



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**PAULO JORGE DOS SANTOS VENTURA**

***TUBERCULOSE NO IDOSO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO**

**MARÇO/2015**

# Índice

Resumo.....	1
Abstract .....	3
Introdução.....	5
Materiais e métodos .....	8
Resultados .....	9
Epidemiologia.....	9
Resistências aos anti-bacilares.....	10
Características demográficas .....	15
Características clínicas e bacteriológicas .....	18
Comorbilidades .....	20
Infecção por VIH.....	21
Infecção latente.....	21
Etiologia.....	23
Patogenia e Imunologia.....	26
Patologia.....	32
Apresentação clínica .....	42
Diagnóstico Radiológico e Tomográfico .....	48
Confirmação Diagnóstica.....	54

Tratamento .....	58
Quimioprofilaxia .....	72
Intervenção multidisciplinar .....	74
Discussão.....	75
Conclusão .....	80
Agradecimentos.....	81
Bibliografia.....	82

# Índice de Figuras

Figura 1 – Incidência global dos casos de TB em 2012.....	6
Figura 2 – Número de casos incidentes de TB-MR, TB-XDR e TSA 2ª linha em curso. ....	8
Figura 3 – Distribuição da TB-MR e TB-XDR, 2000-2013.. ..	9
Figura 4 – Evolução da taxa de notificação e de incidência da TB em Portugal, 2000-2013..	11
Figura 5 – Factores de risco mais frequentes no Porto e Lisboa, 2013.....	12
Figura 6 – Casos de TB notificados, distribuição por grupo etário e sexo, 2013.. ..	13
Figura 7 – Distribuição dos casos de TB notificados, por país de origem, 2000- 2013.....	14
Figura 8 – Evolução da taxa de incidência de TB em imigrantes de 2008 – 2013. ....	14
Figura 9 – Demora média entre o início de sintomas e o diagnóstico, 2000-2013.....	16
Figura 10 – Confirmação dos casos de TB (total e pulmonar), 2000-2013. ....	16
Figura 11– Evolução da proporção de diabetes e neoplasias em doentes com TB. ....	17
Figura 12 – Evolução da proporção do estado VIH em doentes com TB, 2000-2013.....	18
Figura 13 – Distribuição do número de casos notificados TB latente 2000 – 2013.. ..	19
Figura 14 – Colónias de <i>M. tuberculosis</i> com crescimento em meio Lowenstein-Jensen.....	21
Figura 15 – Granuloma tuberculoso. ....	30
Figura 16 –RX tórax de incidência ápico-lordótica e pósterio-anterior num doente com TB..	46
Figura 17 – TCAR torácica de doente com TB.....	47
Figura 18 – RX toráx de doentes com TB.....	50

# Índice de Tabelas

Tabela 1 – Proporção de resistência aos anti-bacilares de 1ª linha, 2013. ....	7
Tabela 2 – Número de casos com TB (MR) e TB extremamente resistente (XDR), 2013.....	9
Tabela 3 – Proporção das apresentações de TB exclusivamente extra-pulmonares, 2013. ....	15
Tabela 4 – Marcadores clínicos da TB. ....	42
Tabela 5 – Esquemas padronizados recomendados para o tratamento de TB. ....	58
Tabela 6 – Doses recomendadas perante insuficiência renal. ....	60
Tabela 7 – Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência. ....	62
Tabela 8 – Fármacos anti-bacilares e os seus efeitos adversos. ....	63
Tabela 9 – Esquemas alternativos anti-bacilares.....	65
Tabela 10 – Monitorização de um doente com TB. ....	67
Tabela 11 – Algoritmo para o diagnóstico de infecção latente TB com testes TST e IGRA. .	70

# Resumo

O trabalho teve como objectivo estudar as particularidades da tuberculose no idoso. A literatura científica, nacional e internacional, produzida sobre o assunto, considera idoso, o indivíduo que está na faixa etária de 65 anos ou mais. Reconhece-se a natureza dinâmica do conceito revelando, como um dos principais atributos essenciais e mais citados pela literatura, o recrudescimento de infecção longamente inativas. Atribui-se o envelhecimento (diminuição da imunidade celular), doenças associadas, alcoolismo, dentro de outras, e factores que favorecem a presença da tuberculose no idoso. Este está mais predisposto à re-infecção, tanto endógena (mais frequente) como exógena. Há a necessidade de enfoque diferenciado no diagnóstico e tratamento da doença no idoso, devido às características clínicas específicas que o diferenciam dos adultos jovens. O diagnóstico da tuberculose deve ser sempre precedido pela anamnese, exame físico e a radiografia de tórax que pode auxiliar no diagnóstico. A bacteriologia ocupa um papel fundamental, permitindo, por meio do conhecimento dos vários aspectos da biologia do bacilo, a sua correta identificação. O teste tuberculínico, realizado com PPD (derivado de proteína purificada) e o teste IGRA (*Interferon Gamma Release Assays*), têm importância, sobretudo na detecção da infecção pelo bacilo e não na determinação da atividade da doença. A terapêutica utilizada combina várias drogas, uma vez que o bacilo causador apresenta, rotineiramente, mutações. Portugal tem aproximadamente 20% da população com 65 anos ou mais de idade e, com projecções para que este valor aumente nas próximas décadas. O processo de envelhecimento é dinâmico, apresentando modificações tanto morfológicas como funcionais, bioquímicas e psicológicas, que determinam a progressiva perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente,

ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos que terminam por levá-lo à morte. Nos países desenvolvidos, essa doença acomete, mais frequentemente, as pessoas idosas, assim como as minorias étnicas e imigrantes estrangeiros. Face ao exposto, o interesse temático desta pesquisa justifica-se por considerar que a tuberculose no idoso é um problema de saúde complexo, devido à própria patologia e à presença de outras características ou factores que podem favorecer a gravidade da doença.

### **Palavras-Chave**

Tuberculose, idosos, bacilo de Koch, necrose caseosa, cavitação, resistência, mortalidade, morbidade, diagnóstico, teste tuberculínico, IGRA, tratamento e intervenção multidisciplinar.

# Abstract

The work aimed to study the characteristics of tuberculosis in the elderly. The scientific, national and international literature, produced on the subject, considers elderly, the individual who is aged 65 years or older. Recognizes the dynamic nature of the concept revealing, as a major and essential attributes most cited in the literature, the resurgence of long inactive infection. Attributed to aging (decreased cellular immunity), associated diseases, alcoholism, within others, and factors favoring the presence of tuberculosis in the elderly. This is more likely to re-infection, both endogenous (more common) as exogenous. There is need for differentiated approach in the diagnosis and treatment of disease in the elderly due clinical characteristics that differentiate young adults. The diagnosis of tuberculosis should always be preceded by clinical history, physical examination and chest X-ray that can aid in the diagnosis. Bacteriology plays a major role in enabling, through the knowledge of the various aspects of the biology of the bacillus, its correct identification. The tuberculin test, carried out with PPD (purified protein derivative) and the IGRA test (Interferon Gamma Release Assays), are important, especially in the detection of bacillus infection and not in determining disease activity. The therapy combines several drugs used, since the bacillus has routinely mutations. Portugal has about 20% of the population aged 65 years or older and, with projections that this figure will increase in the coming decades. The aging process is dynamic, with both morphological changes and functional, biochemical and psychological, that determine the progressive loss of the individual's ability to adapt to the environment, causing greater vulnerability and higher incidence of pathological processes that eventually lead him to death . In developed countries, this disease affects more often the elderly as well as ethnic



minorities and foreign immigrants. Given the above, the thematic interest of this research is justified considering that the elderly tuberculosis is a complex health problem due to the disease itself and the presence of other features or factors that may contribute to disease severity.

### **Keywords**

Tuberculosis, elderly, Koch bacillus, caseous necrosis, cavitation resistance, mortality, morbidity, diagnosis, tuberculin test, IGRA, treatment and multidisciplinary intervention.

# Introdução

## Breve Perspectiva Histórica

A tuberculose (TB) tem acompanhado o Homem ao longo da sua história, atravessando todas as grandes civilizações da antiguidade, desde a Egípcia à Romana, passando pela Grega. De facto, as primeiras lesões de TB no Homem foram encontradas na Alemanha, em ossos humanos datados de 7000 anos a.C.. Porém foi da Grécia que chegou a primeira descrição da TB em doentes. Hipócrates (460-377 a.C.) constatou a presença de tubérculos e cavitações em pulmões doentes e definiu como natural, designando-a por ‘Tísica’, termo este que assenta no esgotamento e emagrecimento ‘físico’ que caracteriza esta doença <sup>1</sup>.

Em Portugal, o primeiro caso descrito de TB parece ter sido o da Madre Abadessa do Mosteiro de Jesus, em Aveiro, que terá sido responsável pelo contágio da Infanta Joana em 1481. Nos três séculos seguintes foram-se acumulando conhecimentos, destacando-se em Portugal, estudos científicos efectuados por Amato Lusitano, Garcia de Orta, Zacuto Lusitano e Curvo Semedo, os quais contribuíram para o enorme desenvolvimento do diagnóstico e tratamento da TB <sup>2</sup>. Um passo determinante foi dado por Laenec, em 1818, com a invenção do estetoscópio, instrumento fundamental para o desenvolvimento da semiologia pulmonar, permitindo relacionar os dados da auscultação pulmonar com os dados anátomo-patológicos <sup>1</sup>.

A data mais marcante da história da TB foi o dia 24 de Março de 1882. Nesse dia, Robert Koch dava a conhecer ao mundo que tinha identificado o microorganismo responsável pela doença- *Mycobacterium tuberculosis* que passou para a posteridade a ser designado pelo seu nome, o bacilo de Koch (BK).

Antes de receber o prêmio Nobel da medicina, em 1905, Koch demonstrou também a importância da via inalatória no contágio da doença e descobriu a tuberculina, que pensou na altura ser um princípio terapêutico, mas que mais tarde viria a revelar-se um meio de diagnóstico. Em 1882, Paul Ehrlich demonstrou que a parede do BK era resistente à mistura ácido-álcool e desenvolveu um novo método de coloração específico para esta bactéria, mais tarde aperfeiçoado por Ziehl e Neelsen <sup>2</sup>. Em 1895, Konrad Roentgen descobriu os raios X, técnica que ainda hoje mantém um lugar de destaque no diagnóstico de múltiplas doenças, incluindo a TB <sup>2</sup>. Os trabalhos sobre micobactérias foram progredindo e, em 1921, Albert Calmette, em colaboração com o veterinário Camile Guérin, desenvolveram um bacilo bovino de virulência atenuada a que chamaram de BCG (abreviatura de Bacilo de Calmette e Guérin). A atenuação da virulência desta estirpe *Mycobacterium bovis*, obtida através de passagens sucessivas em meios de cultura específicos, possibilitou a produção de uma estirpe vacinal capaz de desenvolver imunidade contra algumas formas graves de TB, sendo ainda hoje a única vacina disponível utilizada <sup>2</sup>. Todos os recém-nascidos tomam esta vacina, a qual foi implementada logo no primeiro plano de vacinação feito em Portugal entre 1965 e 1966. Apesar das diferentes abordagens terapêuticas, a doença permanece incurável até 1944, altura em que Waksman descobriu a estreptomicina (SM), o primeiro agente anti-bacilar a mostrar efectividade. Nos vinte anos seguintes assistiu-se à descoberta de novos agentes antimicobacterianos como a isoniazida, a pirazinamida, o etambutol e a rifampicina<sup>3</sup>. A associação destes anti-bacilares permitiu a cura da grande maioria dos casos de TB. O controlo da doença foi positivo até aos anos 80 <sup>4,5</sup> altura em que surgiu a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), que levou a um aumento da incidência da TB em todo o mundo, em particular nos países em vias de desenvolvimento.

Foi também na década de 80 do século passado que surgiram os primeiros casos de resistência e resistência múltipla aos anti-bacilares.

