06/11) e sudorese (05/11). A dispnéia só esteve presente em 02/11 pacientes. Nenhum paciente apresentou dor torácica.

As principais queixas clínicas encontradas na tuberculose oftálmica foram: diminuição de acuidade visual e dor ocular em 08/09 casos. Outros sintomas estiveram presentes, dentre eles, sudorese (01/09), calafrios (01/09), emagrecimento (01/09), cefaléia (01/09) e insônia (01/09).

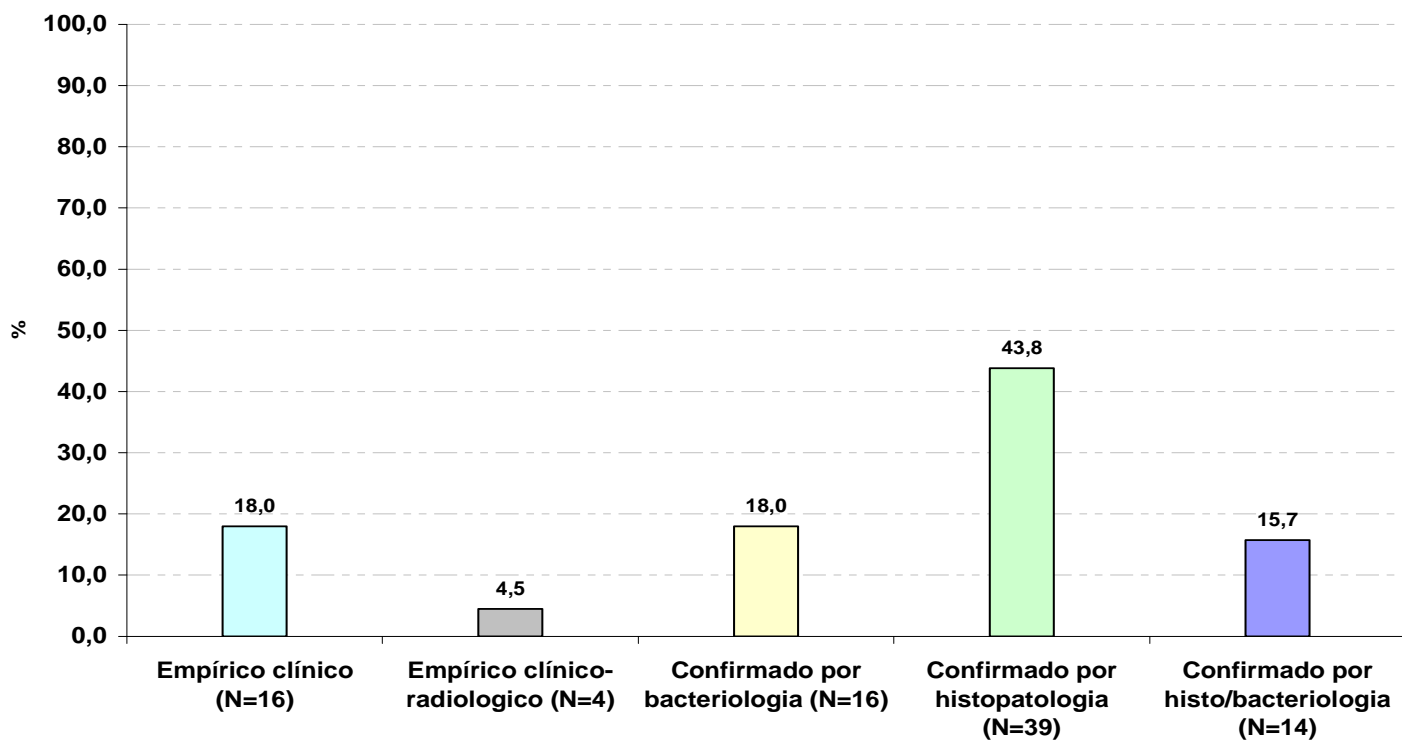
A forma cutânea, na maioria das vezes, não se apresentou com os sintomas mais comuns da tuberculose, exceto o emagrecimento, que foi descrito em 05/07 pacientes do estudo. Em relação ao exame dermatológico, observamos a presença de Eritema Endurado de Bazin (03/07) e Paniculite (03/07) em 3,4% dos pacientes, respectivamente.

A febre não esteve presente nos pacientes com forma oftálmica, e na forma cutânea, esteve presente em somente 01/07 pacientes tinha lesão ulcerada crostosa nos membros inferiores.

6.1.1.6 Diagnóstico da tuberculose exclusivamente extrapulmonar

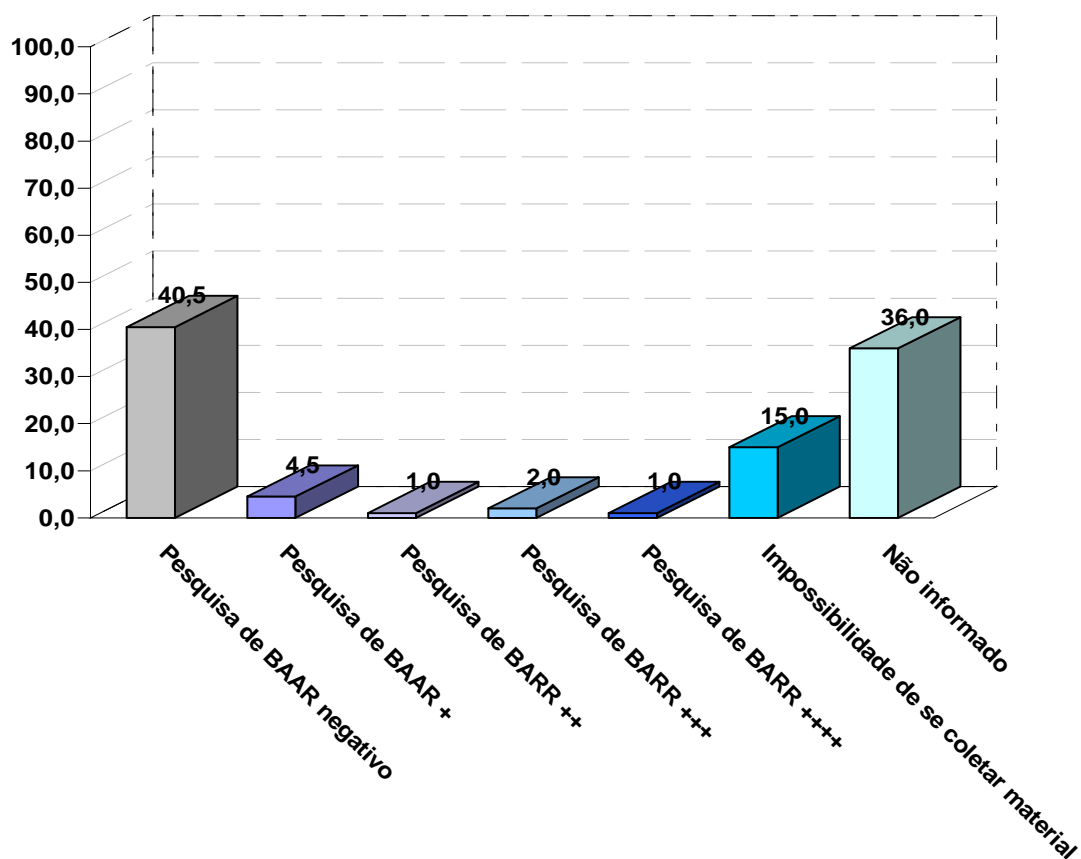
Observa-se no gráfico 2 que o diagnóstico foi obtido, na maioria das vezes, por critério histopatológico, em 39/89 pacientes (59,5%), cujo achado mais freqüente foi a presença de granuloma com necrose em 17 casos, seguida do diagnóstico microbiológico, em 30/89 (34%). O tratamento empírico foi realizado em 20/89 (22,5%) dos pacientes

Gráfico 1: Critérios para o diagnóstico da tuberculose exclusivamente extrapulmonar nos casos acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.



