

**23 de Agosto de 2008.**

**Professor Valdério.**

## **Tuberculose**

### **O problema da tuberculose**

Um grande problema social

É uma doença muito antiga.

Modelo de estudo epidemiológico e anátomo-patológico.

A descoberta da micobactéria estabeleceu um modelo de bacteriologia: a micobactéria foi inoculada num animal e depois o agente foi isolado a partir do animal. Isto foi feito por Roberto Koch.

Doença fortemente veiculada à pobreza: condições de vida precárias, saneamento ruim, mas fundamentalmente às condições de transmissão. O que perpetua a tuberculose são os bolsões de pobreza onde a transmissão é feita de maneira muito intensa.

Exemplo de bolsão:

20% de doentes.

40% de infectados: não adoeceram, mas estão em risco de se tornarem doente. É dessa população que saem os doentes.

40% não infectados: é a população que está em risco de adquirir a infecção e vir a adoecer.

Prevalência: quanto maior o número de pessoas com TB pulmonar, maior é a transmissão da infecção e maior o risco de infecção para os não infectados.

Risco anual de infecção: é o parâmetro epidemiológico mais importante para definir a dinâmica da TB numa população. No Brasil esse risco é de 0,8%.

Dos doentes alguns se cura e outros morrem. Daí extraímos que a mortalidade é outro parâmetro utilizado.

O risco anual de infecção é produto direto do número direto de pessoas que tem TB pulmonar bacilífera, ou seja, o indivíduo que ao falar transmite a doença.

Quanto mais bacilíferos (doentes com TB pulmonar), maior o risco dos não infectados se tornarem infectados e maior o risco dos infectados se tornarem doentes (porque a carga bacilar é grande).

Incidência de até 10 casos novos/100 mil habitantes/ano a TB é considerada controlada; até 25 → incidência baixa; 25-50 → incidência moderada; > 50 → incidência alta. Estamos num país de alta incidência, mas num estado de moderada incidência.

Incidência no Brasil: 48-50 por 100 mil habitantes.

Incidência na cidade do Rio de Janeiro: 100 por 100 mil habitantes.

30% da população mundial está infectada.

### **Países ricos**

Infectados: 21%.

Casos novos: 5%.

Incidência: 23/100.000 / ano.

Mortalidade: 2/100.000 / ano.

Óbitos: 40.000/ano (1,3%).

### **Países pobres**

Infectados: 79%.

Casos novos: 95%.

Incidência: 171 / 100.000 / ano.

Mortalidade: 60 / 100.000 / ano.

Óbitos: 2.960.000 / ano (95%).

### **Fatores associados a TB**

Renda familiar baixa.

Educação precária.

Habitação ruim/inexistente.

Famílias numerosas.

Aglomeraco humana.  
Desnutrico alimentar.  
Etilismo e outros vícios.  
Infecoes associadas.  
Difícil acesso a saúde.  
Serviços de saúde precários.

### **Importante identificar:**

Pessoas com mais risco de se identificar: quem mora com bacilífero (contato intra-domiciliar), quem trabalha com o bacilífero (profissionais de saúde) e pessoas em geral.

Pessoas infectadas com mais risco de adoecer: etilistas, tabagistas, desnutridos, mais comorbidades, HIV +, crianças de baixa idade e idosos. Como procurá-los? Identificar o indivíduo sintomático respiratório → aquele que tem tosse (este é o principal sintoma). Este que tem tosse é o que tem TB no pulmão e ao adoecer produz nova fonte de contágio.

Pessoas doentes com mais risco de morrer: lesão mais grave, com maior carga bacilar, resistência as drogas, comorbidades graves (cirrótico, HIV), doença disseminada (quadro clínico grave – febre elevada ou muito persistente, emagrecimento grave, lesão pulmonar grave com hemoptise). O tratamento é igual para todos eles.

Quanto mais tempo para chegar ao DX: mais tempo o paciente permanece bacilífero, mais pessoas ele vai infectar, aumentando o risco da doença. S se pensa no DX quando a tosse deixa de ser seca ou quando passa haver hemoptise. s vezes o paciente recebe xarope e começa a expectorar, piorando ainda mais a transmissão.