De facto, a resistência aos anti-bacilares e, em particular a TB multirresistente (TB-MR), tem constituído um verdadeiro desafio aos esforços dos programas de controlo da TB<sup>6</sup> e, em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a doença como uma emergência a nível mundial<sup>7,8</sup>. Mais recentemente, a introdução de novas tecnologias de diagnóstico rápido surgiu como uma ferramenta essencial para a identificação dos casos de TB e TB-MR. Os métodos clássicos de confirmação laboratorial- exame directo e cultura- são morosos, o que condiciona o início precoce do tratamento e a rápida implementação de medidas de controlo. A necessidade de resposta laboratorial mais rápida conduziu ao desenvolvimento de tecnologias moleculares, baseadas na amplificação de ácidos nucleicos e detecção de genes de resistência, que permitem fazer a identificação do complexo *M. tuberculosis* e/ou das principais resistências a anti-bacilares de forma célere, directamente a partir de amostras clínicas. A detecção precoce constitui um dos aspectos fundamentais para o controlo da TB-MR, na medida em que mais rapidamente corta a cadeia de transmissão e se previne a expansão do espectro de multirresistência. Em Portugal esta orientação foi imposta pela Direcção Geral da Saúde (DGS) em 2008 e prevê que os testes rápidos para a detecção de multirresistência devem ser aplicados sempre que se suspeite de TB-MR.

# Materiais e métodos

Para elaborar este artigo de revisão, foi feita uma pesquisa na qual foram utilizados repositórios *online* de referência de artigos ligados à área da saúde, dos quais se destacam PubMed, Organização Mundial de Saúde (OMS) e Direcção Geral de Saúde (DGS). Foram seleccionados artigos científicos e artigos de revisão de Revistas e Jornais nas áreas de Pneumologia, Doenças Infecciosas e Geriatria publicados entre o ano de 1990 e o ano de 2014 que pela sua relevância foram incluídos neste trabalho, publicados na língua Inglesa, espanhola ou Portuguesa.

De modo a direccionar a pesquisa, as palavras-chave usadas em combinação foram as seguintes: “Tuberculose”, “idosos”, “bacilo de Koch”, “granuloma tuberculoso”, “necrose caseosa”, “cavitação”, “resistência”, “mortalidade”, “morbilidade”, “diagnóstico”, “teste tuberculínico”, “IGRA”, “tratamento” e “intervenção multidisciplinar”.

Dos resultados desta pesquisa, todos os artigos pertinentes e relevantes foram seleccionados e organizados por temas.

# Resultados

## Epidemiologia

### A TB no mundo

Com uma incidência global crescente ao longo dos últimos anos, a TB continua a ser uma realidade em todo mundo (Figura 1).

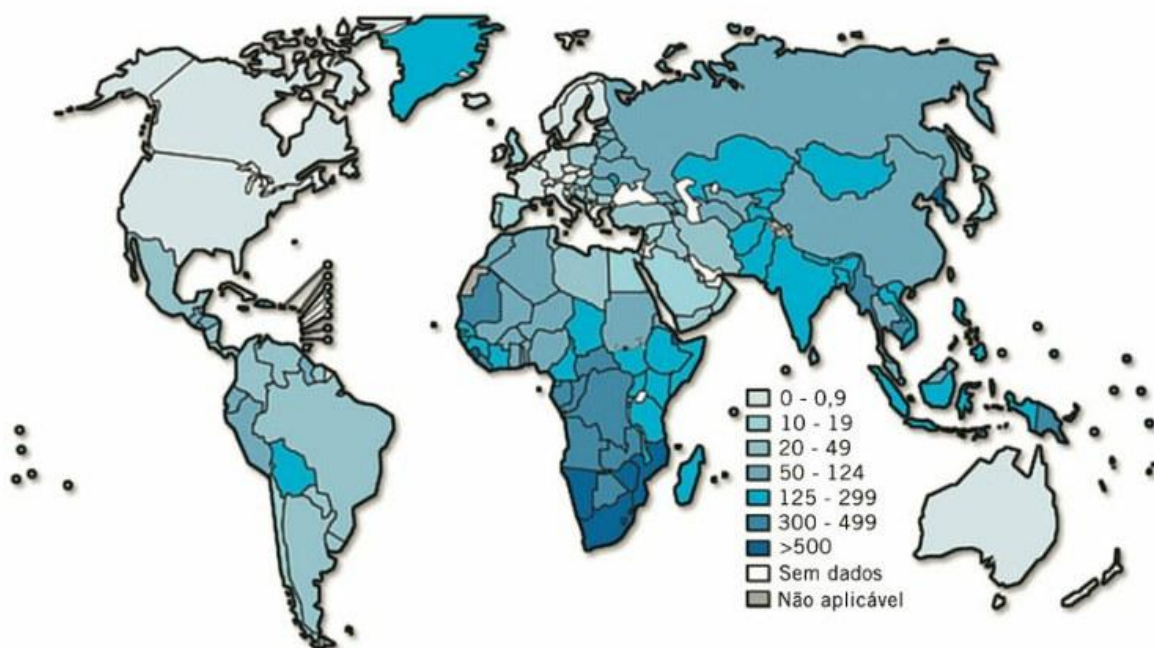


Figura 1 – Índice de novos casos de TB, por 100 mil habitantes, no mundo em 2012. (Imagem: Global Tuberculosis Report/2013/ OMS) <sup>1</sup>

Cerca de 2 bilhões de pessoas estão infectadas por *M. tuberculosis*, 16 milhões são doentes, aproximadamente 9 milhões de casos novos são identificados em cada ano e cerca de 1,7

milhões de mortes em cada ano faz da TB a principal causa de morte por doença infecciosa curável<sup>9</sup>. O ressurgimento da TB no mundo aconteceu essencialmente na última década do século passado, a doença reemergiu em todo o mundo devido, em grande parte, mas não exclusivamente, ao impacto da pandemia da infecção VIH/SIDA<sup>10</sup>.

## Situação Epidemiológica da TB em Portugal

### Problemas emergentes

#### Resistências aos fármacos anti-bacilares

O aparecimento de estirpes de TB-MR, definida como a resistência simultânea a pelo menos à INH e à RIF- representa a maior dificuldade para os programas de controlo, na medida em que o tratamento destes casos é mais complexo, mais caro e, muito frequentemente, menos bem-sucedido. Mais recentemente, foram identificadas novas estirpes de TB-MR que mutaram para formas ainda mais agressivas-TB-XDR<sup>11-12</sup>. Estas estirpes, para além de multirresistentes ainda são resistentes a um dos anti-bacilares injectáveis de 2ª linha e a uma fluoroquinolona. A TB-MR e a TB-XDR são formas de TB potencialmente intratáveis. Dos 1389 casos com confirmação cultural, 1037 (74,7%) apresentavam resultados de teste de susceptibilidade aos anti-bacilares de 1ª linha. Ocorreu resistência à isoniazida em 7% dos casos de TB com teste de susceptibilidade conhecido (Tabela 1).

Fármaco	Isoniazida	Rifampicina	Etambutol	Estreptomicina	Isoniazida+Rifampicina
Resistência	73 (7%)	17 (1,6%)	19 (1,8%)	100 (9,6%)	17 (1,6%)

Fonte: SVIG-TB (2014)

Tabela 1 – Proporção de resistência aos anti-bacilares de 1ª linha, entre os que têm cultura positiva e TSA conhecido, 2013 (SVIG-TB).

Em Portugal, o número de novos casos de TB-MR tem vindo a diminuir (Figura 2).

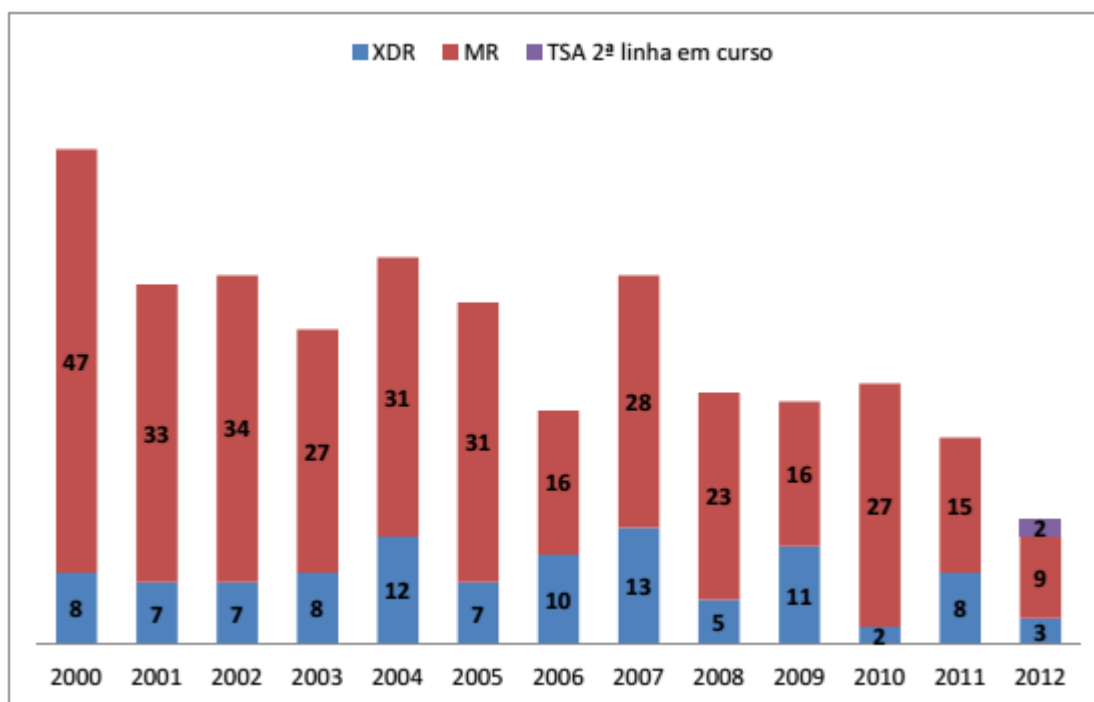


Figura 2 – Número de casos incidentes de TB-MR por ano, de 2000-12, compreendendo a multirresistência limitada às drogas de 1ª linha (barras encarnadas) e a XDR (barras azuis) a soma das duas é o total de casos de TB-MR.

Em Dezembro de 2012, a incidência de TB-MR era de 14 casos, 20% dos quais com critérios de TB-XDR, representando 0,56% dos casos de TB em 2012, traduzindo uma diminuição significativa relativamente aos anos anteriores. É uma proporção inferior à média na União Europeia (UE) e encontra-se praticamente circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa (cerca de 65% são residentes na área de Lisboa e Vale do Tejo). Apesar do nível da multirresistência não ser elevado, a TB-MR está a revelar-se com carácter endémico (presença constante nas áreas metropolitanas de Lisboa e Porto, sem estar restringida a nenhum factor de risco, ocorrendo em adultos e crianças. Em muitos casos, sem se encontrar ligação epidemiológica a outros casos. Em mais de 70% não está relacionada com tratamentos anteriores.



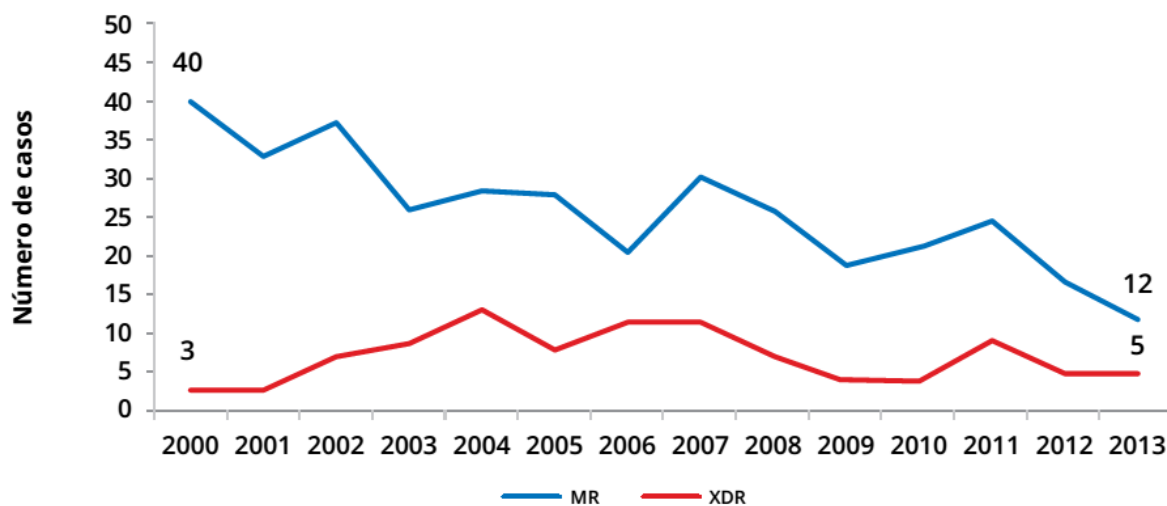
As possíveis explicações para que a TB se concentre nestes grupos populacionais que vivem nos 2 maiores centros urbanos tem a ver com as características dos mesmos, tais como, utilizadores de drogas, migrantes, sem abrigo, alcoólicos, terem um diagnóstico mais tardio, haver a manutenção da cadeia de transmissão e má adesão ao tratamento com os anti-bacilares.