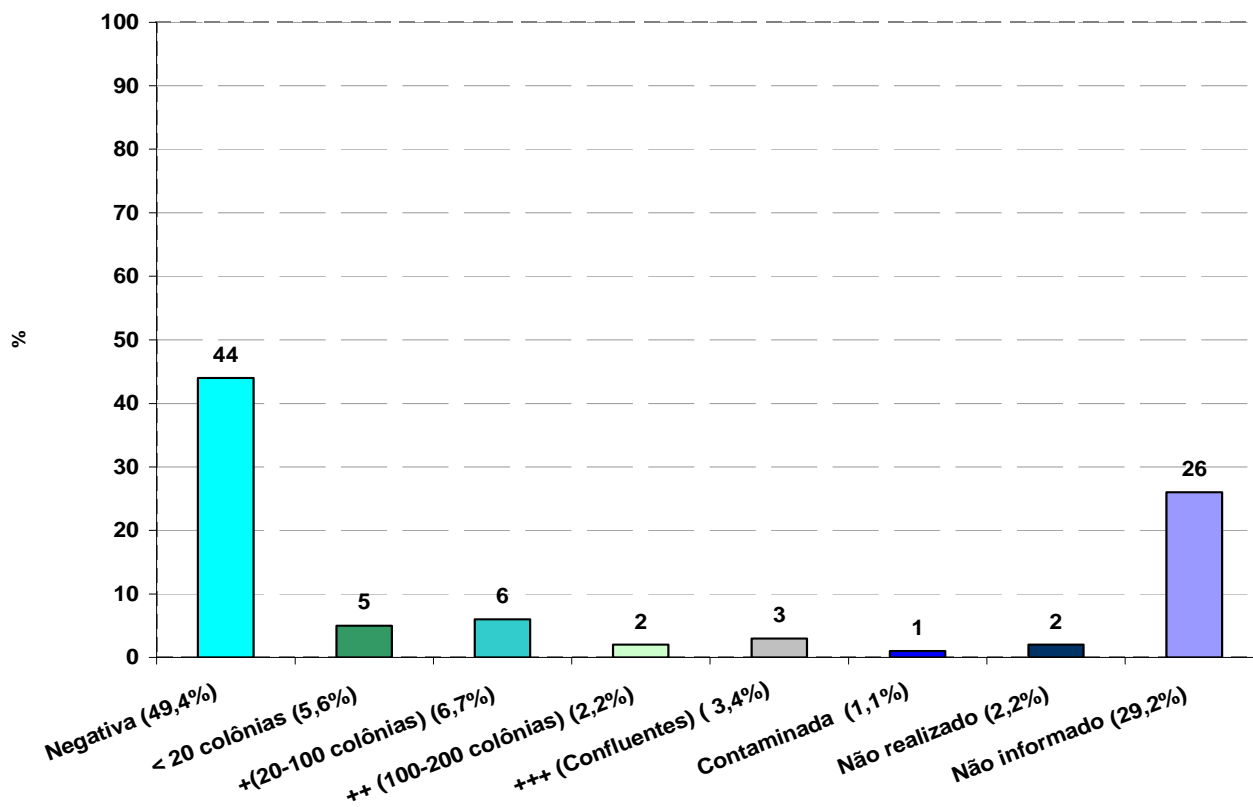
Com relação à baciloscopia das biópsias e/ou secreção, a positividade foi encontrada em apenas 08 pacientes (8,5%) apresentaram-se positivas de 1 a 4+, conforme mostrado no gráfico 3.

Gráfico 2: Resultado das baciloscopias realizadas em espécimes clínicos de pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.



O resultado das culturas mostrou que quase 50% dos pacientes apresentavam o exame negativo nos espécimes cultivados. Em relação à carga bacilar, observou-se que em 16/89 pacientes (18%) da casuística houve crescimento do que variou de < 20 colônias até +++ (confluente), conforme descrito no gráfico 4.

Gráfico 3: Resultado dos exames de cultura dos pacientes (N=89) com tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.



O exame histopatológico mostrou a ausência de granuloma em 01/89 (3,3%) casos. Em quase 50% dos casos, não foi possível a realização de biópsia. Os resultados dos laudos encontram-se descritos na tabela 6.

Tabela 8: Resultado dos exames histopatológicos em pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar nos casos acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Resultado do exame histopatológico	N= 89	%
Ausência de granuloma	01	1,1
Granuloma sem necrose	03	3,3
Granuloma com necrose	17	19,1
Granuloma com necrose e células gigantes	07	8,0
Processo inflamatório inespecífico	02	2,2
Não realizado	40	45,0
Não informado	19	21,3

N=número de observações; % percentual de pacientes.

Em relação aos exames sorológicos realizados, observamos que 9/45 (17,6%) apresentaram o VDRL positivo e 42/51 (82,6%) foram negativos. Entretanto, o TPHA somente foi realizado em 37 pacientes, confirmando a positividade em 28 casos (75,6%).

Obtivemos as seguintes informações sobre o *status sorológico* desses pacientes para as hepatites virais: 16/71 (22,5%) pacientes positivos para hepatite A; 13/71 (18,3%) pacientes positivos para HbsAg e 05/78 (6,4%) pacientes positivos para hepatite C. Nenhum deles sabia sobre a coinfeção pelo vírus da hepatite.

O teste de Mantoux (PPD) foi realizado em 64/89 (71%) dos casos, onde obtivemos resultado reator em 51/64 (75,6 %) e não reator em 13/64 (20,3%) (considerando-se os critérios segundo o *status* sorológico anti-HIV). Não se conseguiu realizá-lo e/ou informações sobre ele em 16/89 (18%) e 09/89 (10%) dos casos, respectivamente. Apenas 1 paciente HIV+ teve PPD \leq 4 mm. Quanto ao *status* sorológico dos pacientes, observamos que 80/89 pacientes realizaram sorologia para HIV, sendo 30/80 (37,7%) positivos e 50/80 (62,5%) negativas.

Das 03 amostras de hemoculturas coletadas para cada um dos 78 pacientes, não encontramos positividade em nenhuma delas.

6.1.1.7 Tratamentos para tuberculose

O tratamento para tuberculose foi instituído em 78/89 (87,6%) com o esquema I (RIP), 07/89 (8%) fizeram uso do esquema I-R (RIPE) e apenas 04/89 (4,5%) fizeram uso de esquemas alternativos tais como: isoniazida, pirazinamida, etambutol e rifabutina em 01/89 casos; isoniazida, pirazinamida, etambutol e ofloxacina em 01/89 casos; isoniazida, pirazinamida, etambutol 01/89 casos; e isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina (01/89).

Observamos na tabela 07, que a grande maioria das drogas utilizadas para tratamento da tuberculose se mostrou sensível ao *Mycobacterium tuberculosis*. Obtivemos somente 1 caso de resistência a isoniazida e 1 caso a etionamida.

Tabela 09: Resultado dos testes de sensibilidade às drogas utilizadas para tratar os pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Droga utilizada	Sensível	Resistente	Não realizada	Não informada
Rifampicina	16	00	24	49
Isoniazida	15	01	25	48
Pirazinamida	08	00	34	47
Estreptomicina	17	00	25	47
Etionamida	16	01	25	47
Etambutol	19	00	21	49

6.1.1.8 Eventos adversos

Em relação aos eventos adversos, pudemos observar que 77/89 (88,7%) de toda casuística, apresentou pelo menos um evento adverso durante o período de tratamento, sendo um total de 344 eventos ocorridos. Em 50/77 (64,9%) dos pacientes apresentaram

eventos de intensidade leve a moderada e nenhuma conduta foi tomada frente ao evento; em 17/77 (22,1%), foi necessária a realização de tratamento sintomático e em 06/77 (7,8%) deles os eventos foram considerados graves e as drogas foram interrompidas. Os eventos mais freqüentemente descritos estão apresentados na tabela 08

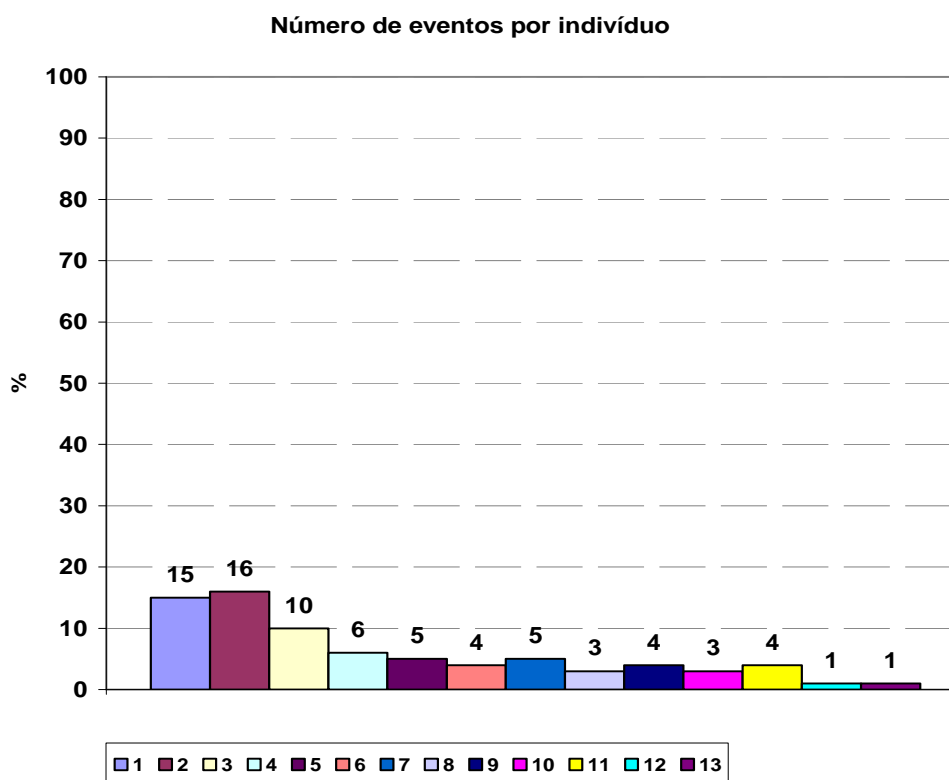
Tabela 10: Eventos adversos observados, durante o tratamento, em 79 pacientes dos 89 casos da tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/CRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Evento Adverso	N=344
Sintomas Neurológicos	
Cefaléia	02
Parestesia	28
Sonolência	12
Tonteira	05
Insônia	07
Sintomas Digestivos	
Náusea	20
Vômitos	08
Constipação	07
Hepatotoxicidade	09
Epigastralgia	09
Gastroenterite	19
Sintomas Respiratórios	
Expectoração mucoide	09
Dispnéa	10
Tosse	03
Sintomas Reumatológicos	
Artralgia	11
Outros*	
Síndrome gripal	05
Edema e/ou dor de membros inferiores	13
Hiperuricemia	11
Acne	09
Eosinofilia	33
Rash cutâneo e Prurido	10
Mialgia	07

N=número de eventos; eventos pouco freqüentes também relatados foram

Observamos no gráfico 5, que dos 41/77 (mais de 50%) da nossa casuística apresentou de 01 a 03 eventos adversos no período.