Sintomáticos respiratórios para fins de investigao da TB: aqueles que tosse por mais de 3 semanas. As viroses geralmente melhoram a tosse em 8 semanas; pneumonia o paciente já deve ter piorado; o que não melhora em 20 dias: câncer, DPOC, sinusite crnica, etc.

Dois problemas:

HIV-AIDS/TB: aumenta o risco de doença e o risco de bito.

Multidroga resistência: no Brasil ainda não é um problema preocupante (1%). No leste europeu existem taxas de 20% de resistência.

Situaco mundial da co-infeco TB-HIV/AIDS.

Brasil: associao média. 7-9% da populao com TB tem HIV. 18-20% dos HIV positivos tem TB. É a segunda co-infeco mais freqüente (perdendo para candidíase) e a principal causa de morte no mundo. TB isoladamente é a infeco que mais mata no mundo (2-3 milhões de óbitos por ano; maioria no mundo).

África: associao alta.

EUA-EUROPA: associao baixa.

### **Distribuio de doentes**

85% são maiores do que 15 anos. Destes 90% tem TB pulmonar; dos quais pelo menos 70% tem baciloscopia positiva no escarro, ou seja, são fonte de contágio; 30% podem ter escarro negativo e são DX na cultura; ainda existe pequeno percentual que não tem diagnóstico bacteriológico. 10% tem formas extra-pulmonares.

15% são menos do que 15 anos. Destes 75% tem TB pulmonar; dos quais são 20% tem baciloscopia positiva; dos quais 80% não tem baciloscopia e são vão ter DX na cultura.

No Brasil morrem 6 mil pessoas de TB por ano.

### **História natural da TB**

#### **O complexo “Mycobacterium tuberculosis”**

M. tuberculosis.

M. bovis.

M. africanum.

M. canetti

**Características das micobactérias**

Bacilo imóvel que não esporula.

Cápsula lipídica: resistência à ATB e à fagocitose.

Ácido-álcool resistente: característica meramente tintorial.

Aeróbio (transmissão aerógena).

Parasita celular facultativo.

Crescimento lento: doença crônica.

Capacidade de permanecer em dormência (baixa atividade metabólica) por longo tempo: o indivíduo se infecta e pode adoecer anos depois.

Resistência a agentes químicos: Se forem colocados em solução de glutaraldeído a 2% → *S. aureus* morre em 2-5 minutos; HIV em 2 minutos; micobactéria em 20-30 minutos.

Sensível aos agentes físicos: muito difícil pegar TB na praia. Sol e vento matam o bacilo.

TB intestinal: principalmente por disseminação hematogênica que acomete linfonodos mesentéricos que possuem drenagem para o intestino, mas pode ser por deglutição (especialmente o *M. bovis*).

**Transmissão**

É pelo ar.

As partículas maiores depositam e não tem perigo.

As partículas menores (Wells) são as responsáveis pela transmissão.

Os bacilos podem ser inativos, fagocitados.

Quando os bacilos chegam ao alvéolo → nidação alveolar. Bacilo não tem atividade e fica um tempo se adaptando. O alvéolo significa um ambiente escuro e com alta concentração de oxigênio; bom para o bacilo.

O bacilo começa a se multiplicar e isso depende da carga bacilar, da virulência do bacilo (capacidade de se multiplicar mais rápido, de resistir à fagocitose ou à destruição dentro do fagolisossomo).

Inicialmente o bacilo é fagocitado e formam-se uma migração de PMN, monócitos e PMN → é uma alveolite inespecífica. Os bacilos são fagocitados e se multiplicam no interior das células → essas células são destruídas e liberam substâncias; o bacilo pode ser fagocitado e destruído.

Pode ocorrer uma disseminação linfohematogênica que pode ser regional ou sistêmica. Trata-se da primo-infecção evolutiva.

Indivíduo recém-infectado: não tem resposta linfocitária estabelecida → disseminação pode ser grave. 10% dos infectados poderão adoecer ao longo da vida. Se ele for infectado pelo HIV o risco é de 10% ao ano.