Já em 2013 ocorreram 17 casos de resistência, representando 1,6% dos casos testados e 0,7% do total de casos de TB notificados. De entre os 17 casos resistentes, 5 casos eram extremamente resistentes (resistência à isoniazida, rifampicina, uma quinolona e a um injectável de 2ª linha) (Figura 3), representando 29% do total de casos multirresistentes (Tabela 2).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
MR	40	33	37	26	28	28	20	30	26	19	21	24	17	12
XDR	3	3	7	9	13	8	11	11	7	4	4	9	5	5

Fonte: SVIG-TB (2014)

Tabela 2 – Número de casos com TB (MR) e TB extremamente resistente (XDR), 2013 (SVIG-TB).



Fonte: SVIG-TB (2014)

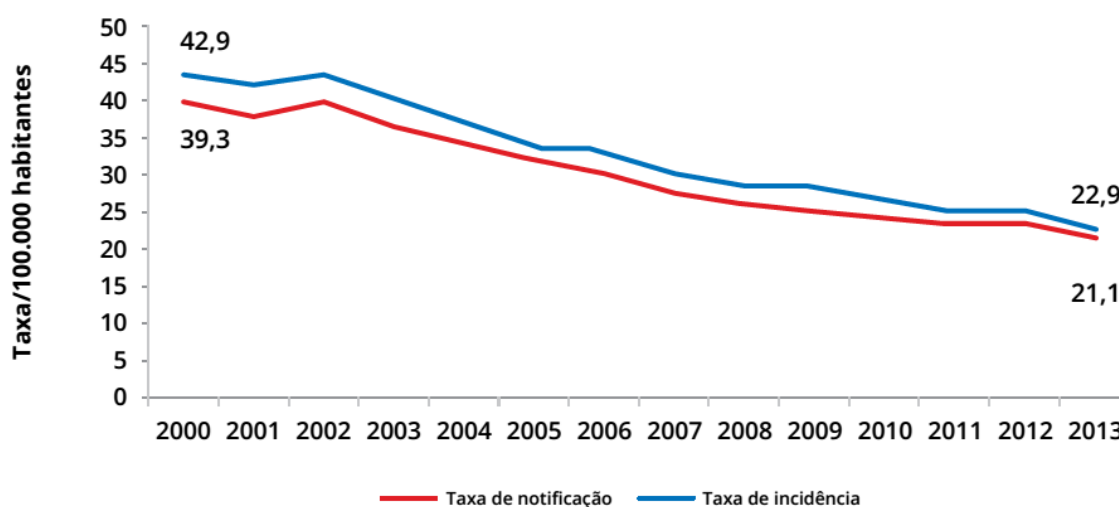
Figura 3 – Distribuição da TB multirresistente (MR) e extremamente resistente (XDR), 2000-2013 (SVIG-TB).<sup>3</sup>

Tendo em conta que só o conhecimento dos resultados do TSA das estirpes de *M. tuberculosis* permite adequar os esquemas terapêuticos, prevenindo assim a ocorrência de resistências e melhorando os resultados do tratamento, deve ser feito TSA de 1ª linha a todas as estirpes de *M. tuberculosis* com isolamento em cultura, importa actuar urgentemente no sentido de aumentar o diagnóstico laboratorial da TB. O sucesso terapêutico dos casos de TB multirresistente é analisado ao fim de 2 anos, uma vez que o curso terapêutico é significativamente mais demorado do que as formas suscetíveis da doença. Assim, conseguimos agora analisar o sucesso terapêutico da coorte de doentes multirresistentes diagnosticados em 2011. Em 2011, 24 dos 35 casos de TB multirresistente notificada (68,6%) completou com sucesso o tratamento.

Neste sentido, entendeu-se o relançamento do Sistema de Vigilância de base laboratorial da TB (VigLab-TB), que contribuirá para reforçar o Programa Nacional de Luta Contra a TB (PNT) e otimizar as políticas de saúde. Com a genotipagem das estirpes, O VigLab-TB permitirá dar a conhecer os *clusters* endémicos e não endémicos presentes na população portuguesa e, conseqüentemente, o entendimento das cadeias de transmissão da doença. A vigilância molecular efectuada de forma sistemática possibilita a identificação em tempo real da existência de surtos, o que permitirá accionar atempadamente as medidas de controlo adequadas.

Em 2013 foram notificados 2393 casos de TB, dos quais 2195 eram casos novos, correspondendo a uma taxa de notificação de 22,9/100.000 habitantes e a uma taxa de incidência de 21,1/100.000 habitantes (população residente em 2013 de 10427301, de acordo com os dados do INE).

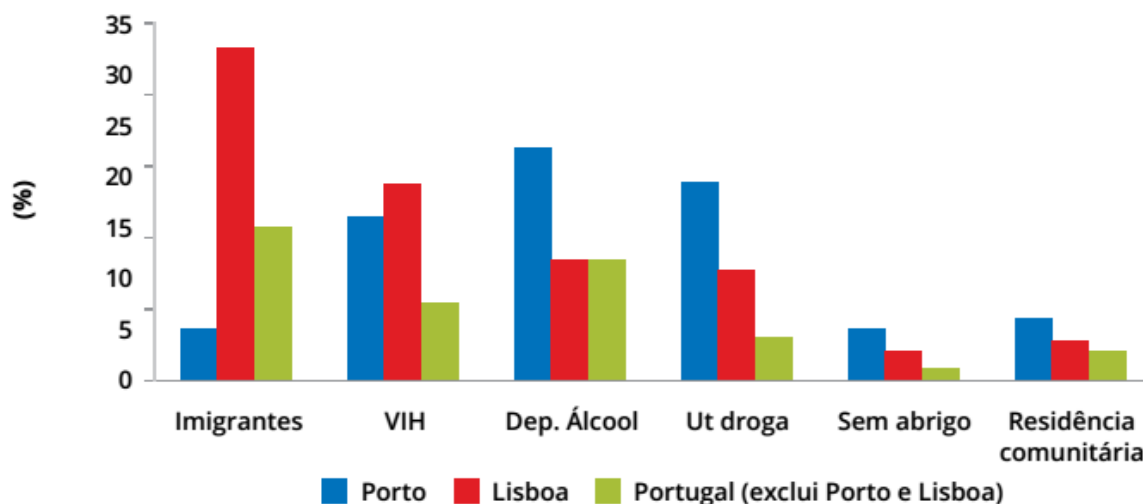
Em 2012 tinham sido notificados (dados definitivos) 2605 casos, dos quais 2405 eram casos novos, representando uma taxa de notificação de 24,7/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 22,9/100.000 habitantes. Foi observada assim uma redução de cerca de 7% da taxa de notificação e de incidência entre 2013 e 2012, apesar da redução da população residente (Figura 4).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 4 – Evolução da taxa de notificação e de incidência da TB em Portugal, 2000-2013 (SVIG-TB).<sup>4</sup>

Ao longo dos últimos anos tem vindo a assistir-se ao desaparecimento das regiões de alta incidência ( $\geq 50$  casos/100 000 habitantes). Porto e Lisboa são as cidades com maior incidência de TB do país. Em 2013, ocorreram 257 casos de TB na cidade de Lisboa (taxa de incidência de 49,4/100.000 habitantes) e 119 casos na cidade do Porto (taxa de incidência de 52,9/100.000 habitantes). Analisando os factores de risco tradicionalmente associados a TB, verificamos que são distintos entre as duas cidades (Figura 5).



Fonte: SVIG-TB (2014)

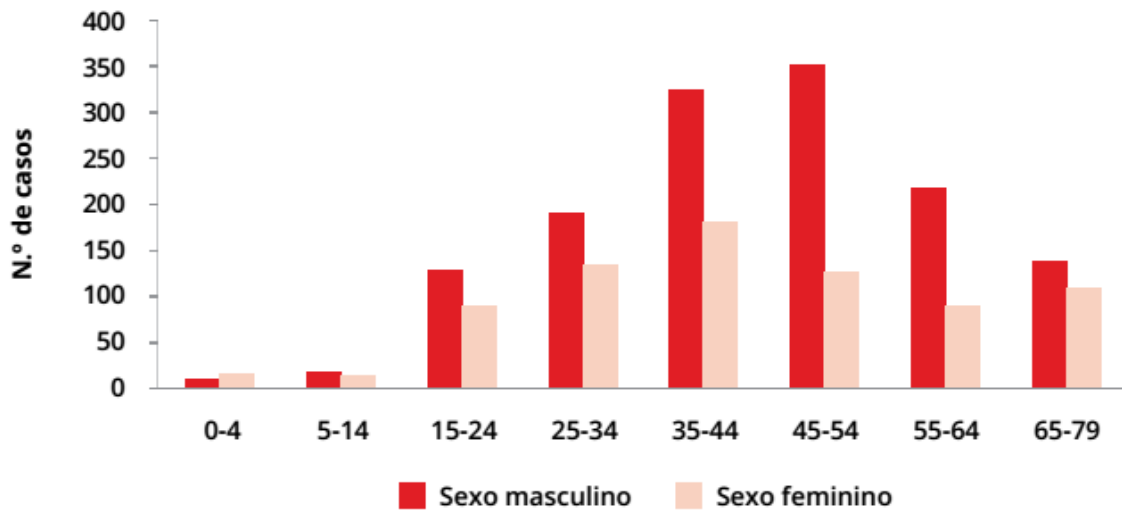
Figura 5 – Factores de risco mais frequentes no Porto/Lisboa/no restante país, 2013 (SVIG-TB).<sup>5</sup>

Contudo, esta taxa de incidência em Portugal é superior à média da incidência reportada na EU/EEA que é de 14/100 000 habitantes. Apesar de se continuar a assistir a uma diminuição constante da taxa de incidência, Portugal continua a ser um país de incidência intermédia- o único da Europa Ocidental.

## Características Demográficas dos Casos

### Sexo e idade

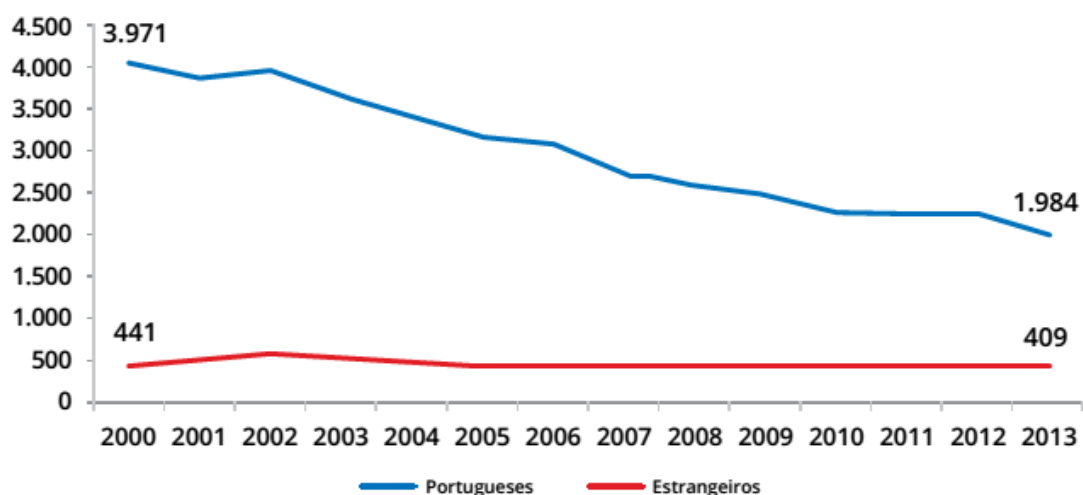
A distribuição por sexo mostra que 64% dos casos de TB são do sexo masculino (Figura 6). A idade média dos doentes é de 48 anos, sendo o grupo etário dos 35 aos 44 anos o mais representado (21% dos doentes) (Figura 6).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 6 – Casos de TB notificados, distribuição por grupo etário e sexo, 2013 (SVIG-TB).<sup>6</sup>