Gráfico 4: Frequência de eventos adversos por indivíduos em pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar utilizado nos pacientes do IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.



6.1.1.9 Desfecho clínico

Em relação ao desfecho clínico, observamos que 70/89 dos pacientes, obtiveram a cura; 16/89 abandonaram definitivamente o tratamento em algum momento; 02/89 pacientes foram transferidos para outras unidades hospitalares e 01/89 paciente co-infectado com o HIV, foi a óbito conforme mostra a tabela 09.

Apesar do esquema I ser sabidamente um esquema eficaz e de menor duração, encontramos uma grande frequência de abandonos do tratamento

Tabela 11: Desfecho clínico segundo o esquema anti-tuberculose utilizado no tratamento das formas exclusivamente extrapulmonares (N=89) no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Esquema utilizado	Curado	Abandono	Óbito por HIV	Transferência
RIP	62	14	01	01
RIPE	05	02	00	00
Outros	03	00	00	01
Total	70	16	01	02

-ANÁLISE DOS DADOS SEGUNDO AS FORMAS CLÍNICAS-

Os dados demográficos segundo as formas clínicas, não mostram diferença significativa quanto ao sexo, ou seja, encontramos 29/50 homens e 21/50 mulheres na forma ganglionar; 08/11 homens e 03/11 mulheres na forma pleural; 05/09 homens e 04/05 mulheres na forma oftálmica e 03/07 homens e 04/07 mulheres na forma cutânea.

6.1.1.10 Dados diagnósticos da tuberculose, segundo as formas clínicas.

A tabela 10 expõe as principais formas clínicas de tuberculose, e o *status* sorológico para o HIV. Observamos, na forma ganglionar, um número de casos bem próximos entre os pacientes com sorologia positiva (22/48) e negativa (26/48) para o HIV. Quando observamos a forma cutânea e ocular, o quadro é completamente diferente, pois não observamos nenhum paciente HIV positivo com estas duas formas clínicas.

Tabela 12: Avaliação da sorologia Anti-HIV, segundo as principais formas cínicas nos pacientes (N= 80) acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Sorologia Anti-HIV			
Formas cínicas	Anti-HIV positivo	Anti HIV negativo	Total
Ganglionar	22	26	48
Oftálmica	00	08	08
Pleural	03	05	08
Cutânea	00	06	06
*Outros	05	05	10
Total	30	50	80

*Outros Laríngea, intestinal, nasal e meníngea (2)

Neste estudo, observamos que o teste de Mantoux (PPD) apresentou-se reator em 49/54 (90,7%) pacientes com tuberculose extrapulmonar, sendo que nas formas cutânea e oftálmica a reatividade ao PPD foi de 100%, conforme mostra a tabela 11

Tabela 13: Avaliação dos resultados de PPD, segundo as formas cínicas, realizados nos pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Formas cínicas	Resultado do PPD		
	Reator	Não Reator	Não realizado
Ganglionar	27	04	19
Cutânea	05	00	02
Oftálmica	08	00	02
Pleural	04	01	06
Outros	05	00	03
Total	49	05	32

Sem informações para 3 pacientes

Observamos nas tabelas 12 e 13, que a formas ganglionar foi a que mostrou um maior rendimento tanto na baciloscopia quanto na cultura e que para as demais observa-se um baixo rendimento nos dois exames. Destaca-se a tuberculose oftálmica que por problemas de acesso não tem nenhum exame bacteriológico realizado.

Tabela 14: Resultado da baciloscopia segundo as formas clínicas de tuberculose exclusivamente extrapulmonares (N=75) acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Pesquisa de BAAR	Ganglionar	Pleural	Cutânea	Oftálmica	Outras formas
Negativa	20	05	04	00	04
+	03	01	00	00	00
++	01	00	00	00	00
+++	02	00	00	00	00
++++	01	00	00	00	00
Não realizado	10	00	01	05	01
Não informado	09	03	01	00	05
Total	46	09	06	05	10

N=número de observações; % percentual de pacientes

Tabela 15: Carga bacilar dos espécimes cultivados, segundo as formas clínicas mais frequentes, nos casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar (N=76) acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Cultura	Ganglionar	Pleural	Cutânea	Oftálmica	Outras
Negativa	24	07	04	00	05
<20 colônias	04	00	00	00	01
+(20-100 colônias)	05	00	01	00	00
++(100-200 colônias)	02	00	00	00	00
+++ (Confluentes)	03	00	00	00	00
Contaminada	00	00	01	00	00
Não realizado	01	00	00	00	01
Não informado	08	01	01	00	03
Total	47	08	07	04	10

Observa-se na tabela 14, que o tratamento mais utilizado para o tratamento da tuberculose, foi o RIP, em mais de 50% e para todas as formas clínicas. Nas formas cutânea e oftálmica, o uso deste esquema chega a 100%

Tabela 16: Esquemas terapêuticos utilizados para tratamento inicial da tuberculose exclusivamente extrapulmonar, segundo as formas clínicas, utilizado nos pacientes (N=89) do IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

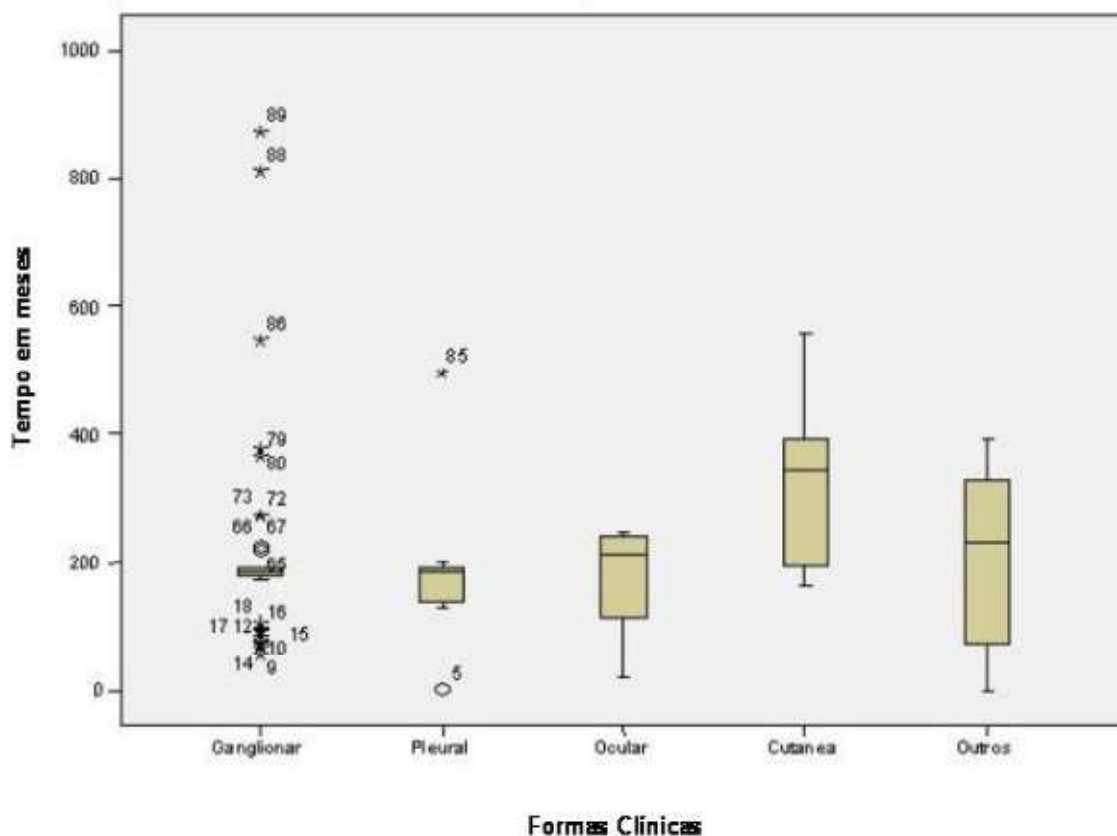
Variável	*RIP	RIPE	**Outros	Total
Ganglionar	44	04	02	50
Pleural	10	01	00	11
Cutânea	07	00	00	07
Oftálmica	09	00	00	09
Outras	08	02	02	89

*R= rifampicina; Z=pirazinamida; H= Isoniazida; O=ofloxacina; E=Etambutol

N=número de observações; % percentual de pacientes

Em relação ao tempo do tratamento, observamos uma média de 6,7 meses ($\pm 5,0$ meses) na forma ganglionar. Nas formas pleural e oftálmica, os dados registrados são semelhantes, em torno de 5,8 e 5,4 meses, respectivamente. A forma cutânea foi aquela em que o tratamento foi mais prolongado em relação às demais formas clínicas mais freqüentemente observadas, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (p valor do $\lambda^2=0,5$)

Gráfico 5: Tempo médio de tratamento da tuberculose exclusivamente extrapulmonar segundo as formas clínicas nos pacientes do IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.



Em relação ao tratamento anti-tuberculose, foram utilizadas as seguintes drogas: rifampicina (R), isoniazida (I), pirazinamida (P), estreptomicina (S), etambutol (E) e etionamida (Et).

Observou-se nesta casuística, uma alta porcentagem de cura em todas as formas de tuberculose exclusivamente extrapulmonar. O maior índice de cura foi na forma ganglionar, que alcançou 84% (42/50) do total. Entre a forma oftálmica e cutânea, isoladamente, obtivemos índices de 85% e 67%, respectivamente. O único óbito ocorreu em paciente HIV, na forma meningoencefálica. Os dados encontram-se expostos na tabela 15.