Dentro do macrófago:

- Fagocitose → formação do fagolisossomo → destruição bacilar → produção de antígenos → antígenos a complexos MHC de classe II → sinalização na membrana celular. Linfócito T CD4 lê que dentro do macrófago existem bacilos sendo destruídos e produz IFN-gama que produz capacidade macrófaga de destruir bacilos, aumentar peroxidases, etc. O LTCD4 ativa macrófagos e melhora resposta. Resposta Th1: resulta no controle da infecção.
- Forma fagossomo, mas não há destruição do bacilo ou se o bacilo permanece no citoplasma: o bacilo se multiplica e o macrófago entra em apoptose ou há produção de antígenos no citoplasma que se combinam com MHC I e sinalizam para o linfócito T CD8 (citotóxico). A seguir o macrófago. Resposta Th2: produz necrose: resulta na produção de doença.

Indivíduo com resposta Th1 que pára o crescimento bacilar pode ter bacilos vivos dentro do citoplasma ou dentro de fagossomas. Quando sua imunidade celular cair, esses bacilos vivos por anos podem entrar em atividade e produzir doença de reinfecção.

Todo indivíduo possui as duas respostas.

Indivíduo com Th1 que toma corticóide inibe essa resposta e vai adoecer.

Quando acontece essa resposta → a destruição bacilar produz uma resposta T de memória que lê a presença de determinados antígenos.

Adoecimento em TB:

Evolução da primo-infecção: TB primária evolutiva.

Reativação de focos endógenos previamente curados: reativação endógena. TB pós-primária de reativação endógena.

Novo contágio no futuro: TB pós-primária de reinfecção exógena.

### **Fenômeno de Koch – Hipersensibilidade**

O caldo de cultura do BK continha antígenos que injetados na pele não produziam doença, mas produziam reação.

Hoje utiliza-se o PDD (derivado protéico purificado de culturas de MT atenuado).

Enduração de 0-4 mm: não-reator. Qualquer coisa que injeta na pele pode dar uma reação dessa.

Enduração 5-9 mm: reator fraco. Pode ser infecção pelo BK ou não (outra micobactéria, etc).

Enduração > 10 mm: reator forte (PDD positivo). São efetivamente infectados pelo BK.

Nos imunossuprimidos, uma reação de 5 mm já é considerado reator forte.

Vacinado recente com BCG pode haver reação forte de 10-12 mm (dificilmente > 14 mm) há menos de 2 anos. Não considerar essa reação, só se ela tiver mais de 15 mm.

### **Equação de RICH**

$$L = NVHi / Rn \cdot Ra$$

Risco de doença é tanto maior quanto maior o número de bacilos infectantes (N – carga bacilar), virulência (V) e a hipersensibilidade do indivíduo (Hi - resposta Th2).

Rn = resistência natural.

Ra = resistência adquirida (já foi infectado antes e possui linfócito de memória capaz de ativar rapidamente a resposta específica).

### **Infecção tuberculosa**

Pode migrar para qualquer lugar.

TB primária: pode ser focopulmonar; focoganglionar; gânglio-pleuro-pulmonar; TB disseminada (miliar). Geralmente não há cavidade, mas a maioria é gânglio-pulmonar.

Tem localização predominante em lobo inferior (como uma PN).

O paciente geralmente tem um quadro arrastado de “PN”.

Disseminação hematogênica: micronódulos disseminados – TB miliar.

### **TB pós-primária**

Lesões predominantemente em lobos pulmonares superiores; lesões cavitadas; disseminação é mais bronco-gênica; não há tanto aumento de gânglios.

Também pode acometer pleura e disseminar (miliar pós-primária não costuma ser tão disseminada).

### **Lesão na pele ou no rim e ausência de lesão pulmonar**

Na reativação de foco endógeno: pode reativar um foco primário de qualquer lugar. Assim pode ter na pele, no rim, mesmo sem ter no pulmão (já passou antes pelo pulmão). Depende da imunidade loco-regional.

Indivíduos com TB extra-pulmonar não transmitem.

### **DX de TB**

Onde buscar TB

Busca na comunidade: sintomáticos respiratórios, populações de riscos – viciados; comunidades fechadas (asilo e presídios); profissionais de saúde.