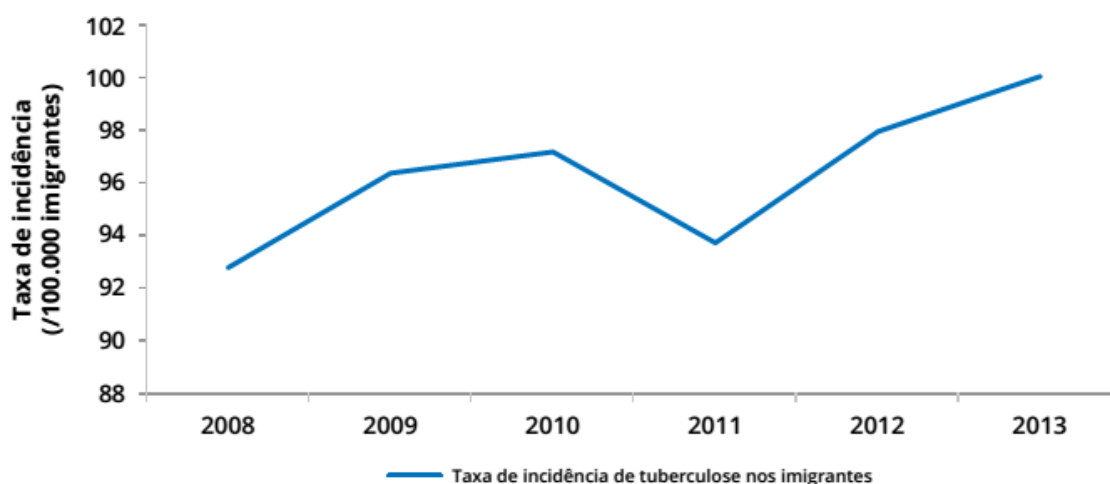
Na análise por país de nascimento, verificamos que apesar do número total de casos de TB em pessoas nascidas fora de Portugal não ter aumentado nos últimos anos, a sua frequência relativa tem aumentado, fruto da diminuição do número de casos entre a população nativa. Em 2013, 17% dos casos de TB ocorreu em doentes nascidos fora do país (Figura 7). Na sua grande maioria (82,7% dos casos) ocorreram após a permanência em Portugal por um período superior a 2 anos.



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 7 – Distribuição dos casos de TB notificados, por país de origem, 2000- 2013 (SVIG-TB).<sup>7</sup>

Com o objetivo de estimar o risco relativo das comunidades estrangeiras, e utilizando-se os dados oficiais do Serviços de Estrangeiros e Fronteiras relativos à população estrangeira com títulos de residência ou com prorrogação de vistos de longa duração estimou-se a taxa de incidência de TB na população estrangeira em 2013 - 100,2/100.000 habitantes (4,7 vezes superior à incidência nacional), com um registo de aumento progressivo nos últimos anos (Figura 8).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 8 – Evolução da taxa de incidência de TB em imigrantes (/100.000), 2008 – 2013 (SVIG-TB).<sup>8</sup>

# Caracterização Clínica e Bacteriológica dos Casos

## Manifestação Clínica da Doença

A principal localização da TB foi pulmonar (70,5%). Dos 1686 doentes com atingimento pulmonar da doença, 168 (10%) tiveram também atingimento extrapulmonar. As formas extrapulmonares mais frequentes foram a pleural e linfática extratorácica (Tabela 3).

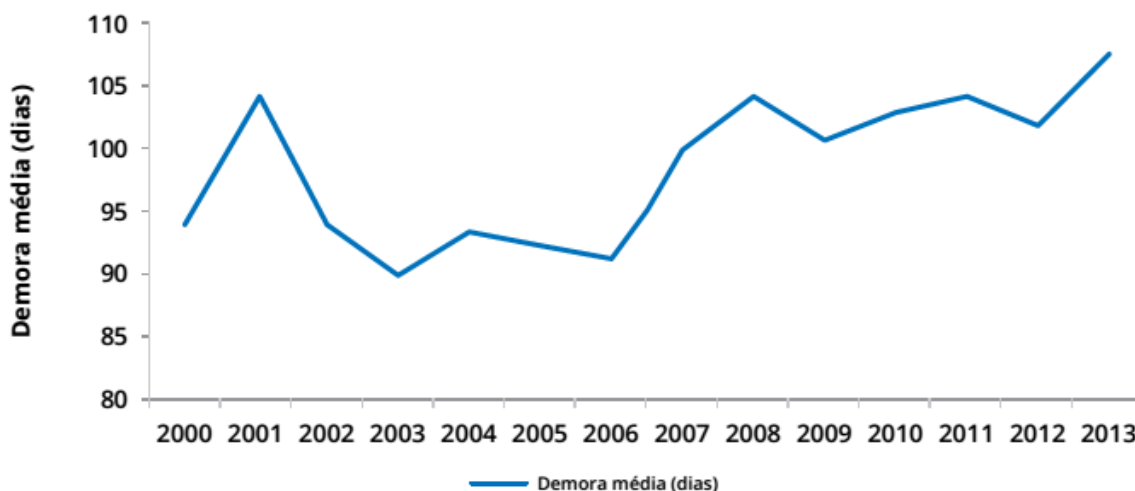
	Genito-urinária	Linfática extratorácica	Pleural	Disseminada	SNC
<b>N.º absoluto</b>	43	169	178	31	13
<b>Proporção (%)</b>	6,10%	23,90%	25,20%	4,90%	1,90%

**Fonte:** SVIG-TB (2014)

Tabela 3 – Proporção das apresentações de TB exclusivamente extra-pulmonares, 2013 (SVIG-TB).

## Confirmação Laboratorial

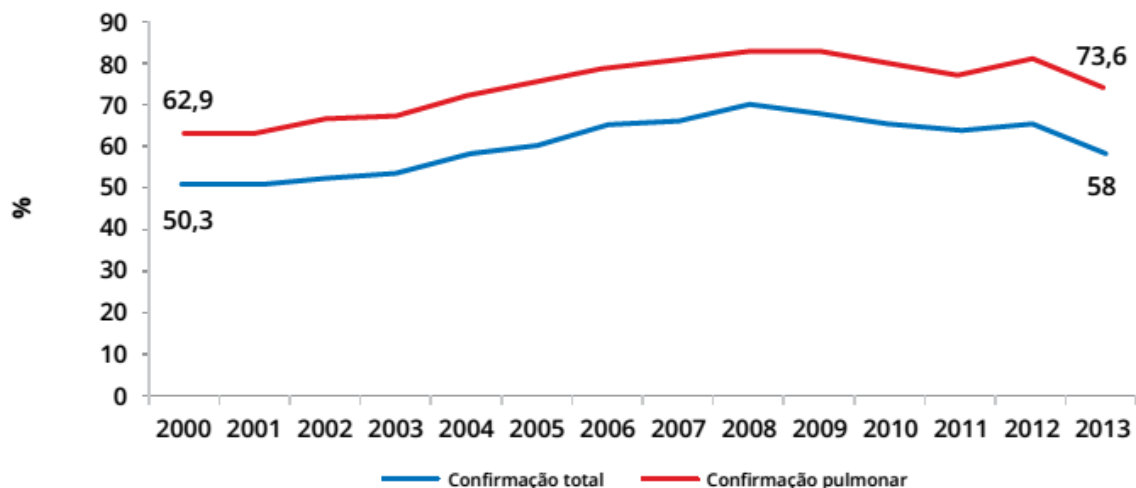
A demora média entre o início de sintomas e o diagnóstico de TB tem vindo a aumentar ao longo do tempo, apesar dos métodos diagnósticos serem cada vez mais rápidos (Figura 9), o que pode traduzir maior tempo entre o início de sintomas e a procura de cuidados de saúde por parte do doente, assim como uma menor suspeição de TB por parte do clínico que atende o doente, especialmente no que respeita aos doentes idosos (com 65 anos de idade ou mais) com TB.



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 9 – Demora média entre o início de sintomas e o diagnóstico, 2000-2013 (SVIG-TB).<sup>9</sup>

Apenas 1389 casos de TB (58%) foram confirmados por estudo cultural (Figura 10) o que significa que uma importante proporção de casos iniciou tratamento com base em critérios clínico-radiológicos. A proporção de confirmação foi maior quando se analisaram apenas os casos de TB pulmonar - 73,6% dos casos foram confirmados. A confirmação dos casos de TB tem vindo a diminuir nos últimos anos.



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 10 – Confirmação dos casos de TB (total e pulmonar), 2000-2013 (SVIG-TB).<sup>10</sup>

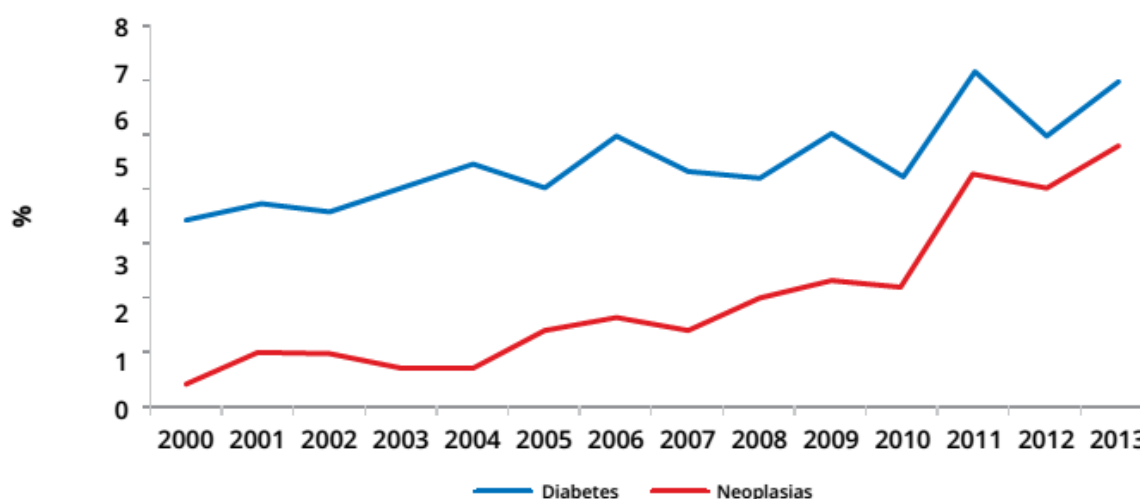


Analisou-se o sucesso terapêutico dos casos com TB confirmada e tratamento terminado. Dos 1114 casos com TB confirmada e tratamento terminado, 931 completaram o tratamento com sucesso (taxa de sucesso: 83,6%), 32 interromperam o tratamento (2,9%) e 113 faleceram no decorrer do tratamento para TB (10,1%).

## Outros Factores de Risco

### Comorbilidades

Cerca de 38% dos doentes com TB tinham comorbilidades reconhecidas como de risco para TB, sendo a mais significativa a infeção por vírus de imunodeficiência humana (14,5%). A diabetes (6,8%), a neoplasia de qualquer órgão (5,5%) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (4,4%) foram as outras comorbilidades mais frequentes nos doentes diagnosticados com TB em 2013. A proporção de doentes com TB e doença oncológica ou com diabetes tem aumentado nos últimos anos (Figura 11), o mesmo sucedendo, aliás, em relação à patologia inflamatória articular. Estas comorbilidades estão, particularmente, associadas ao doente idoso.