Tabela 17: Desfecho clínico da doença segundo as principais formas clínicas de tuberculose exclusivamente extrapulmonar acompanhados no IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

Principais formas clínicas	Curado	Abandono	Óbito por HIV	Transferência	Total
Ganglionar	42	07	00	01	50
Pleural	07	04	00	00	11
Oftálmica	06	03	00	00	09
Cutânea	06	01	00	00	07
Outros	09	01	01	01	12
Total	70	16	01	02	89

Em relação aos eventos adversos e formas clínicas, observamos que os pacientes portadores da doença pleural, foram os que mais “sofreram” durante o tratamento. Catalogamos um total de 43 eventos adversos nesses pacientes, sendo que (10/11) apresentaram dois eventos adversos no período. Vale ressaltar que não houve necessidade de se tomar nenhuma conduta médica.

Nesse estudo, observamos uma proporção elevada das formas clínicas ganglionares. Por este motivo, resolvemos estudar algumas variáveis, em particular. Uma delas foi o status sorológico para HIV sobre o desfecho clínico. Notamos que 18/48 (37,5 %) pacientes HIV positivo obtiveram a cura e 22/48 (45,8 %) pacientes HIV negativos também. Em relação ao abandono de tratamento, obtivemos dentre os HIV positivos, 13,6% e 18,1% dos HIV negativos. Entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,5$)

Dentre os casos de tuberculose ganglionar, forma mais frequente entre todas as estudadas, 39 pacientes (78%) realizam o exame do PPD. Destes, 07 dos pacientes HIV positivos tiveram resultado do PPD reator e 20/24 dos pacientes HIV negativo também apresentaram PPD reator. Comparando-se os dois grupos podemos detectar uma diferença

estatisticamente significativa quanto à reação ao teste tuberculínico a favor dos pacientes HIV negativo ($p=0,03$). Os resultados dos testes realizados estão apresentados na tabela 16

Tabela 18: Resultado da sorologia anti-HIV e PPD nas formas ganglionares de tuberculose exclusivamente extrapulmonar nos pacientes do IPEC/FIOCRUZ, no período de 01/2003 a 12/2006.

PPD	Resultado da sorologia Anti-HIV		Total
	sim	não	
Reator	07	20	27
Não reator	06	04	10
Não se aplica	02	00	02
Total	15	24	39

PPD = derivado da proteína purificada

CAPÍTULO 7

7.1 DISCUSSÃO

A tuberculose permanece como grave problema de saúde pública no mundo, principalmente, nos países pobres e em desenvolvimento (01). Neste cenário, destaca-se o Brasil, sendo o Estado do Rio de Janeiro, aquele que apresenta as maiores taxas de incidência e de morbi-mortalidade considerando-se a prevalência de HIV/AIDS nesta região. (67)

Dentro do panorama atual, a tuberculose extrapulmonar ganha cada vez mais importância, em virtude do aumento da sua incidência resultante da epidemia da HIV/AIDS (14) uma vez que as formas extrapulmonares são descritas como mais prevalentes em pacientes soropositivos para o HIV (01).

A prevalência de tuberculose extrapulmonar é variável, dependendo da população estudada e características regionais. Estima-se que ela ocorra em 10-34% dos pacientes não infectados pelo HIV (69,70) e alcancem percentuais maiores que 50% em pacientes HIV+, (08,71).

No presente estudo, revisamos os casos de tuberculose extrapulmonar sem comprometimento disseminado e sem envolvimento pulmonar concomitante, em pacientes com e sem infecção pelo HIV. Dentre estes, selecionamos 89 casos, o que corresponderam a 21,4%, dos pacientes que foram tratados para tuberculose nessa época. As formas clínicas de tuberculose extrapulmonar, tem sido pouco explorada na literatura. Noertjojo et al., descreve uma das maiores series de casos de tuberculose, na qual é relatado um subgrupo de 790 pacientes com a forma de tuberculose extrapulmonar isolada. Nesta série, a proporção de casos de tuberculose exclusivamente extrapulmonar correspondeu a 13,7% do total de casos (68). Esta prevalência foi muito inferior ao encontrado no nosso estudo, provavelmente devido ao fato de que na nossa casuística a prevalência de pacientes co-infectados com o HIV foi muito superior a relatada por este autor (0,75%).

Em relação às formas clínicas, encontramos um maior número de casos da forma ganglionar 56,2%, seguida das formas pleural 12,4%, oftálmica 10,1% e cutânea 7,9%, dentre outras. Os dados de frequência quanto ao sítio acometido na literatura, são

conflitantes, ora informam a linfadenite como forma mais freqüente (10, 14,31) e ora informam que a pleura (72) é o sítio mais acometido. No Brasil, a tuberculose pleural e a ganglionar são as apresentações mais comuns de tuberculose extrapulmonar, seguidas pelas formas miliar, a meníngea, a geniturinária, a óssea e a ocular (22 b). Esta variação de resultados pode ser explicada devido a população estudada, a estrutura de serviços nas unidades de saúde avaliadas e as características sorológicas anti-HIV da população em tratamento para tuberculose (68) além da faixa etária do indivíduo. Cagatay et al., em estudo retrospectivo, de 252 pacientes com tuberculose extrapulmonar em adultos, encontrou 36,5% dos casos de linfadenite tuberculosa, em população de indivíduos HIV negativo mas incluía formas disseminadas na casuística (10). Outros autores encontraram prevalências semelhantes a de Cagatay et al.,(68 e 73) e esses estudos também incluíam poucos pacientes soropositivos o que pode explicar a diferença nas prevalências observadas entre esses estudos e o nosso.

Analisando a distribuição por sexo, verificamos um discreto predomínio do gênero masculino, diferentemente dos dados obtidos por outros autores e pelo Ministério da Saúde, que descrevem um predomínio do sexo feminino nos casos de tuberculose extrapulmonar (14, 68, 74,75) Deve ser levado em consideração que o sexo feminino predomina como fator de risco para tuberculose extrapulmonar nos imunocompetentes e HIV+, de acordo com Cagatay et al. Este achado é contraditório ao conhecimento tradicional de que as mulheres são menos acometidas pela tuberculose do que os homens, além de também serem menos prevalentes entre os soropositivos para o HIV. Como as metodologias dos estudos foram diferentes da adotada por nós esse achado pode ser o resultado do nosso critério de seleção ou refletir uma característica do local onde realizamos o estudo.

Em relação a faixa etária na nossa casuística encontramos resultados semelhante aos dados obtidos por outros autores (14, 68, 72).

Embora a literatura refira a raça não branca como fator de susceptibilidade para tuberculose, constatamos que praticamente não houve um predomínio de uma raça em relação a outra (76). Curiosamente observamos que a situação habitacional na nossa casuística era relativamente boa, 91% dos pacientes habitavam em casa de alvenaria, 86,5% das casas com mais de um cômodo e sem uma aglomeração evidente, pois em 37,5% delas, havia no máximo 02 moradores. Mais da metade dos nossos pacientes (51,5%) tinham uma

renda mensal de até 03 salários mínimos, mostrando com isso, que eles se encontram inseridos no mercado de trabalho. Nossa casuística difere das de outros autores e dos dados nacionais (17, 27) que relatam que os pacientes com tuberculose geralmente são desempregadas ou subempregadas e que habitam as zonas de bolsões de pobreza onde a tuberculose é endêmica (07).

Em relação à escolaridade observamos que, pouco mais de 1/3 dos pacientes não completou sequer o 1º grau, tendo, portanto, menos de 08 anos de estudo. Esse dado é um pouco inferior aos da casuística apresentada por SONG et. al., 2003, (55%) que reflete melhor o perfil dos pacientes no Brasil como um todo uma vez que a nossa casuística parece apresentar diferenças em relação a população brasileira. (87).

Em nosso estudo, encontramos uma maior proporção de pessoas solteiras e não encontramos dados na literatura sobre a situação conjugal em outras casuísticas de tuberculose extrapulmonar.

Os Municípios do Rio de Janeiro, juntamente com Nova Iguaçu, São João de Meriti, Duque de Caxias, Nilópolis e Belford Roxo, que fazem parte da Baixada Fluminense, representaram 95,4% de todos os pacientes que fizeram tratamento para tuberculose extrapulmonar no ambulatório do IPEC. Vale ressaltar que esses municípios apresentam situações extremamente graves, representadas por elevados coeficientes de incidência, traduzindo condições precárias de vida, programas de controle desarticulados e, em alguns locais, a associação da tuberculose com a AIDS (07) pode ter contribuído para o deslocamento desses pacientes até a FIOCRUZ, local considerado pela sua infra-estrutura adequada para diagnóstico e tratamento de tuberculose e HIV/AIDS no mesmo local.

Na pesquisa dos fatores de risco para adoecimento por tuberculose, observa-se que a grande maioria dos pacientes desta série nunca morou na rua, não relatava acompanhamento psiquiátrico, nunca esteve encarcerada e nem morou em asilo, mostrando que os fatores de risco mais comuns para o aparecimento da tuberculose não estão necessariamente presentes nas formas exclusivamente extrapulmonares da doença (75). Yang et al., em sua casuística com 85 pacientes com tuberculose extrapulmonar, também encontrou resultados semelhantes, provavelmente porque esta ocorre em adultos como resultado da reativação de um foco latente (69). Curiosamente, encontramos altos índices de pacientes que não tinham realizado tratamento prévio (85,4%) e nem tinham história de

contato com pacientes com tuberculose (60%) o que poderia contribuir para uma menor incidência de infecção/doença, o que não foi observado. Uma grande proporção de indivíduos não realizou quimioprofilaxia para tuberculose (79,8%) o que poderia explicar o aparecimento das formas extrapulmonares como tuberculose de reativação.