Busca entre os contatos: contatos intradomiciliares, outros contatos íntimos (principalmente de foco bacilífero).

Buscar de demanda: contatos íntimos, soropositivo para o HIV, população de risco.

**Exames a serem realizados:** baciloscopia, T. tuberculínico, RX de tórax.

Nos casos que tem baciloscopia negativa com suspeita clínica ou clínica-radiológica, deve-se fazer cultura. Esta pode demorar até 45 dias para crescer.

**Quimioprofilaxia:** menores de 15 anos, com PPD fortemente reator, sem clínica, sem RX, que não foram vacinados nos últimos 2 anos; HIV + com PPD de 5 mm, sendo contato ou não; diabéticos ou HIV + que tenham sabidamente contato recente com bacilífero independente do PPD (viragem demora de 8-12 semanas).

### **Booster no PPD**

Faz um PPD num paciente que já foi infectado e dá negativo.

Faz um novo PPD 4 semanas depois (não deu tempo de uma possível nova infecção dar viragem no PPD que demora 8 semanas) e ele pode vir positivo significando que o sistema imunológico estava “adormecido” e foi “acordado” pela primeira injeção do PPD.

### **Clínica**

Sintomas gerais e específicos da forma da doença.

Febre, emagrecimento.

### **Exames simples**

Bacteriologia, RX, PPD.

### **Exames complexos – nos casos de difícil DX**

Broncoscopia com lavado, biópsia. O DX pode ser histopatológico: granuloma com necrose caseosa, pode haver bacilo dentro.

### **Crítérios clínicos**

Antecedentes epidemiológicos: história de contágio.

Sintomas gerais: febre vespertina, sudorese noturna, perda de apetite e de peso.

Sintomas respiratórios: Tosse inicial seca, depois produtiva, dispnéia, dor torácica, hemoptise e rouquidão (única forma de lesão extra-pulmonar – TB laríngea – que transmite).

### **Bacteriologia**

Baciloscopia (Ziehl-Neelsen)

Resultados: + (<1 bacilo/campo/100 campos), ++ (1 a 10 bacilos) ou +++ (>10 bacilos).

### **Cultura no meio LJ (Lowenstein-Jensen)**

Resultados: Negativa ou Positiva.

Permite a partir dela → tipificação do bacilo; teste de sensibilidade (para pacientes previamente tratados; contatos com alguém que já teve resistência; ou seja, pacientes com alto índice de resistência primária).

Existem meios automatizados: costumam demorar menos.

A resistência ocorre especialmente nos pacientes que tomam a medicação de maneira irregular. As concentrações séricas do ATB podem atingir níveis menores do que o MIC. Isto seleciona as cepas e gera a **resistência adquirida**. O indivíduo doente pode transmitir o bacilo resistente gerando no próximo indivíduo TB com **resistência primária**.

A mutação ocorre naturalmente nos bacilos.

Baciloscopia: tem que ter certeza de que o material é colhido da via aérea inferior; deve haver boa higiene da boca.

PPD pode se tornar não reator por imunossupressão.

### **Imagem da TB pulmonar**

Complexo primário (bipolar de Ranke): foco pulmonar (foco de Gohn – ponto de inoculação) + foco ganglionar (pode estar dentro do pulmonar/no hilo pulmonar/no mediastino). Muitas vezes cicatriza sem sintoma e passa despercebido → futuramente aparece como um pequeno nódulo calcificado ou um pequeno nódulo calcificado ou os dois. O complexo primário predomina nas regiões inferiores do pulmão. Pode ocorrer disseminação e formação de focos nos ápices pulmonares.

TB pós-primária: os focos primários que se calcificaram ou permaneceram quiescentes → predominam em lobo superior por disseminação broncogênica (aéreo). Pode haver derrame pleural e disseminação hematogênica.

Imagem mostrando tuberculose primária evolutiva: o paciente tem febre, tosse, anemia, emagrece. Geralmente em indivíduos jovens. Quando criança investigar o adulto que transmitiu para ela. Imagem mostra foco pneumônico + linfonodomegalia à esquerda.