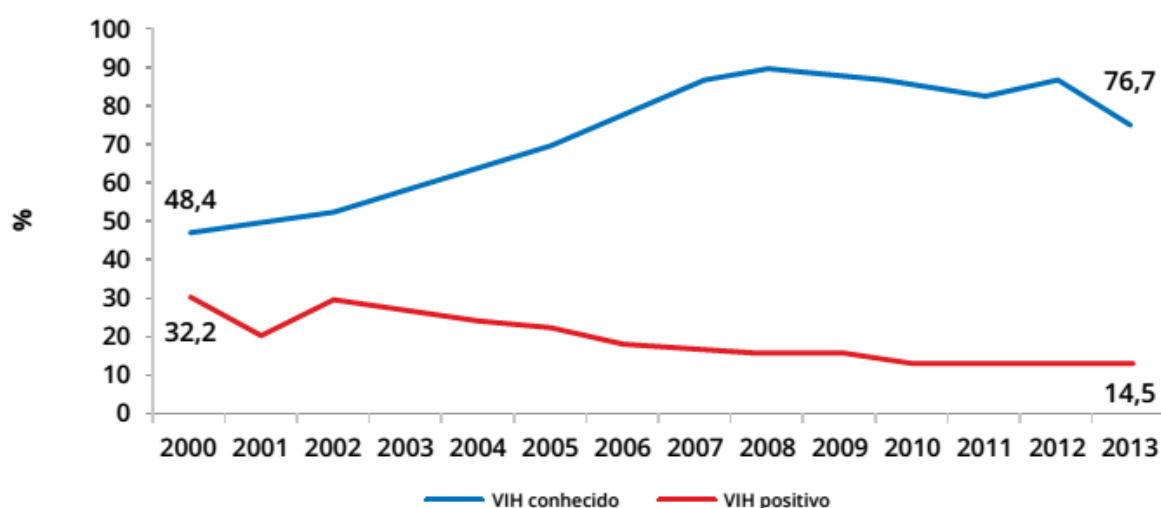


Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 11 – Evolução da proporção de diabetes e doença neoplásica em doentes com TB, 2000-2013. <sup>11</sup>

## Infecção por Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH)

A infecção por VIH é um factor de risco conhecido para a TB activa. Preconiza-se que todo o doente com TB seja testado para o VIH. Em 2012 há uma tendência para diminuir a cobertura do teste VIH nestes doentes. A prevalência de infecção VIH entre os doentes com TB tem sido das mais altas da EU, tendo contudo vindo a registar-se uma diminuição constante ao longo dos anos. O estado relativamente à infecção por VIH não é ainda conhecido na totalidade dos doentes com TB. Em 2013, era conhecido em 76,67% dos doentes com TB (Figura 12). Nos últimos anos tem-se notado uma redução na avaliação do estado serológico relativamente à infecção por VIH nos doentes com TB.



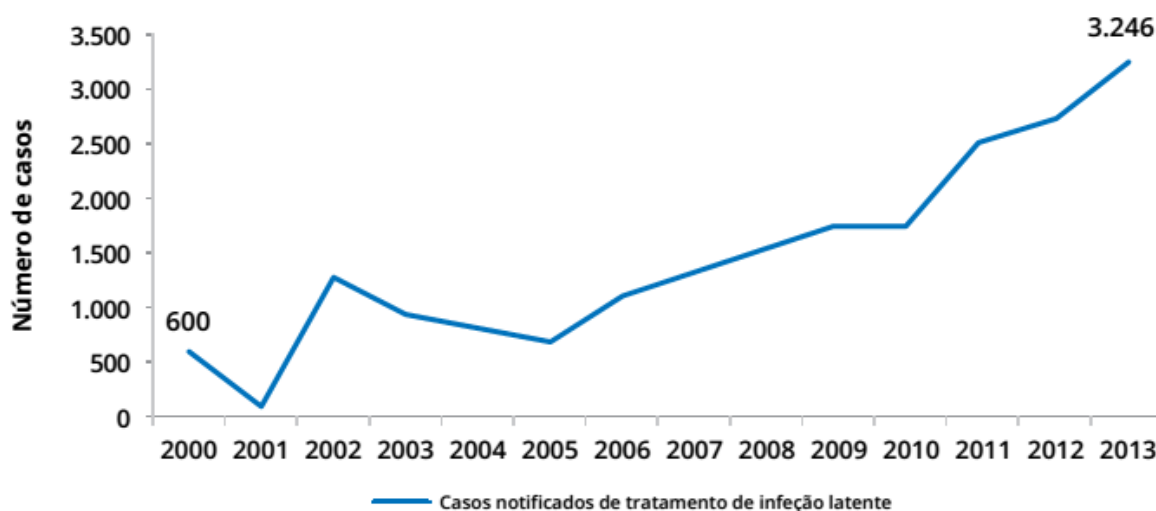
Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 12 – Evolução da proporção do estado VIH em doentes com TB, 2000-2013 (SVIG-TB).<sup>12</sup>

## Infecção Latente por *M. tuberculosis*

O rastreio de infecção latente, entre os grupos de maior risco de exposição, e o respetivo tratamento enquadra-se numa perspetiva de eliminação da TB. O nosso sistema de notificação não permite identificar o número de pessoas rastreadas para TB, nem quantas testaram positivas. Conseguimos, porém, analisar o número de pessoas que iniciaram tratamento de

infecção latente e é evidente, ao longo dos anos, o aumento do número de pessoas que fazem tratamento preventivo para a TB (Figura 13).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 13 – Distribuição do número de casos notificados de tratamento de infecção latente, 2000 – 2013 (SVIG-TB).<sup>13</sup>

Num contexto de fragilidade social e cujas características demográficas da população portuguesa revelam que se agravou o envelhecimento da mesma na última década, de acordo com os Censos 2011, Portugal tem aproximadamente 20% da população com 65 anos de idade ou mais. O PNT sugere que pode surgir algum retrocesso em relação aos resultados obtidos em anos anteriores, sendo de máxima importância acentuar o papel da estrutura organizativa da luta contra a TB, proporcionar aos doentes todas as condições favorecedoras do sucesso e reforçar o papel que os diferentes sectores da sociedade podem desempenhar no controlo da TB na comunidade.

*O grande objectivo, “Horizonte 2015”, é tornar Portugal um país de baixa incidência de TB (menor a 20 casos/100 000 habitantes).*

As perspectivas e metas 2012-2016 são Portugal ser um país de baixa incidência de TB, uma taxa de sucesso terapêutico superior a 85%, uma taxa de confirmação laboratorial igual ou superior a 80%, uma taxa de cobertura do teste VIH igual ou superior a 85% e uma incidência da TB-MR inferior a 1%.

A TB é uma doença cuja forma de apresentação mais frequente é a pulmonar. O atingimento de outros órgãos e sistemas ocorre, no entanto, em cerca de 33% dos casos. Se não for tratada atempadamente, a TB pode ter uma taxa de mortalidade que varia entre 50 a 65% em 5 anos<sup>13</sup>.

## **Etiologia da TB**

A TB é uma doença infecciosa provocada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis*. O género *Mycobacterium* é o único da família *Mycobacteriaceae*, o qual compreende mais de 100 espécies e está relacionado a outros gêneros que possuem ácidos micólicos na sua parede celular, tais como: *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordoniae* e *Tsukamurella*. Algumas características do *M. tuberculosis* explicam aspectos da história natural da TB, como por exemplo, ser um parasita intracelular facultativo e por isso capaz de sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias e ser resistente à acção de agentes químicos mas sensível à acção de agentes físicos como o calor e a radiação ultra-violeta (UV). A *M. tuberculosis* tem um tempo de geração longo entre 14 a 20 horas, podendo entrar em estado de dormência, no qual sobrevivem sem se dividir (reservatório para reativação da doença). São bacilos imóveis, não esporulados, não capsulados, aeróbios estritos e sua faixa de temperatura óptima de crescimento é entre os 35-37°C. Uma característica importante é o agrupamento dos bacilos formando ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas<sup>14</sup>. A observação de cordas ao exame microscópico (baciloscopia) é uma indicação de que se trata de bactéria do Complexo *M. tuberculosis*.

A morfologia das colónias tem aspecto seco, rugoso, sem produção de pigmento, apresentando-se com coloração creme no crescimento em meio Lowenstein-Jensen (Figura14).



Figura 14 – Colónias de *Mycobacterium tuberculosis* com coloração creme no crescimento em meio Lowenstein-Jensen. <sup>14</sup>

A álcool-ácido resistência (propriedade utilizada na coloração de Ziehl – Nielsen com fucsina fenicada a quente) é uma característica decorrente da composição da sua parede celular, constituída principalmente por ácidos micólicos, formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação e à descoloração por álcool-ácido. O *M. tuberculosis* dificilmente pode ser corado pelo método de Gram, mas é considerado como Gram-positivo pelas características de sua parede celular. O conteúdo lipídico (ácidos micólicos, ceras e fosfatídeos) em sua parede celular também é responsável por efeitos biológicos como a formação do granuloma (ácidos micólicos) e indução de necrose caseosa (fosfolipídios).

O genoma de *M. tuberculosis* é rico em elementos de inserção, sequências repetidas e famílias conservadas de multigenes<sup>15</sup>.

Actualmente é possível estabelecer a função de 2058 proteínas, o que corresponde a 52% do proteoma. Cerca de 400 proteínas não mostram similaridades àquelas presentes em outros organismos e, desse modo, podem ser específicas do *M. tuberculosis*. Aproximadamente 170 genes codificam famílias de proteínas envolvidas na variação antigénica, enquanto cerca de 200 codificam enzimas para o metabolismo de ácidos gordos <sup>16</sup>. Essa capacidade codificadora direccionada à produção de enzimas envolvidas no metabolismo dos ácidos gordos parece reflectir a dependência da micobactéria na degradação de lípidos do hospedeiro, o que, em última análise, tem o objectivo de obter nutrientes e precursores de constituintes da sua parede. Doentes bacilíferos, isto é, com baciloscopia positiva eliminam cerca de 5000 bacilos por ml de secreções sendo portanto as maiores fontes de infecção. Indivíduos com baciloscopia negativa e cultura positiva também são fontes de infecção. A susceptibilidade ao contágio depende da intensidade do contacto com o doente (proximidade, continuidade e ambiente favorável). A dispersão por aerossóis desempenha papel importante já que somente os núcleos secos das gotículas (núcleos de Wells) com diâmetros de até 5µm e com 1 a 2 bacilos em suspensão podem atingir bronquíolos e alvéolos e iniciar a multiplicação. A virulência da estirpe infectante e o tamanho da dose inalada têm grande importância no estabelecimento da TB. Contudo, os mecanismos de defesa do hospedeiro são mais ou menos efetivos no controle da infecção por predisposição genética do hospedeiro ou por influência de fenómenos induzidos pela própria bactéria que funcionariam como mecanismo de escape, como por exemplo o fator corda que inibe a migração de leucócitos, provoca a formação de granulomas crónicos e pode actuar como adjuvante imunológico.

A ativação dos macrófagos permite a apresentação de antígenos e estabelece o início da activação da resposta imune específica, que pode ser mediada por células (sendo esta a mais importante e protectora no caso da TB) e por anticorpos (não protectora).

A *M. tuberculosis* usa mecanismos de fuga como a capacidade de sobreviver no interior de macrófagos no compartimento endossomal ou no citoplasma, mesmo quando parte dos macrófagos são activados pelos próprios bacilos<sup>14</sup>.

## **Patogenia e Imunologia da TB**

Uma parte dos bacilos inalados consegue ultrapassar os mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório e atinge os alvéolos. Contudo, para se instalar no organismo humano, o *M. tuberculosis* necessita ligar-se a uma grande variedade de receptores celulares. É essa interação bacilo-receptor que dá início à infecção tuberculosa. Nos pulmões, os macrófagos aí residentes são das primeiras células a interagir com o bacilo. Ao chegarem aos alvéolos, os bacilos apresentam inicialmente crescimento livre, multiplicam-se e são fagocitados pelos macrófagos alveolares<sup>17</sup>. Nessa fase de simbiose entre o bacilo e o hospedeiro, embora a fagocitose ocorra sem maiores problemas, a destruição dos bacilos é parcial e um contingente deles permanece vivo e se multiplica dentro dos fagossomas dos macrófagos. Os macrófagos alveolares, incapazes de conter a infecção, acabam produzindo citocinas que estimulam a migração de células sanguíneas para auxiliá-los. As primeiras células que chegam, os polimorfonucleados (PMN), acumulam-se e formam reação inflamatória inespecífica. Em seguida, favorecidos pelo edema e vasculite, chegam os monócitos<sup>18</sup>.

Tanto os PMN, como os monócitos são capazes de fagocitar os bacilos<sup>18</sup>; porém, nesta etapa, tal como os macrófagos, eles são incapazes de destruí-los totalmente. Logo, após a fagocitose, dentro do citoplasma do macrófago, ocorre a fusão do fagossoma (onde está presente o bacilo) com o lisossoma (cheio de substâncias lesivas), gerando o fagolisossoma.