Em relação aos hábitos e fatores de risco para o HIV, encontramos, um pequeno número de usuários de drogas endovenosas, passado de hemotransfusão, histórico de relação sexual com paciente sabidamente HIV positivo e/ou homo/bissexualismo, dado este semelhante aos de Yang et al.,. Entretanto, observamos em nosso estudo de forma geral uma grande proporção de pacientes, que mantinham relações sexuais de forma desprotegida, 49/71 (69%).

Em relação à dependência química, o tabagismo atual foi informado por 20,7% dos doentes no momento da consulta. Outros estudos que avaliaram os fatores de risco para a ocorrência de tuberculose extrapulmonar (74,75) também observaram que a tuberculose extrapulmonar foi mais frequente em não fumantes, semelhante aos dados encontrados por nós, e pode ser explicado pelo fato do tabaco causar dano aos pulmões e facilitar a ocorrência das formas pulmonares de tuberculose e não ter efeito nos sítios extrapulmonares (75).

Na nossa casuística, o alcoolismo, pelo questionário CAGE, foi considerado positivo em apenas 11% dos casos, e esse instrumento é considerado muito sensível na identificação de alcoolistas e, portanto, consideramos que poderíamos ter uma super estimativa dessa proporção (66). Entretanto encontramos outros autores que apresentam dados semelhantes (74,75) e observaram diferenças entre o uso de álcool segundo a forma clínicas. Outros autores argumentam que não existe uma explicação para o fato de que os pacientes acometidos pela tuberculose extrapulmonar não relatem libação alcoólica (69).

Encontramos um número pequeno de usuários de drogas ilícitas venosas nesse estudo (2,2%) apesar da grande proporção de pacientes HIV+ que poderia contribuir para uma maior prevalência de usuários de drogas ilícitas na nossa casuística, este dado, entretanto, é semelhante ao relatado por outros autores que apresentaram uma proporção bem menor de pacientes soropositivos (69).

Algumas comorbidades foram observadas em nosso estudo, sendo a Hipertensão arterial a mais prevalente (15,5%) seguida pelas hepatites (9,8%). A hipertensão arterial

não foi uma comorbidade descrita em outras casuísticas. Em estudo realizado na Itália, o autor refere ter encontrado 59 pacientes com comorbidades, dentre elas, diabetes mellitus (27%), doença pulmonar obstrutiva crônica (23,7%), hepatite B e C (33,8%), câncer (10%) e silicose (5,0%) (73). Outros autores ainda citam que fatores como diabetes mellitus, uso de drogas imunossupressoras e/ou esteróides são importantes fatores de risco para a forma pulmonar da doença e não para a tuberculose extrapulmonar (75) o que está em acordo com os dados apresentados por nós.

Em nosso estudo, o linfonodo foi o sítio de acometimento mais freqüente de tuberculose. No Município do Rio de Janeiro, (28) o acometimento pleural foi o mais freqüente dentre as formas extrapulmonares (45,8%), seguida pela ganglionar (21,5%), miliar (4,5%) e óssea (4,2%) (13). BONADIO et al., em seu estudo realizado na Itália, ressalta que o principal sítio de acometimento da tuberculose extrapulmonar nos pacientes HIV +, são os linfonodos, seguidos pelo trato genito-urinário (73). GONZALEZ et al., mostrou em sua casuística com 1878 pacientes, que 538 (28,6%) destes, eram acometidos de tuberculose extrapulmonar, 43% destes apresentavam envolvimento dos linfonodos e 23% pleural (76). Na casuística de ILGAZLI et al., 2004 (77) onde foram estudados 636 pacientes com tuberculose extrapulmonar, verificou-se que 56,3% tinham acometimento ganglionar seguido pelo acometimento pleural (31,1%), dados similares ao que encontramos na nossa casuística, que foram de 56,2 % na forma ganglionar e 12,4% na forma pleural. O envolvimento dos linfonodos na tuberculose extrapulmonar é diretamente relacionado com alguns fatores, a saber: co-infecção pelo HIV, sexo feminino, indivíduos jovens e raça (maior freqüência no povo asiático) (73).

A literatura internacional diverge quanto a estes dados. Em Hong Kong (68), o trato geniturinário e a pele foram os sítios mais comuns de acometimento, porém nos Estados Unidos da América (69), os ossos e articulações representaram os sítios mais comuns. Sharma et al, em sua revisão, descreve a forma ganglionar, como responsável por 35% de todos os casos de tuberculose extrapulmonar na Índia e em outros países em desenvolvimento. Nesse estudo foi observado que a forma ganglionar tem prevalência semelhante tanto entre indivíduos HIV+ quanto no indivíduo imunocompetente, assim como observado na nossa casuística e observado por outros autores (74,75).

Outras formas importantes de acometimento extrapulmonar, porém pouco descritos

na literatura, são as formas oftálmica e cutânea. Na verdade, as descrições destas patologias são realizadas em revistas especializadas. Como o IPEC possui um serviço de dermatologia infecciosa e um serviço de oftalmologia, foram tratados no ambulatório de tuberculose do IPEC alguns casos encaminhados por esses profissionais, o que contribuiu substancialmente para a ocorrência destas formas entre as descritas em nossa casuística.

Na nossa casuística, nove pacientes (10,1%) apresentaram tuberculose oftálmica e todos com sorologia anti-HIV negativa, semelhante ao que foi encontrado em um estudo realizado em Minas Gerais, onde 11/16 pacientes com sintomas oftalmológicos foram diagnosticados com uveíte tuberculosa e todos apresentaram sorologia negativa para o HIV (78). História de contato com tuberculose pulmonar foi relatada por 8 (72%) dos 11 pacientes com uveíte tuberculosa. A doença ocular, geralmente é unilateral e o diagnóstico é dificilmente realizado, sendo, basicamente feito por exclusão, acompanhados de manifestações oculares e, em alguns casos, sistêmicas e / ou uma história de exposição à tuberculose, identificada na maioria das vezes por uma reação ao teste tuberculínico, o que ocorreu em todos os pacientes com tuberculose ocular na nossa casuística (79). A tuberculose ocular muitas vezes leva a uma reação imunológica de hipersensibilidade do tipo IV (79) o que poderia explicar a baixa frequência dessa forma clínica entre pacientes imunodeficientes. Embora a tuberculose possa afetar qualquer parte do olho, a coroidite e a uveíte são as localizações mais frequentes (79, 40), porém, todas as estruturas oculares e seus anexos podem estar comprometidos. Na maioria dos estudos, os pacientes com tuberculose ocular não apresentam sintomas respiratórios, sinais radiológicos ou bacteriologia positiva (40). Outros autores descrevem alterações compatíveis com tuberculose pulmonar em pacientes com tuberculose oftálmica (79). Citando ainda o Brasil, um grupo de MG (78) estudou uma série de pacientes com uveíte e diagnosticou tuberculose oftálmica em 69% (11/16) dos pacientes. Neste grupo, a história de contato prévio com pessoas com tuberculose pulmonar foi informada em 72%

Embora a tuberculose cutânea seja uma doença predominante no terceiro mundo, observamos aumento da sua incidência nos países ricos, como acontece na Europa e nos EUA provavelmente pelo aumento de incidência de tuberculose associada a pandemia de HIV/AIDS (80). Em relação a nossa casuística, obtivemos sete pacientes (7,9%) com a forma cutânea, todos com sorologia negativa para o HIV, dado esse que vai de encontro ao

que foi encontrado na literatura internacional considerando-se que a nossa população do estudo incluía muitos pacientes HIV+ (81) . O fato de termos excluído os pacientes com mais de um sítio de acometimento (o que caracterizaria uma tuberculose disseminada) pode ter corroborado para a exclusão de tuberculoses cutâneas em indivíduos soropositivos para o HIV. Outro fator importante a ser considerado é que em nosso estudo a escrófula foi considerada uma exteriorização cutânea da forma ganglionar de tuberculose, uma vez que o órgão inicialmente acometido foi o linfonodo e não a pele.

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com tuberculose extrapulmonar se apresentam de acordo com o sítio envolvido. SHARMA et al., em sua revisão, descreve aparecimento de sintomas constitucionais na maioria das formas clínicas, a saber: febre, anorexia perda de peso, mal estar e fadiga. Quando a doença está localizada em um sítio ainda desconhecido, pode apresentar-se como febre de origem obscura (14).

A tuberculose extrapulmonar é caracterizada por ser paucibacilar e, portanto o isolamento do bacilo é mais difícil. Isso fica claro quando observamos os resultados obtidos de biópsias. Nota-se que tanto o exame direto quanto as culturas mostraram uma baixa carga bacilar. Entre as formas estritamente extrapulmonares, a forma ganglionar se destacou pelo maior rendimento nas culturas, apesar dessa diferença não ter sido estatisticamente significativa. Nesses casos, o histopatológico se destacou com uma proporção de (60%) de achados compatíveis com tuberculose e o teste tuberculínico mostrou ser uma ferramenta de grande valor nos casos onde o sitio de acometimento era de difícil acesso (olho, por exemplo). Em quase 50% dos casos, não foi possível a realização de biópsia. Vários fatores contribuíram para a não realização das biópsias nos casos de tuberculose extrapulmonar, entre eles, o difícil acesso de alguns sítios, como por exemplo, o olho, rins ou gânglios de difícil acesso ou até mesmo, o tempo de espera para realização de biópsias, visto a gravidade de alguns casos.

As hemoculturas, que foram sistematicamente realizadas em quase toda a nossa casuística, resultaram negativas mesmo em indivíduos HIV positivo. Esses resultados vêm ao encontro da hipótese que foram selecionados casos de tuberculose extrapulmonar sem disseminação hematogênica, o que caracterizaria uma tuberculose disseminada (critério de exclusão em nosso estudo). A hemocultura parece ser uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce da tuberculose, em especial nos HIV.