Imagem de criança: com grande pneumonia de lobo superior. Geralmente o quadro clínico é grave, de PN que se arrasta, que não responde a ATB, simula uma PN por G-. Essas formas podem disseminar e levar a meningoencefalite, entre outros.

Apagamento do contorno cardíaco, levantamento do diafragma. Perfil mostra lesão (opacidade de lobo médio).

Clássica Síndrome do Lobo Médio – atelectasia do lobo médio por crescimento do linfonodo. Às vezes há erosão do brônquio → bacilos caem → Fibrose → Síndrome do Lobo médio (processo de supuração – PNs de repetição – que pode necessitar de cirurgia).

Disseminação linfohematogênica com vários micro-nódulos em todo pulmão.

À esquerda o perfil mostra uma grande opacidade com cavitação no meio.

TB miliar na primo-infecção: nódulos de 1 mm de disseminação homogênea em todo pulmão.

Tb pulmonar de reinfecção do adulto: lesão apical, infraclavicular, à direita, resposta fibrogênica, geralmente evolui com cavitação e disseminação broncogênica para o mesmo pulmão ou para o pulmão contra-lateral.

Tb mais avançada: grande lesão cavitária no ápice (com parede espessa) e outras pequenas embaixo. Disseminação broncogênica com nódulos. Brônquios espessados que vão resultar em bronquiectasias.

Se não houvesse lesão cavitária, fazer DX com paracoco. O paracoco também pode dar lesão cavitada, mas geralmente não em andar superior do pulmão como a TB. Outro DX diferencial é pensar em doenças ocupacionais e histoplasmose crônica e micobacteriose não tuberculosa (principalmente avium).

Redução volumétrica do lobo superior, não há cavitação, opacidade no lobo superior.

DD com neoplasias (obstrução brônquica gerando pneumonia distal).

Lesão de lobo inferior (incomum na TB de adulto – ocorre mais em DM e HIV +, casos de imunossupressão).

Desvio do mediastino para direita.

Apagamento do contorno cardíaco e do diafragma.

Lesão de lobo médio e possivelmente de lobo inferior.

Disseminação mista: a esquerda nódulos menores. Vê-se micronódulos disseminados (Forma miliar de adulto – disseminação hematogênica no interstício).

À direita: nódulos grosseiros (alveolar).

DD metástase pulmonar, histoplasmose, paracoco, sarcoidose (também em lobo superior).

Às vezes esses pacientes não tem escarro positivo porque a disseminação é hematogênica. DX por biópsia transbrônquica e histologia ou cultura de lavado.

Lesão de segmento anterior.  
Nódulos com foco secundário em volta: pensar em inflamação  
Nódulos isolados: pensar em neoplasia.  
O professor acha que não é TB: há broncograma aéreo.

TB já tratada. Seqüelas, retração de parede costal.  
Vê-se bola fúngica intra-cavitária com halo de ar. Esse paciente sangra mais e o tratamento é cirúrgico.  
A seqüela pode ser sintomática de bronquiectasia (tosse crônica), às vezes hemoptise.  
Sempre pensar na possibilidade de reativação.

Lesão cavitada em lobo superior. Este está retraído.  
Pode ser TB. Muita opacidade em volta, sem nódulos de disseminação broncogênica falam contra.  
Se o escarro der negativo → pensar em neoplasia cavitada. Pode inclusive dar bola fúngica.

## Tratamento

Importante: tomada da medicação.  
O principal controle da transmissão é o tratamento. Ou seja, o tratamento é importante para curar a pessoa e para diminuir a chance de contágio. É a principal medida de controle epidemiológico.

A rifampicina é a droga mais potente contra a TB.  
É melhor fazer rifampicina para TB/HIV e utilizar anti-retrovirais secundários até tratar a TB. Existe um sinergismo entre anti-retrovirais e drogas anti-tuberculose.

Sem importância:

Isolamento: a menos que esteja no hospital, para não transmitir para pacientes já comprometidos.  
O tratamento dos pacientes com TB é feito em casa; só são internados aqueles pacientes graves.  
Depois que o tratamento é iniciado, o risco de transmissão é cada vez menor.  
O paciente também não precisa abandonar o trabalho por muito tempo (15 dias após o início do tratamento).