Dentro dele, o ambiente é extremamente hostil ao *M. tuberculosis*, que sofre a acção do pH ácido, de peptídeos tóxicos, de espécies intermediárias reactivas de oxigénio e nitrogénio e de enzimas lisossómicas. Entretanto, no fagolisossoma, o bacilo utiliza algumas estratégias para sobreviver, incluindo a inativação de enzimas lisossómicas. Apesar da resposta inflamatória inicial ser ineficiente para deter completamente o *M. tuberculosis*, ela gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavoráveis para o bacilo. Dentro daquelas que potencializam as defesas do hospedeiro, incluem-se o factor de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que induz necrose de caseificação, e o interferão-gama (IFN- $\gamma$ ), que torna os macrófagos mais letais para o bacilo. Por outro lado, há citocinas que levam à formação do factor beta transformador de crescimento (TGF- $\beta$ ), que inibe a proliferação de linfócitos T e regula negativamente o IFN- $\gamma$ , assim como o TNF- $\alpha$  e a interleucina-10 (IL-10), que inibem a activação macrofágica, reduzindo as defesas contra a bactéria<sup>19</sup>. Além da produção de citocinas, os macrófagos ativados e infectados por *M. tuberculosis* processam e apresentam antígenos, estabelecendo o início da ativação da resposta imunespecífica, que pode ser mediada por anticorpos ou por células. Sendo as últimas a forma mais importante e efectiva na defesa do hospedeiro, nomeadamente os linfócitos T. Na TB, cabe ao macrófago alveolar assumir o papel de célula apresentadora, descodificando os componentes antigénicos do bacilo e apresentando-os ao sistema imunológico<sup>18</sup>. A resposta celular é de grande importância, uma vez que linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> são estimulados e participam activamente da defesa imunológica contra o *M. tuberculosis*. É na imunidade celular, com proliferação e diferenciação de linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> (mediadores), e na interacção por meio de citocinas com os macrófagos (efectores), que o organismo estabelece e organiza as suas defesas contra o bacilo.



Acredita-se que os linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> sejam os mais importantes na defesa imune contra o bacilo tuberculoso, secretando citocinas lesivas ao *M. tuberculosis* e induzindo a produção de óxido nítrico pelo macrófago<sup>20</sup>. Os linfócitos T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> também atuam nos mecanismos efectores celulares que intervêm na resposta imune; o principal papel atribuído a esta população é a lise de células infectadas nas lesões que ainda contêm algumas bactérias e a esterilização dos granulomas. Tanto os linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> apresentam dicotomia quanto à produção de citocinas. Entretanto, por factores ainda não bem esclarecidos, eles produzem dois tipos de resposta celular inflamatória: uma mediada por linfócitos Th<sub>1</sub> e outra, por Th<sub>2</sub>. A resposta Th<sub>1</sub>, dita como inibitória, é benéfica, pois potencializa as defesas do hospedeiro. Sabe-se também que para um linfócito CD4 se diferenciar em Th<sub>1</sub>, necessita de interleucina 12 (IL-12) e para se diferenciar em Th<sub>2</sub>, de interleucina 4 (IL-4). Na resposta Th<sub>1</sub>, são secretadas as interleucinas 2 e 3 e o IFN- $\gamma$ , que ativam células inflamatórias e fagocíticas capazes de inibir o crescimento bacteriano. Essas substâncias ampliam a atividade fagocitária do macrófago, estimulam a produção de peróxidos nos lisossomas e favorecem a fusão ao fagossoma. Cada vez mais, dá-se o atributo de “peça-chave” ao IFN- $\gamma$  no controle da infecção micobacteriana. Já a resposta Th<sub>2</sub>, dita como aceleradora, envolve a participação das interleucinas 4, 5, 6 e 10 e é mais inadequada. Essas citocinas promovem a coalescência de granulomas, a fagocitose inespecífica e a liberação de enzimas lisossômicas, entre elas o TNF- $\alpha$ , provocando destruição tecidual. A IL-10 atua como potente inibidor da atividade celular inflamatória, inibindo a produção de óxido nítrico e de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, acredita-se que, na reação do tipo 1, a doença tende a se localizar e se limitar, enquanto na do tipo 2, ela se amplia e se dissemina. Embora muitas proposições sejam apresentadas para explicar a fisiopatologia da doença, ainda permanecem em aberto certas questões relativas à imunidade da TB humana.

O facto mais intrigante corroborador desta premissa é que somente 10% das pessoas que se infectam pelo *M. tuberculosis* vão desenvolver a doença. Então, por que no caso de 90% das pessoas infectadas, a doença será contida? Já a imunidade humoral é mediada por moléculas capazes de efetuar o reconhecimento específico e a eliminação de antígenos extracelulares. Ao reconhecerem o bacilo da TB ou os seus antigénios, os linfócitos B se transformam em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-*M. tuberculosis*. No entanto, estes anticorpos não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo. Assim, a imunidade humoral parece ter pouco valor no combate a esta doença<sup>21</sup>.

Com a chegada dos linfócitos T ao local de infecção, tem início a formação do granuloma tuberculoso com a finalidade de circunscrever e delimitar a infecção<sup>20</sup>. A lesão granulomatosa, com áreas de necrose caseosa, e a posterior liquefação do cáseo e escavação lesional são os achados mais característicos da TB. No entanto, estes fenómenos não são patognomónicos, podendo ser encontrados em outras condições, como por exemplo, histoplasmose e paracoccidioidomicose. Na verdade, a única maneira segura de determinar que o granuloma é devido à TB é o achado do bacilo tuberculoso. O granuloma contém macrófagos jovens, macrófagos ativados (células epitelióides), células gigantes geralmente do tipo Langhans, linfócitos, plasmócitos, granulócitos, fibras reticulares, fibroblastos, colagénio e outras substâncias por ele produzidas<sup>19</sup>. Granulomas mal definidos frequentemente estão presentes neste tecido de granulação, assim como um número variável de bacilos, dependendo da resistência do hospedeiro. Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose, o qual também pode ser induzido pelo *M. tuberculosis*, através do TNF- $\alpha$ . A necrose aí encontrada é denominada caseosa, devido à semelhança com queijo: homogénea, branco-amarelada e rica em proteínas e em gorduras libertadas pelo metabolismo bacilar. O foco caseoso pode, com a evolução, calcificar ou mesmo ossificar.

O cáseo sólido possui pequena população bacilar devido à baixa tensão de oxigénio, baixo pH e acúmulo local de ácidos gordos<sup>19</sup>.

Entretanto, no interior dos macrófagos jovens do tecido de granulação adjacente, o crescimento bacilar é intenso; através destes bacilos pode haver extensão da necrose caseosa e evolução da doença. A liquefação ocorre quando o material caseoso amolece.

A causa exacta do fenómeno não é conhecida, mas parece estar relacionada aos mecanismos de hipersensibilidade. O foco caseoso pode levar meses até se liquefazer. As proteinases, as nucleases e as lipases dos macrófagos vivos e mortos liquefazem o material caseoso sólido. Com a liquefação, a eliminação do cáseo, a formação de cavitação e o conseqüente contacto com o oxigénio do ar, principalmente no caso de lesão pulmonar, há significativo aumento da população bacteriana<sup>19</sup>.

#### Principais Modificações na Imunidade Inata e Adquirida no Idoso

Na imunidade inata os macrófagos e os PMN sofrem alterações importantes nos idosos, com maior comprometimento dos macrófagos<sup>22</sup>. Os macrófagos e os PMN, apesar de relativamente preservados em número, mostram uma redução da quimiotaxia, fagocitose, produção de radicais oxidantes, apoptose, expressão e função dos TRL (*Toll-Like Receptor*), expressão do MHC (Major Histocompatibility Complex) da classe II e da produção de citocinas. Concomitantemente, aumenta a produção de prostaglandina E2, conhecida como imunossupressora<sup>22</sup>.

Em relação à imunidade adquirida as principais modificações nos idosos prendem-se com a perda de linfócitos *naive*<sup>23</sup>, acumulação de linfócitos de memória e à diminuição de oportunidades de co-estimulação linfocitária.

Esta perturbação da co-estimulação ainda se acentua mais pela perda da molécula CD28 com o envelhecimento. Os CD28 expressos nos linfócitos T (CD4 ou CD8) são fundamentais para a activação destas células<sup>24</sup>, após apresentação antigénica. Deste modo, mesmo que a apresentação antigénica fosse bem conduzida, tinha poucas probabilidades de levar à activação linfocitária.

O resultado será uma fragilidade de defesa, especialmente no que concerne a antigénios intracelulares, como o BK.

Na prática quase tudo se confina a moléculas de comunicação intercelular, particularmente as citocinas, às células apresentadoras de antigénios, nomeadamente os PMN e os macrófagos, e às células T reguladoras. No contexto da infecção pelo *M. tuberculosis* existe comprometimento no idoso na função plena e efectiva da activação dos macrófagos e dos PMN (e de outras células citotóxicas), tendo como efeito final uma deficiência na citotoxicidade orientada para o antigénio, isto é, compromisso na activação das células CD4 Th<sub>1</sub>, processo fundamental para destruir patogénios intracelulares<sup>25</sup>.

Deste modo, a população geriátrica está mais predisposta ao desenvolvimento da TB, tanto a partir da reativação endógena de focos bacilares residuais quiescentes quanto da re-infecção exógena (novo contágio), conforme demonstram técnicas de tipagem molecular<sup>26-27-28</sup>. Cerca de 90% dos casos seriam causados por reactivação de infecção primária (endógena), constituindo-se num foco importante de manutenção da doença na comunidade<sup>26-27</sup>. Nestas situações, ocorreria a reactivação de algum foco de primoinfecção tuberculosa ou mesmo de doença tuberculosa prévia, inadequadamente medicada ou que tenha sido tratada com esquemas antigos e menos efectivos<sup>27</sup>. Entretanto, em instituições de cuidados prolongados (lares, casas de cuidados geriátricos, etc), as normas de biossegurança nem sempre são respeitadas e a forma etiopatogénica mais comum parece ser a infecção exógena recente.

Além disso, as inúmeras condições imunossupressoras associadas, tais como diabetes, neoplasias malignas, insuficiência hepática, insuficiência renal, desnutrição e terapia prolongada com corticosteroides, também possam contribuir de forma decisiva para o desenvolvimento da lesão tuberculosa<sup>29-30</sup>. Há estimativas de que a infecção pelo vírus VIH aumente em idosos nos próximos anos, constituindo factor de preocupação<sup>31</sup>. A ruptura de uma lesão endógena pode resultar na disseminação hematogénica do bacilo, afetando muitos órgãos e sistemas. Na ausência de reação imunitária adequada, uma situação vista numa parcela significativa da população idosa, desenvolve-se quadro difuso de difícil detecção, conhecido como TB críptica, caracterizado por febre de origem indeterminada, radiografia de tórax normal e teste tuberculínico negativo<sup>30</sup>.

Na presença de sistema imunitário competente, a disseminação bacilar gera granulomas e produz um quadro miliar. Nas últimas décadas tem-se verificado considerável mudança no perfil de apresentação da TB miliar, que representa a disseminação hemática do BK e formação de tubérculos em vários órgãos<sup>29-30</sup>. Se antigamente a TB miliar era mais frequente nas crianças, como manifestação da primoinfecção tuberculosa progressiva, ela é, atualmente, mais comum na idade avançada, representando possivelmente o recrudescimento de focos antigos pulmonares (lesão residual). Especula-se que a maior incidência dessa forma da doença em pessoas idosas teria relação tanto com o desgaste da competência imunológica verificado nestes pacientes quanto pela associação com outras patologias, também capazes de gerar imunossupressão<sup>29</sup>.

## **Patologia da TB**

A patogenia da TB depende do poder da micobactéria de sobreviver no citoplasma de macrófagos, células de linhagem mielóide, cuja função principal é fagocitar e destruir microorganismos.

Ao ser fagocitado, o bacilo desencadeia uma resposta inflamatória com produção de moléculas efectoras solúveis, tais como citocinas, interleucinas e um grande número de quimiocinas. Estas moléculas regulam a resposta imunológica do hospedeiro e controlam a infecção na maioria dos pacientes imunologicamente competentes (aproximadamente 90%)<sup>32</sup>. A TB é uma doença granulomatosa que ocorre na infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e acomete preferencialmente o pulmão.