Na nossa casuística o teste tuberculínico foi positivo em 75,6 % dos pacientes que realizaram o teste de forma geral o que consideramos um grande percentual de reatividade ao teste, destacando-se as tuberculoses oftálmica e cutânea com 100% de reatividade. Em se tratando de formas paucibacilares e nos casos de sítios inacessíveis, a reatividade ao PPD torna-se um dado importante para o diagnóstico e indicação do tratamento específico

Na forma ganglionar, relatada na literatura como a forma que resulta em grandes endureções no teste tuberculínico, observamos que existe diferença significativa com relação a resposta entre pacientes HIV+ e negativo, sendo esses últimos mais reatores. Apenas 1 paciente HIV+ teve PPD<4 mm.

Em alguns casos esse teste não foi realizado e a não realização do exame se deu basicamente por três fatores: paciente vem encaminhado de outra instituição onde o PPD foi realizado, mas não trouxe documentação do resultado; o exame bacteriológico foi estabelecido antes da realização do PPD e o paciente realizou o exame, porém não retorna para a leitura. Alguns autores descrevem positividade no teste de Mantoux em somente 30% dos casos de tuberculose extrapulmonar (10)

De forma rotineira no ambulatório de tuberculose do IPEC, é oferecida ao paciente a sorologia anti-HIV, conseqüentemente, conseguimos realizá-la em quase 90% de todos os pacientes. Em alguns casos, a realização não foi possível, apenas por questões éticas, pois o exame foi oferecido e não imposto ao indivíduo. Em alguns casos, recebemos uma recusa formal e em outros, permanecia uma indefinição quanto à realização ou não. Outras formas de tuberculose que se apresentaram com exame anti-HIV positivo, foram: laríngea (01 caso); intestinal (01 caso), nasal (01 caso) e meníngea (02 casos).

Como os casos de tuberculose pulmonar foram excluídos da casuística, o exame radiológico foi realizado nos sítios extrapulmonares com menor frequência. Porém nos casos de derrame pleural, tanto a radiografia de tórax quanto a ultrassonografia se mostraram úteis para revelar o aspecto da lesão e medir a quantidade de líquido pleural.

O tratamento da tuberculose foi realizado segundo as recomendações nacionais (22 c). Ressaltamos a grande eficácia do esquema I no tratamento de todas as formas clínicas de tuberculose extrapulmonar. O percentual de cura foi observado entre 60% (formas pleural e oftálmica) a 80% (na forma ganglionar e cutânea). Porém, em alguns casos a cura não foi obtida no sexto mês de tratamento e por esse motivo a terapêutica foi prolongada

(principalmente nos casos onde a lesão era visível como nas tuberculoses cutâneas e laríngeas). Por esse motivo, o tempo médio de tratamento das tuberculoses cutâneas foi maior que os demais sítios, entretanto, apesar dessa diferença não ter sido estatisticamente significativa, consideramos esse fato de grande relevância, visto que as normas para o tratamento da tuberculose são baseadas praticamente na experiência com as formas pulmonares e os dados sobre as formas extrapulmonares na literatura serem escassos.

Os eventos adversos foram comuns nos casos estudados, tendo ocorrido em 79,7% dos pacientes, na nossa casuística. Alguns estudos sugerem que a ocorrência de eventos adversos graves seja igual nos pacientes soropositivos e soronegativos para o HIV (82, 83), contudo outros estudos encontraram diferenças significativamente mais elevadas no grupo de soropositivos quanto a interrupção do tratamento da tuberculose em função dos eventos (84, 85). O fato de seguirmos um protocolo clínico onde a pesquisa de eventos adversos é realizada de rotina e exames laboratoriais (hemograma e bioquímica) foram feitos mensalmente durante todo o período de tratamento pode ter contribuído para a alta prevalência desses eventos em nossa casuística que, entretanto foram na sua maioria manejados sem interrupção do tratamento da tuberculose

Em relação ao desfecho clínico, observamos que 70/89 (78,7%) dos pacientes, obtiveram a cura; 16/89 (18%) abandonaram definitivamente o tratamento em algum momento; 02/89 (2,2%) pacientes foram transferidos para outras unidades hospitalares e 01/89 (1,1%) paciente co-infectado com o HIV, foi a óbito conforme mostra a tabela 09.

Apesar do esquema I ser sabidamente um esquema eficaz e de menor duração, encontramos uma grande prevalência de abandonos do tratamento

Em relação aos desfechos clínicos, observamos na nossa casuística, um percentual de cura de 78,7% dos pacientes e apenas 01 paciente foi a óbito, devido à infecção pelo HIV (14). A porcentagem de óbitos registrados no SIMTB-RJ (19,2%) em relação ao total do país é semelhante à do Rio de Janeiro (20,5%). Consideramos que a baixa prevalência de óbitos observada deve-se ao fato de termos um programa de tuberculose e de HIV/AIDS dentro da mesma instituição e a predominância de indivíduos HIV negativo na casuística, visto que em nosso programa a prevalência de óbitos em pacientes em tratamento para tuberculose de uma forma geral é de 10%, sendo estes em sua maioria soropositivos para o HIV (86).

CONCLUSÕES GERAIS

A) Esta casuística constou de 89 pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar, com predomínio de homens e acometendo, principalmente os seguintes órgãos: linfonodos; pleura; olho e pele.

B) A doença é mais comum nos não fumantes e observamos uma baixa positividade de alcoolistas na série estudada.

C) A principal comorbidade associada nos nossos pacientes foi a hipertensão arterial sistêmica.

D) Quanto ao *status sorológico* para HIV, observamos que na forma ganglionar a prevalência é semelhante entre os HIV+ e HIV-, enquanto que nas formas oftálmica e cutânea, todos os pacientes foram soronegativos.

E) A prevalência de isolamento do *M. tuberculosis* foi baixa bem como a carga bacilar dos espécimes cultivados. Todas as hemoculturas foram negativas.

F) A resistência a drogas anti-tuberculose foi baixa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- World Health Organization Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2007
- 2- Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006; 14(2):111-6 - Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglioni, MC. Evolution of tuberculosis Control and Prospects for Reducing Tuberculosis Incidence, Prevalence and Deaths Globally. *JAMA*. 2005; 293:2767-2775.
- 3- World health Organization. Global tuberculosis control: surveillance planning, financing. WHO report 2006, Geneva: 2006
- 4- Ahlburg D. The economic impacts of tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5, <http://www.stoptb.org/conference/ahlburg.pdf>).
- 5- OMS, 2005. 10º Relatório Anual da OMS para Estudo, Planejamento e Financiamento do Controle da Tuberculose Global.
- 6- UNAIDS 2003. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. Geneva, Switzerland.
- 7- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1009–1021
- 8- Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 515-525.

- 9- Girardi E. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration CID 2005; 41:1772–82
- 10- Cagatay AA, Caliskan Y, Aksoz S, Gulec L, Kucukoglu S, Catagay Y, Berk H, Ozsut H, Eraksoy H, Semra C. Extrapulmonary Tuberculosis in Immunocompetent Adults. Scand J Infect Dis 2004; 36:799-806
- 11- Fanning A. Tuberculosis: 6. extrapulmonary disease. CMAJ 1999; 160: 1597-603
- 12- Dutt, AK, Stead WW. Epidemiology. In: Schlossberg D, editor. Tuberculosis and non tuberculosis mycobacterium infection. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1999 p 3-16
- 13- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003; 362: 887-99
- 14- Sharma SK, Mohan A, Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 120, October 2004, pp. 316-353.
- 15- Kumar P, Sharma N, Sharma NC, Patnaik S. Clinical profile of tuberculosis in patients with HIV Infection/AIDS. Indian J Chest Dis Allied Sci 2002; 44: 159-63
- 16- Xavier MIM, Barreto ML. Tuberculose na cidade de Salvador, Bahia, Brasil: o perfil na década de 1990. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(2): 445-453, fev., 2007.
- 17- Hijjar MA. Tuberculose: desafio permanente. Cadernos Saúde Pública, Rio de Janeiro. 21(2): 348-349. Mar - Abr., 2005
- 18- Kerr-Pontes LR, Oliveira FA, Freire CA. Tuberculose associada à AIDS, situação da Região do Nordeste brasileiro. Rev Saude Publica (1997; 31(4): 323-9).

19- Farer LS, Lowell LM, Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in United States. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 205-1

20- Davidson PT. *Current Opinion Infect disease* 1991; 4:134:39

21- Hopewell PC. Impact of Human immunodeficiency Virus infection on the epidemiology, clinical, features, management and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992;15 : 540-47

22- a) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005

b) Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro. FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.

c) Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Bras Pneumologia* 2004; 30(1): S1-86

23- World Health Organization. TB/HIV A Clinical Manual. Stop TB Department of HIV/AIDS, 2005.