Características do bacilo para a quimioterapia

1. Aeróbio estrito
- Crescimento de acordo com a oferta de O<sub>2</sub>.
2. Crescimento lento
- Recídas, recidivas e tratamento prolongado.
3. Alta percentagem de mutantes resistentes
- Exige esquemas com associação de drogas.

Desenvolvimento de cepas resistentes: mutação espontânea (não induzida pela droga). No início o tratamento é com três drogas para evitar emergência natural de resistência.

Resistência natural: resultado de mutação genética natural.

Resistência adquirida: seleção por problemas no tratamento (potência baixa-abandono-irregularidade).

Resistência primária: transmissão para paciente sem tratamento anterior.

Multi-resistência: resistência a Rifampicina + Isoniazida e mais uma terceira droga.

Na fase de ataque (bacilos em franca proliferação) – 2 primeiros meses: utilizam-se 3 drogas.

Na fase de manutenção (negativação da cultura – crescimento bacilar lento): utilizam-se 2 drogas.

Se o paciente permanece com escarro positivo no terceiro mês → temos a falência do tratamento.

Nas recidivas deve-se fazer teste de sensibilidade.

A OMS preconiza 4 drogas se a resistência a isoniazida no local for superior a 4%.

Esquema para hepatota crônica ou quem desenvolveu hepatite aguda após uso das drogas: estreptomicina, etambutol e ofloxacino.

Esquema II: quadro de meningoencefalite – são 9 meses de tratamento, com fase de ataque de 2 meses.

Às vezes pode ser necessário associar corticóide: em meningoencefalite (para diminuir edema cerebral e aderência); pericárdica (para evitar sínfise pericárdica e IC diastólica); oftálmica (para diminuir risco de cegueira).

Em raros casos, utiliza-se TB para reemitir a febre do paciente.

### **Tratamento da TB-HIV**

O tratamento é igual ao do não-HIV (6 meses, etc).

No HIV o risco de recidiva é maior.

Não existe estudo que comprove associação de HIV com maior resistência à TB no Brasil. Fora do país existe.

### **Tuberculose extra-pulmonar**

Exceto a laringe, não há transmissão.

Pode ocorrer associada ou não à TB pulmonar.

São mais comuns formas extra-pulmonares quando há TB da primo-infecção (do que na TB do adulto).

TB Extrapulmonar é mais comum no HIV.

Epidemia do HIV: aparecimento de formas graves, aumento de óbito, aumento de formas extra-pulmonares, aumento da resistência em alguns lugares do mundo.

### **Características gerais da TB extra-pulmonar**

Forma primária associada a imunossupressão.

Pós-primária tardia no imunocompetente.

Associada ou não a forma pulmonar.

Paucibacilar (difícil recuperação do bacil): DX bacteriológico é difícil.

Início insidioso, evolução indolente.

Sintomas similares aos da pulmonar: febre, emagrecimento, anemia, mas sem a tosse (a não ser no caso da laríngea).

Teste tuberculínico quase sempre positivo: reator forte.

Na maioria das vezes é DX por dados clínicos, imagem (renal, intestinal).

Sempre deve ser feito cultura da biópsia (após esta mostrar granuloma caseoso ou BAAR positivo) porque a chance de ser micobactéria não-tuberculosa é razoável.

Disseminação primária: hematogênica intracelular, hematogênica, por contigüidade, linfática.

Disseminação secundária: linfohematogênica, hematogênica bacterêmica, por contigüidade.

A forma mais comum de TB é a pleural. A segunda é a ganglionar periférica. A terceira é a meníngea.

Diagnóstico é sempre procurar fazer coleta de material para cultura e histopatológico. Lembrar do PPD e fazer RX de tórax (lesão pulmonar associada e cicatriz – nódulo/gânglio calcificado – mostrando que TB passou pelo pulmão).

DX de certeza: baciloscopia e cultura positivas

DX de probabilidade (na maioria das vezes é o DX da extra-pulmonar): história epidemiológica de contágio, história clínica, lesões, biópsia com lesão granulomatosa, PPD reator forte.

O tratamento é como na TB pulmonar.

Às vezes pode ser extendido até a lesão sumir porque não há critério bacteriológico de cura.