A infecção está relacionada, inicialmente, com a inalação da micobactéria e termina com uma resposta de hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos T. Em adição à produção de citocinas, linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> podem induzir diretamente a morte de macrófagos infectados, reduzindo a viabilidade de bacilos. A lise de macrófagos infectados, então, resulta na formação de granulomas caseosos<sup>33</sup>.

O granuloma tuberculoso, denominado de tubérculo, é caracterizado pela presença de necrose caseosa central, com infiltrado periférico de macrófagos modificados (células epitelióides e células gigantes), linfócitos, plasmócitos e fibroblastos (Fig. 15).

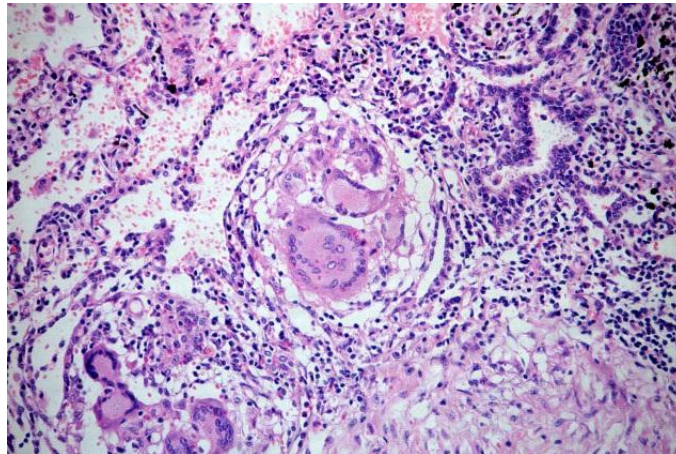


Figura 15 – Pulmão. TB. No centro e em baixo, à esquerda, células gigantes (tipo Langhans, formada pela fusão de macrófagos) multinucleadas em granulomas. Infiltrado linfocitário nos septos alveolares. Em cima e à direita, linfócitos e macrófagos. No canto inferior direito observa-se parte de granuloma maior com células epitelióides.<sup>15</sup>

A reação granulomatosa está na dependência da imunidade mediada por células, na qual os linfócitos T  $CD_4^+$  são de fundamental importância<sup>34</sup>. A alteração qualitativa e quantitativa dos linfócitos T, principalmente linfócitos  $TCD_4^+$ , em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), leva a uma proliferação exacerbada de bacilos<sup>34</sup>. A acumulação de células no granuloma forma uma trama capaz de circunscrever o ambiente tóxico, trama essa necessária ao controlo das micobactérias e proteção do parênquima pulmonar, limitando a disseminação da infecção. Contudo, existem outras doenças infecciosas ou não, como sarcoidose, histoplasmose, sífilis, brucelose e silicose, que podem apresentar padrão granulomatoso. Deste modo, a identificação do agente etiológico em pesquisa direta, cultura ou em material fixado é factor determinante no diagnóstico.

### TB Primária

Pacientes que entram em contato com o bacilo pela primeira vez, geralmente crianças, desenvolvem um tipo de TB dita primária. Ao ser inalado, o bacilo é fagocitado pelos macrófagos alveolares onde desencadeiam uma reação inflamatória inespecífica local, posteriormente são transportados, também pelos macrófagos, aos nódulos linfáticos hilares reproduzindo o mesmo padrão de resposta inflamatória. Por volta da segunda semana ocorre, então, uma resposta do tipo celular, mediada por linfócitos T  $CD_4^+$ . Estas células secretam interferão- $\gamma$  que activa macrófagos para destruir micobactérias. Linfócitos T  $CD_8^+$  lisam macrófagos infectados levando à formação de reação granulomatosa com necrose caseosa (reação de hipersensibilidade tardia). O nódulo tuberculoso primário (nódulo de Ghon), geralmente está localizado em área sub-pleural inferior do lobo superior, ou área superior do lobo inferior.

A associação do nódulo subpleural e de nódulos linfáticos hilares é denominada de complexo de Ghon. Em pacientes com bom estado imunológico a regressão desta lesão leva à cicatrização da área comprometida com calcificação posterior. O bacilo, no entanto, permanece inerte por muitos anos, na área cicatrizada, dentro de macrófagos. Em alguns casos, principalmente em pacientes com compromisso do sistema imunológico, particularmente crianças desnutridas, idosos e pacientes com SIDA, a doença pode progredir para formas disseminadas graves<sup>35</sup>.

### TB Secundária

No adulto, em pessoas que tiveram contacto prévio com o bacilo, ocorre a TB secundária. Consequência da reactivação de um foco primário, ou através de novo contacto com pessoas portadoras do bacilo, re-infecção. Tem início nos segmentos pulmonares apicais posteriores, com produção de uma reacção inflamatória com granulomas coalescentes e necrose caseosa (resposta celular e de hipersensibilidade), levando a necrose tecidual e formação de cavitações que podem medir de alguns centímetros até áreas extensas, ocupando praticamente todo o pulmão. Esta cavitação tem origem quando a lesão compromete a parede do brônquio, com destruição da mesma e eliminação do material necrótico para o exterior. A cavitação, ou caverna tuberculosa, é constituída por uma parede fibrosa, com proliferação de granulomas caseosos e extensa necrose central, onde proliferam os bacilos. A multiplicação dos bacilos nesta lesão é facilitada pelo maior arejamento da caverna. Complicações da TB pulmonar primária e secundária são relativamente frequentes, principalmente o comprometimento pleural com empiema e fibrose pleural<sup>35</sup>.



## TB Disseminada

As formas disseminadas da TB ocorrem na ausência de uma resposta imunológica adequada, onde, após a disseminação do bacilo por via hematogénica, tem início uma lesão granulomatosa, geralmente rica em bacilos, formando nódulos pequenos e amarelados (TB miliar), seja no parênquima pulmonar, seja na pleura, no fígado, na medula óssea, nas meninges, ou em qualquer outro órgão<sup>35</sup>.

Pessoas com comprometimento do estado imunológico e simultaneamente co-infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH+) e *M. tuberculosis* desenvolvem TB bacilífera, altamente contagiosa, com padrão não reactivo e escassa formação de granulomas<sup>32</sup>.

## TB Extrapulmonar

A partir de um foco inicial, primário ou secundário, pode haver disseminação do bacilo, através da árvore traqueobrônquica, da corrente sanguínea ou linfática levando a formas isoladas, localizadas mais frequentemente na pleura, nódulos linfáticos, ossos, articulações, aparelho gastrointestinal, rins e sistema nervoso. A disseminação por contiguidade, via linfática ou hematogénica é causa frequente de TB pleural, podendo ocorrer a disseminação de granulomas na superfície pleural e colecções purulentas na cavidade pleural. A organização do exsudato leva a fibrose pleural com aderências fibrosas entre a pleura parietal e visceral<sup>35</sup>.

A TB abdominal pode envolver qualquer parte do aparelho gastrointestinal, é o sexto local mais frequente de TB extrapulmonar. Ocorre através da disseminação hematogénica a partir de um foco primário de TB pulmonar.

A doença acomete o intestino delgado e grosso, sendo mais frequente no íleo terminal, possivelmente devido à estase fisiológica aumentada e exuberância de tecido linfóide nesta localização<sup>36</sup>. Os granulomas tuberculosos são formados inicialmente nas placas de Peyer, têm tamanhos variáveis e tendem a ser confluentes, em contraste com os granulomas observados na doença de Crohn<sup>37</sup>. As complicações que podem ocorrer nestes pacientes são formação de úlceras mucosas, obstrução intestinal, perfuração de víscera e disseminação peritoneal. O comprometimento do sistema nervoso central, neurotuberculose (meningite tuberculosa e TB intracerebral e medular), é considerada uma das formas mais temidas da doença, apresentando alta taxa de mortalidade<sup>38</sup>.

Tendo em conta as várias formas de apresentação da doença, nos países desenvolvidos, aproximadamente 90% dos casos de TB doença em idosos são secundários à reactivação de foco latente<sup>39</sup>. A literatura de países desenvolvidos relata que a maioria dos idosos desenvolve TB por reactivação de foco latente de estirpes adquiridas na infância, quando ainda não havia tratamento específico. Consequentemente, a grande maioria dessas estirpes não é resistente à medicação usual<sup>40</sup>, e como a farmacodinâmica dos medicamentos antibacilares é a mesma nos idosos (aumentando apenas a possibilidade de efeitos colaterais e de interação medicamentosa), a maioria deles evolui para a cura<sup>39</sup>. As formas extrapulmonares da TB são mais diagnosticadas na velhice, ocorrendo em até 17% dos casos. A frequência de TB miliar, meningite tuberculosa e TB esquelética é bem maior na população idosa<sup>27</sup>. A forma crônica da TB miliar incide com maior frequência em pacientes idosos nos quais as manifestações clínicas são menos exuberantes, a não ser pela presença de febre e adinamia<sup>26</sup>. A meningite tuberculosa apresenta mortalidade alta nessa população, bem como são frequentes as sequelas neurológicas; alguns pacientes podem manifestar demência ou obnubilação não explicada, sem febre ou rigidez de nuca<sup>27-28</sup>.

A artrite tuberculosa, em geral, incide em grandes articulações, mas, nos idosos, pode acometer articulações periféricas, sendo frequentemente confundida com doença articular degenerativa<sup>29</sup>. Pode haver maior dificuldade no diagnóstico das formas extrapulmonares da TB, que costumam permitir a confirmação bacteriológica do diagnóstico em somente cerca de um quarto dos casos. As razões dessa dificuldade são muitas, e incluem o difícil acesso à maioria das lesões e o facto de habitualmente serem paucibacilares (poucos bacilos), situação na qual a baciloscopia costuma ser negativa<sup>41</sup>. Os achados histopatológicos de reação granulomatosa, por sua vez, não afastam a possibilidade de outras doenças. Na SIDA, muitas das formas extrapulmonares da TB ocorrem em associação, o que aumenta os sítios orgânicos acessíveis às biópsias ou exames bacteriológicos<sup>41</sup>. O estudo da imagem traz informações importantes para o estabelecimento do diagnóstico da TB extrapulmonar, embora em nenhuma das suas localizações haja padrões radiológicos específicos. Apenas em algumas poucas formas há concomitância com TB pulmonar ativa e raramente se consegue observar evidência da passagem do bacilo pelo pulmão. Ainda assim, a radiografia de tórax é obrigatória, visto que a evidência de lesões de primoinfecção constitui um bom indicativo para o diagnóstico. Muitas vezes, o diagnóstico da TB extrapulmonar é feito por exclusão de outras doenças e com auxílio da prova tuberculínica. Actualmente, novas modalidades diagnósticas têm sido utilizadas na TB. Dentro delas, destacam-se a dosagem da adenosina desaminase (ADA) e a reacção em cadeia da polimerase (PCR), que podem ser úteis em certas formas extrapulmonares da doença<sup>42-43</sup>. A TB pleural é a forma extrapulmonar mais comum de TB no adulto imunocompetente e, em cerca de 20% dos casos, está associada com lesão pulmonar activa. Na TB pleural, a radiografia de tórax revela a presença de derrame pleural, geralmente unilateral e de volume pequeno a moderado, e, em alguns casos, de um infiltrado pulmonar subjacente.

Além de pequenas opacidades subjacentes não visualizadas na radiografia, a tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ser útil em demonstrar a presença de linfadenopatias mediastínicas, lesões pulmonares cavitárias e espessamento pleural, algumas vezes calcificado<sup>41</sup>. A prova tuberculínica, embora habitualmente seja positiva, pode ser negativa por hipossensibilização transitória; assim, se for negativa, será importante sua repetição dentro dos próximos dois meses e, persistindo a negatividade, o diagnóstico de TB deverá ser questionado. Contudo, a comprovação do diagnóstico somente é possível por meio da investigação pleural, mediante toracocentese com biópsia pleural, realizada simultaneamente. O líquido pleural tuberculoso caracteriza-se por ser amarelo-citrino, raramente sero-hemático e exsudativo, com predomínio de células linfomononucleadas<sup>41</sup>. Outra característica marcante da TB pleural, na análise citológica, diz respeito à pobreza de células mesoteliais. A positividade da baciloscopia ocorre em apenas 5% dos casos, embora, na cultura, ela seja bem maior, próxima a 40%<sup>41</sup>.