24- Rama P, Tripathi Nt, Namrata D, Vinod K, Tiwar I. Fighting tuberculosis: an old disease with new challenges. *Med Res Rev.* 2005; 25(1):93-131

25- Brasil, Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Área Técnica de Pneumologia Sanitária. Brasília: 2005

- 26- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbeek CS, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P 1998. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 338: 1641-1649
- 27- Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. População. Indicadores Sociais; 2001. Brasília; 2002. [citado 2004 Jan 5]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
- 28- Rio de Janeiro. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Boletim Informativo do Programa de Controle da Tuberculose do Município do Rio de Janeiro; 2004.
- 29- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. Brasília: Estatística e Informação em Saúde; 2002. (Série G).
- 30- Rosemberg J, Tarantino AB. Tuberculose. In: Doenças pulmonares. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997 p.323-418
- 31- Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *American Family Physician* 2005; 72(9):1761-68
- 32- ATS Guidelines. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children, 2000
- 33- Kritski AI, Conde MB, Souza GRM. TUBERCULOSE - Do Ambulatório À Enfermaria. 1ed. São Paulo: Atheneu, 2005
- 34- Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 245-52
- 35- Kaisermann, Morrys Casagrande; kritski, Afrânio Lineu; Pereira, Maria de Fátima C.; Trajman, Anete. Dosagem da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. *Jornal de Pneumologia*, Brasília, v. 30, n. 6, p. 413-420, 2004

- 36- Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Santos ML, Castelo Filho A. Diagnóstico da tuberculose pleural pela ADA, isolada ou combinada a outras variáveis, inclusive em HIV positivos. *Folha méd.* 2000; 119: 9-21
- 37- Cestari Filho F, Rassi RH, Mendonça SAD, Pires MFC, Rassi IE, Morrone N. Atividade da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico do derrame pleural. *Rev Paul Med* 1987; 105:276-278.
- 38- Loblue PA, Perry S, Catanzaro A. Diagnosis of tuberculosis; In: Reichman LB, Hershfield ES, Eds. *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach*. New York, NY : Marcel Dekker, 2000, 341-375.
- 39- Grinsztejn B, Fandinho FC, Veloso VG, João EC, Lourenço MC, Nogueira SA, Fonseca LS, Werneck-Barroso E. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Inter Med* 1997; 157(20): 2359-63
- 40- Bishburger E, Sunderam G, Rechman LB, Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern* 1986; 105 : 210-13
- 41- Macgregro RR. Cutaneous Tuberculosis. *Clinics in Dermatology* 1995; 13: 245-255
- 42- Nascimento LV, Neves RG. Tuberculose Cutânea. In: Talhari S, Neves RG. *Dermatologia Tropical*. 1ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1995: 267 – 281
- 43- Diógenes MJN, et col; Tuberculose cutânea: avaliação retrospectiva (1981 a 1990); *An bras Dermatol*; 1996, 71(2): 107-113
- 44- Beyt Jr BE, Orbals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Meddoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analyses of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 95-109

- 45- Tigoulet F, Fournier V, Caumes E. Clinical forms of the cutaneous tuberculosis. *Bull Soc Pathol Exo* 2003; 96: 362-7
- 46- Bravo FG, Gotuzzo, E. Cutaneous tuberculosis. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 173-180
- 47- Libraty, D. H.; Byrd, T. Cutaneous miliary Tuberculosis in the SIDA Era: Case Report na Review. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 23:706-10
- 48- Myskowski PL, Ahkami R. Management Of The HIV-Infected Patient, Part I: Dermatologic Complications Of Hiv Infection *Medical Clinics of North America* 1996; 80(6): 1415-1435)
- 49- Bassiri A, et col. Disseminated cutaneous infection due to *Mycobacterium tuberculosis* in a person with SIDA. *Can Med Assoc J* 1993;148 (4): 577-579
- 50- Cahn P, Belloso WH, Murillo J, Trujillo,GP. Emerging and re-emerging diseases in Latin America - SIDA in Latin America. *Infec Dis Clin North Am* 2000; 14(1): 185-209
- 51- Sehgal VN, Sardana K, Bajaj P, Battacharya SN. Tuberculosis verrucosa cútis: antitubercular therapy, a well-conceived diagnostic criterium. *Int. J dermatol* 2005; 44: 230-32
- 52- UNAIDS / WHO.2006 Report on the global AIDS epidemic: Executive summary / UNAIDS. “A UNAIDS 10th anniversary special edition”. http://www.data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf (acessado em 25/05/07).
- 53- Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008 - Documento preliminar 7ª. edição. – Brasília: Ministério

da Saúde, 2007.207

<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B548A9DE7-BF4B-45A1-BC4D-4ADB04833528%7D/Consenso%202008%20-%20V3.pdf>. Acessado em -01/03/08

54- World Health Organization. Tuberculosis control surveillance, planning financing. WHO Report 2003. Communicable diseases. (Geneva: WHO; 2003).

55- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico AIDS DST Ano III nº. 01 - 01^a à 26^a semanas epidemiológicas - janeiro a julho de 2006 - Novembro de 2006 – ISSN 1517 1159

56- Zang Y, Young D. Molecular genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 34(3): 313-9.

57- Galletti F, Freni F, Bucolo S, Spanò F, Gambadoro O, Pispica L, Torre V. Laryngeal tuberculosis: considerations on the most recent clinical and epidemiological data and presentation of a case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2000 Jun; 20(3): 196-201.

58- Garcia MLG, Gómez JLV, Sancho MCG, Alvarez RAS, Zacarias F, Amor JS. Epidemiologia da SIDA e Tuberculosis. *Bol. Oficina Sanit Panam* 1994; 116(4): 546-65

59- Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Eng. J. Med.*, 326: 231-5, 1992.

60- World health Organization. Global tuberculosis control: surveillance planning, financing. WHO report 2006, Geneva: 2006

- 61- Dooley Junior SW, Castro KG, Hutton MD, Mullan RJ, Polder JA, Snider DE Jr. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health care setting, with especial focus on HIV related issues. *MMWR* 1990; 39(RR-17): 1-29
- 62- Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus; perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 683 – 704
- 63- Pitchenik AE, Cole C, Rusel BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE. Tuberculosis atypical mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non Haitian patients in south Florida. *Ann Intern Med* 1984; 101:641-5.
- 64- Schwander SK, Dietrich M, Mugenyi P, Kityo C, Okwera A, Johnson J, Nsubuga P, Ruesch Gerdes S, Whalen C. Clinical course of human immunodeficiency vírus type 1 associated pulmonary tuberculosis during short course antituberculosis therapy. *East Afr Med J* 1997 Set; 74 (9): 543-8.
- 65- Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256 (3): 362-66
- 66- Ewing, J. A., 1984. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. *Journal of the American Medical Association*, 252:1905-1907
- 67- Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro SES/RJ. Indicadores e Informações em saúde. Centro de Informações e Dados do Estado do Rio de Janeiro. Acessado em 20 de Junho de 2006. <http://www.saude.rj.gov.br/informa.shtml>
- 68- Noertjojo K, TAM CM, Chan SL, Chan-Yeung MMW. Extrapulmonary and pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Int J Lun Dis* 2002 ; 6(10): 879-886.
- 69- Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, Cave MD, Bates JH. Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:199–205.

70- Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis surveillance reports. Reported Tuberculosis in the United States, 2002. Atlanta, GA: CDC, 2002. www.cdc.gov/nchstp/surv/surv2002/default.htm Accessed July 2004

71- Lee MP, Chan JW, NG KK, Li PC. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients. *Respirology* 2000; 5: 423-6

72- Yoon HJ, Song YG, Park WII, Choi JP, Chang KH, Kim JM. Clinical Manifestations and Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis. *Yonsei Medical Journal* 2004; 45 (3) : 453-461

73- Bonadio M, Carpi A, Virgone E, Carnevia L. Epidemiological and clinical features of 139 patients with tuberculosis at a teaching hospital in Italy (Pisa, 1996-2000). *Biomedicine & Pharmacotherapy* 59 (2005) 127-131

74- Musselin B, Erturan S, Duman ES, Ongen G. Comparison of extrapulmonary and pulmonary tuberculosis case: factors influencing the site of reactivation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (11) : 1220-1223

75- Chandrahekhar et al., (Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal- a hospital-based retrospective study. Chandrashekhar T Sreeramareddy, Kishore V Panduru, Sharat C Verma¹, Hari S Joshi and Michael N Bates. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:8.).

76- Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Musser JM, Graviss EA. Extrapulmonary manifestations in large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis* 7 (12):1178-1185

- 77- Ilgazli Ahmet Ilgazli, Hasim Boyaci, I'knur Basyigit and Fu'sun Yildiz. Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical and Epidemiologic Spectrum of 636 Cases. Archives of Medical Research 35 (2004) 435-441
- 78- Ribeiro Campos W, Henriques JF; Kritski AL; Curi A; Pimentel RT; Miranda SS. J Bras Pneumol, 2008, v.34, número 2, p98-102, fev 2008).
- 79- Campos WR, Oréfica F, Siqueira RC, Cunha AN. Uveíte posterior em paciente com tuberculose pulmonar em atividade: relato de um caso. Rev Bras Oftalmol 1997;56:773-81.
- 80- Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis Extrapulmonar. An Sist. Sanit Navar. 2007 30 (supl 2): 143-162
- 81- Arora WCS, Arora DG, Kakkar CS. Cutaneous Tuberculosis: A Clinico - morphological Study. MJAFI 2006; 62: 344-347
- 82- Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency Syndrome: clinical features, response to therapy and survival. AM Rev Respir Dis 1987 136: 570-574
- 83- Saad MH, Kritski AL, Wemeck-Barroso E, Fonseca LS. Use of the mycobacterial antigens for the serodiagnosis of tuberculosis in HIV + and HIV- individuals [Resumo]. Am Reu Respir Dis 1990; 141(4):A266.
- 84- Small, P. M. et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. N. Engl. J. Med., 324:289-94, 1991.
- 85- Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? AIDS 2005; 19:1201-6
- 86- Schmaltz C, Marinho F, Carvalho S, Lourenço C, Morgado M, Rolla V, Santoro-Lopes G. Mortality Associated with Tuberculosis in HIV Positive and HIV Negative Patients in the HAART Era, in Rio de Janeiro, Brazil. IAS Conference, Sydney 2007

87- Song ATW, Schout D, Novaes HMD, Goldbaum, M. Clinical and epidemiological features of AIDS/ Tuberculosis Comorbidity. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 2003. 58 (4): 207-214.

ANEXOS

Anexo I

ANEXO I

TERMOS DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO – INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA EVANDRO CHAGAS IPEC - FIOCRUZ

PROJETO DE PESQUISA – “Avaliação dos fatores determinantes da sobrevida em indivíduos com AIDS e tuberculose”.

INVESTIGADORES – Valeria Rolla, Lea Coura, Marli Jane M. da Costa, Luciane Velasque, Mariza Morgado, Flavia Marinho, Cristina Lourenço.

Eu _____ fui

convidado a participar de um estudo sobre a tuberculose. Fui também informado que este estudo visa obter mais conhecimentos sobre esta infecção causada por uma micobactéria chamada *Mycobacterium tuberculosis* que acomete principalmente os pulmões, mas que também afeta outras partes do organismo podendo mesmo ser fatal se não tratada.

Minha participação neste estudo será de comparecer às consultas marcadas e responder a um questionário a cada vez que eu vier me consultar, além de realizar exames complementares para o diagnóstico e tratamento da tuberculose. Fui informado também pela equipe que os exames realizados durante este estudo são aqueles necessários para o diagnóstico da minha doença e portanto necessários para minha cura.

A obtenção de outros materiais clínicos como líquido pleural, peritoneal, céfalo-raquiano gânglios e outros só será feita mediante indicação clínica quando o caso o exigir. O objetivo desse estudo será o diagnóstico, acompanhamento e tratamento da tuberculose. No sangue colhido serão realizados hemograma e dosagens bioquímicas e cultura para micobactérias. Será também pesquisada a presença da micobactéria no escarro e em outros materiais clínicos. Caso seja encontrada essa micobactéria no meu corpo o tratamento específico para a doença me será prontamente oferecido.

Os resultados obtidos nesse estudo serão ditos para minha pessoa e considerados estritamente confidenciais, podendo no entanto ser divulgados na forma de comunicação científica, mas não será permitida a minha identificação, o que garante a minha privacidade. Os resultados desse estudo poderão não me beneficiar diretamente mas poderão no futuro beneficiar outras pessoas com essa doença. Serão colhidos na primeira avaliação, 15, 30, 60, 120 e 180 dias após o início do tratamento 20 ml de sangue (por punção na veia do antebraço) e 3 amostras de escarro. A retirada do sangue poderá ser realizado por médico, enfermeiro, ou técnico do IPEC. A coleta do sangue poderá causar dor e resultar, em alguns casos, numa mancha arroxeadada (equimose) que pode durar de 3 a 5 dias. Todos os cuidados apropriados serão tomados com uso de seringa e gaze descartáveis e álcool, para limpeza local.

As radiografias de tórax serão feitas na avaliação inicial, 30, 60 e 120 dias após o início do tratamento. O médico responsável me explicou o conteúdo dessas informações quando eu não fui capaz de compreender e se colocou a disposição para responder as minhas perguntas sempre que eu tiver novas dúvidas. Tenho também a liberdade de consultar outros investigadores envolvidos nesse estudo.

Minha participação é inteiramente voluntária. Fui informado de que posso a qualquer momento desistir de participar do estudo sem prejuízo para o meu tratamento e acompanhamento. Recebi uma cópia desse termo de consentimento e pela presente consinto voluntariamente em participar deste estudo, permitindo portanto que estes procedimentos sejam realizados na minha pessoa.

Rio de Janeiro , ____/____/____.

Assinatura do paciente: _____

Responsável pelo termo de consentimento:

Nome (em letra de forma): _____

Assinatura: _____

Testemunha: _____

Telefone de contato: (21) 3865-9601

Fax: (21) 3865-9607

E-mail: valeria@ipec.fiocruz.br

Anexo II

Anexo III

Anexo IV

TERMO DE COMPROMISSO E
RESPONSABILIDADE

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Edna Maria de Queiroz, coordenadora do subprojeto de pesquisa “TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS EM INDIVÍDUOS COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV”, comprometo-me a manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, será mantida em banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Edna Maria de Queiroz

FIGURAS



Fig 1 – Evento adverso relacionado com a Pirazinamida. Nota-se edema das articulações interfalangeanas e dedos suculentos em ambas as mãos.



Fig. 2 - Evento adverso relacionado com a Pirazinamida. Nota-se edema de tornozelo direito.



Fig. 3. Tumoração no orifício nasal direito ocluindo Parcialmente a luz da cavidade.

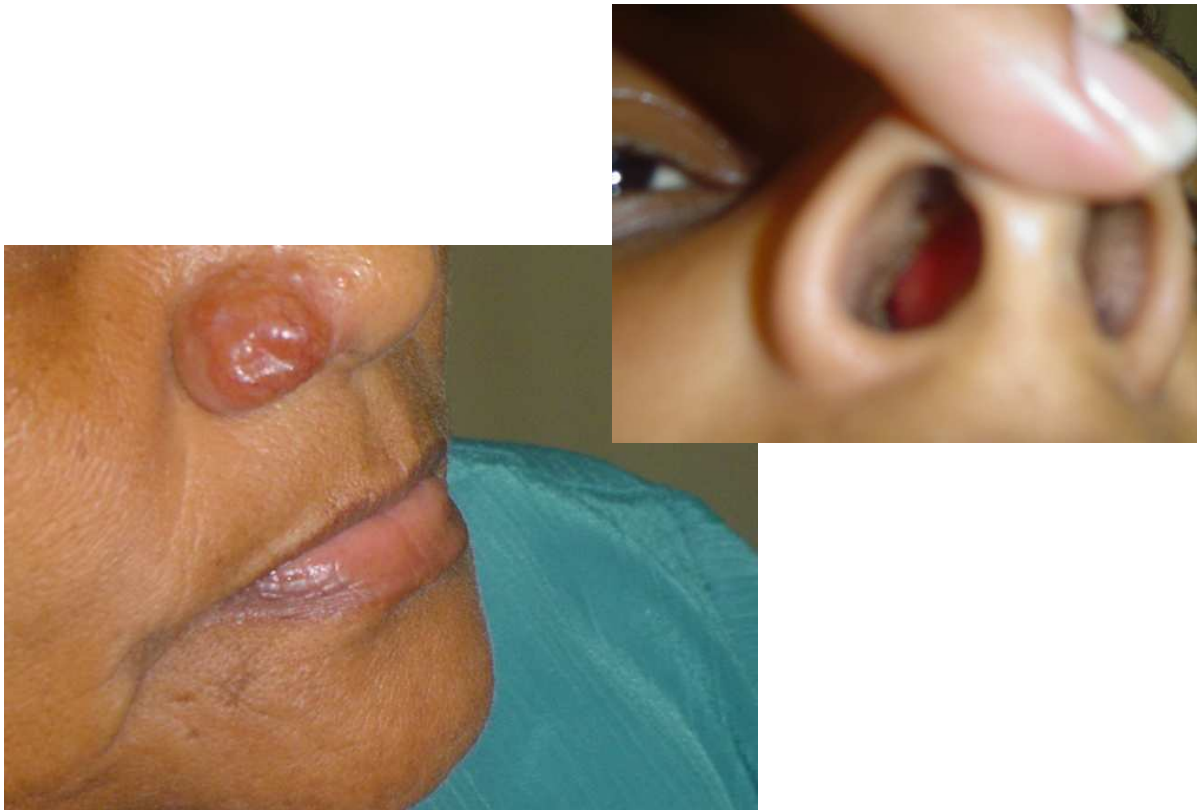


Fig 4 – Lesão vegetante na asa do nariz, á direita. Cultura positiva



Fig 6 As figuras acima ilustram um caso de paciente jovem com tuberculose ganglionar que apresentou moderada reação cutânea medicamentosa, com aparente lesões eritemato-bolhosas que melhoraram após a suspensão do esquema RIP e introdução de corticóide em creme.



Fig- 7

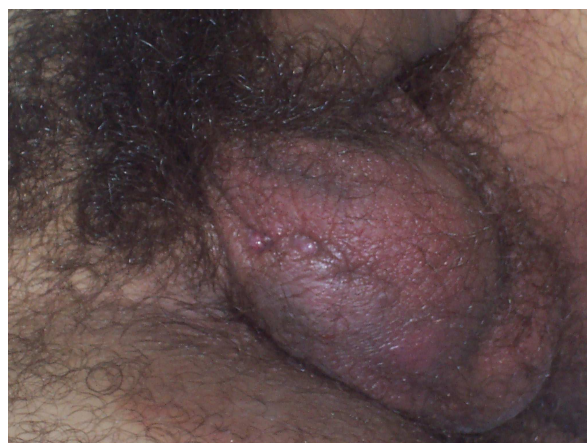


Fig 8

As figuras acima ilustram um caso de tuberculose que se manifestou por ulcerações na bolsa escrotal, que surgiram seis meses antes. Não havia alterações no epidídimo ou adenomegalias no exame de ultrassom. A coleta de material com auxílio de swab foi BAAR positiva +, mas o material foi insuficiente para cultura. A histopatologia não mostrou granuloma. Na figura 7 o aspecto antes de iniciar o tratamento mostra lesão ulcerada exsudativa. Ao final do tratamento as lesões se apresentam fibroretráteis com cicatrização de aspecto umbilicado.



Figura 8 - Paciente com linfonodomegalia cervical direita encaminhada ao IPEC. A revisão de lâmina mostrou granuloma com bacilos visíveis na coloração de Wade.