### História Natural da TB

Hoje, sabe-se que a transmissão do bacilo da TB é feita quase que exclusivamente pela via inalatória, especialmente a partir do indivíduo portador da forma cavitária da doença no pulmão ou da forma laríngea. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente com TB pulmonar lançam no ar gotículas contaminadas de tamanhos variados, também chamadas de gotículas de Pflügge. Nas gotículas suspensas, apenas 1% dos bacilos presentes conseguem sobreviver por algumas horas, desde que estejam em locais sem ventilação e não expostos à luz solar, fatal para o bacilo. Somente os núcleos secos das gotículas de Pflügge com tamanhos entre 2 e 10 $\mu$ m (núcleos de Wells), contendo um a três bacilos, podem ser inalados por outras pessoas.

Habitualmente, parte dos bacilos inalados fica retida pelos mecanismos físicos de defesa do trato respiratório, incluindo os cílios, o reflexo da tosse e a depuração mucociliar. O elemento central na patogenia da TB é a integridade do sistema imunológico, pela cooperação entre macrófagos e linfócitos T na contenção da infecção pelo *M. tuberculosis*<sup>44</sup>. Outros elementos, como a virulência da estirpe infectante e o tamanho da dose inalada, também apresentam papel importante na patogenia.

Rich, em 1951, que propôs que o estabelecimento da lesão tuberculosa depende do balanço de factores ligados ao bacilo e de factores ligados ao hospedeiro, como se observa na fórmula:

$$\text{Lesão} = \frac{N.V.H}{Rn.Ra}$$

Na fórmula, N = número de bacilos, V = virulência, H = hipersensibilidade, Rn = resistência natural, Ra = resistência adquirida.

Nela, a probabilidade da infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à virulência da estirpe inalada e ao desenvolvimento da hipersensibilidade pelo hospedeiro, e inversamente proporcional às resistências natural e adquirida do organismo infectado. Num caso individual, é possível avaliar cada um desses factores envolvidos na génese da lesão tuberculosa, utilizando-se a bacteriologia (número de bacilos e virulência), o teste tuberculínico (hipersensibilidade) e a radiologia (lesão tuberculosa); até o momento, não se dispõe de critério para aferir diretamente a resistência (natural e adquirida). A virulência diminuiu ou mesmo desapareceu nas estirpes que se tornaram resistentes à isoniazida; esses bacilos não produzem a enzima catalase-peroxidase, que é uma importante arma utilizada pelo microrganismo para resistir aos efeitos microbicidas oxidativos dos macrófagos.

A hipersensibilidade na TB é do tipo tardio. É mediada pelos linfócitos T e experimentalmente verifica-se que essas células provenientes de organismos tuberculino-positivos, quando in vitro são colocadas em contato com a tuberculina ou frações proteínicas do *M. tuberculosis*, sofrem transformação blástica<sup>45</sup>. Dentro da evolução da doença, a hipersensibilidade pode ser responsável por reacções focais e pelo aparecimento da necrose caseosa. O BK não consegue atravessar as barreiras epiteliais e as mucosas, uma vez que não produz endo ou exotoxinas<sup>45</sup>.

Desse modo, para que ocorra a infecção, ele tem que penetrar o interior do organismo e ser transportado por alguma célula ou invadi-la por solução de continuidade das barreiras orgânicas. Na transmissão aérea, somente as partículas-núcleo, que se comportam como gases, alcançam os alvéolos. Assim, o organismo agredido reage apenas por meio de processos inespecíficos, como as barreiras naturais à infecção (pelos nasais e clearance mucociliar), ou por mecanismos internos (inflamação, atividade fagocítica dos leucócitos, opsonização)<sup>45</sup>. Este conjunto de acções constitui o que se conhece como resistência natural que é, no entanto, bastante limitada como mecanismo de combate à infecção, visto que o bacilo fagocitado pelos macrófagos alveolares continua a se multiplicar dentro deles. No mesmo indivíduo há órgãos mais resistentes ou mais susceptíveis. Assim, o pulmão, o sistema nervoso e as glândulas suprarrenais são menos resistentes, enquanto os músculos do esqueleto, o estômago e o pâncreas são mais resistentes. A resistência adquirida é produto de infecção tuberculosa anterior, na qual a estrutura antigénica do BK passa a ser reconhecida pelo sistema imune, capacitando-o a agir de forma mais rápida e efetiva em uma infecção subsequente. Desse modo, a infecção tuberculosa provoca imunidade que torna os indivíduos mais resistentes para enfrentar novos contágios. Os infectados criam condições imunológicas específicas contra o *M. tuberculosis*, que faltam aos que nunca foram por este infectados.

## **Apresentação Clínica da TB**

A primoinfecção tuberculosa, em geral, é clinicamente irrelevante e de difícil reconhecimento, exceto pelas manifestações radiológicas do complexo primário. Entre nós, é de ocorrência mais comum na infância; neste período raramente pode desenvolver mal-estar e febre baixa.

Na grande maioria dos indivíduos não se observam sintomas ou qualquer outra evidência adicional de TB e a infecção permanece latente de forma indefinida ou até que ocorra reativação.

A TB primária é paucibacilífera, praticamente não contagiosa, de gravidade variável e de difícil diagnóstico. Clinicamente, pode se apresentar de três maneiras: a forma insidiosa (mais comum); a forma aguda (menos comum) e as manifestações de hipersensibilidade tuberculínica (rara)<sup>46</sup>. A forma insidiosa é mais frequente em crianças e apresenta manifestações clínicas inespecíficas e bastante variadas, incluindo perda ponderal, febre, em geral moderada e vespertina, que pode arrastar-se por vários dias ou semanas. Algumas vezes há suspeita de TB em casos de pneumonias tratadas com antimicrobianos para germens comuns que não apresentam melhora. De modo geral, a repercussão sobre o aparelho respiratório costuma ser pequena; contudo, podem-se detectar fervores e sibilos relacionados à consolidação pulmonar e à obstrução brônquica localizada, respectivamente. A forma aguda é grave e, muitas vezes, fatal. Ocorre especialmente em indivíduos imunodeprimidos, como consequência da disseminação hematogénica do bacilo. Os sintomas instalam-se de modo súbito, com febre alta, quadro tóxico acentuado, taquicardia e prostração. Os achados clínicos de hipersensibilidade tuberculínica não são comuns, porém, quando ocorrem, são bem característicos da TB primária.

Podem surgir como manifestações cutâneas (líquen escrofuloso, eritema nodoso) ou oculares (uveíte, queratoconjuntivite, coriorretinite). O reumatismo de Poncet é também um quadro clínico de hipersensibilidade ao *M. tuberculosis*, caracterizando-se por artralguas generalizadas ou localizadas. O diagnóstico clínico dessas condições baseia-se nas características clínicas próprias e no teste tuberculínico positivo, desde que sejam excluídas outras doenças capazes de se manifestar de forma semelhante.

Na TB secundária (ou pós-primária) a doença apresenta grande espectro de manifestações, sendo que estas se relacionam com o órgão afectado.

O pulmão é o órgão mais frequentemente atingido. Na TB pulmonar, os pacientes apresentam quadro clínico arrastado, às vezes com queixas não valorizadas e com tempo de sintomas antes do diagnóstico de um a três meses na maioria dos casos. A gravidade das manifestações clínicas pode variar de sintomas leves e pouco expressivos até episódios de hemoptise. Na fase inicial, em que o diagnóstico é essencialmente radiológico, as queixas podem ser mínimas ou inexistentes. Com a evolução do processo, os achados clínicos tornam-se mais exuberantes e podem ser subdivididos em constitucionais e respiratórios. As manifestações constitucionais são observadas em cerca de 70% dos casos de TB pulmonar<sup>46</sup>. As mais frequentes são febre baixa e vespertina, sudorese noturna e perda ponderal. Os suores noturnos são mais comuns na TB avançada. O emagrecimento é um achado pronunciado em pacientes com lesões pulmonares crónicas e extensas. Outras manifestações constitucionais que podem ser observadas na TB pulmonar pós-primária são adinamia, astenia e irritabilidade. Quanto às manifestações respiratórias, a mais frequente e característica é a tosse, que inicialmente é seca e posteriormente torna-se produtiva, com expectoração purulenta ou mucóide.



Quando se formam cavernas, ela torna-se mais paroxística e mais frequente, acentuando-se nas primeiras horas da manhã. Expectorção raiada de sangue e hemoptise ocorrem em menos de um quarto dos pacientes, podendo, em alguns casos, ser conseqüentes à dilatação aneurismática dos ramos da artéria brônquica (aneurismas de Rasmussen). Outra manifestação clínica é a dor torácica, que pode ser localizada e ventilatório-dependente.

O exame físico normalmente apresenta mais alterações do estado geral do que sinais localizados. O fácies de doença crônica e a perda ponderal significativa são comuns.

É raro o achado de hipocratismo digital; quando ocorre, está associado à TB extensa, com supuração e fibrose<sup>46</sup>. Na auscultação pulmonar, podem ser encontrados poucos fôvres à inspiração profunda e eventualmente roncos e sopros de condensação.

Entretanto, na maioria das vezes, as alterações do aparelho respiratório passam despercebidas ao exame físico. O diagnóstico clínico da TB pulmonar é um diagnóstico de presunção. Entretanto, dentro de um contexto epidemiológico, quando ele é aliado aos resultados de exames complementares, mesmo sem baciloscopia e/ou cultura positivas, pode-se firmar o diagnóstico da doença. Dessa forma, atenção especial deve ser dada aos grupos de maior risco de contraírem a doença como os idosos. Na TB extrapulmonar a sintomatologia específica dependerá do órgão ou sistema acometido, sendo determinada por fenômenos inflamatórios ou obstrutivos. Em geral, os sintomas constitucionais são bem menos frequentes do que os da TB pulmonar, excepto nas formas disseminadas da doença<sup>46</sup>.

#### Enfoque Clínico da TB pulmonar

Os sintomas de uma infecção pulmonar têm uma relação muito estreita com o germen que a produz. Uma pneumonia por estreptococos ou estafilococos tem início súbito, com febre elevada, tosse, expectoração purulenta, dispneia e rápida queda do estado geral.

Essa rapidez pode ser explicada pela multiplicação exponencial desses germes a cada 2 h. Já o *Mycobacterium tuberculosis* multiplica-se a cada 12-20 h, e os sintomas da TB iniciam-se lentamente. Muitas vezes, o doente só se convence de que está, de facto, doente ao fim de 30 a 60 dias depois dos sintomas iniciais, quando a expectoração já se tornou bacilífera e já houve tempo de contaminar outras pessoas, fechando o ciclo epidemiológico de transmissão. Essa é uma característica importante da TB<sup>47</sup>. Os principais sintomas e sinais da TB, também chamados de “marcadores clínicos da TB” estão citados na Tabela 4 .

Tosse
Expectoração
Febre vespertina
Sudorese noturna abundante
Emagrecimento acentuado
Fraqueza
Anorexia
Hemoptise
Dor torácica moderada
Evolução não aguda
Imunodepressão por qualquer causa, alcoolismo ou diabetes
Contato recente com caso bacilífero
História de tuberculose

Tabela 4 – Marcadores Clínicos da TB<sup>4</sup>

Estes “marcadores”, associados a uma radiografia de tórax “típica de TB”, permitem o diagnóstico de presunção da doença, mesmo quando a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) na expectoração é negativa<sup>48</sup>. A tosse, que perdura por mais de duas semanas, é o sintoma mais precoce da TB pulmonar, mas geralmente o doente não associa esse sintoma e a expectoração que surge a seguir com a doença e, raramente, procura uma unidade de saúde no início dos sintomas, que são atribuídos a uma gripe mal curada, a bronquite crónica ou a outra situação clínica qualquer<sup>49</sup>.

A TB no idoso apresenta características diferentes. A história de TB no passado é predominante. O tempo para o diagnóstico é mais longo, pois não se dá a devida importância

aos sintomas apresentados, e porque o médico considera menor a possibilidade de TB. A associação com diabetes, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares é maior. A dispneia e o emagrecimento são mais prevalentes, os eventos adversos associados aos medicamentos antibacilares são mais intensos, o índice de cura é menor, e a mortalidade é significativa<sup>50</sup>.

Tal como no jovem, a TB no idoso é mais frequentemente localizada nos pulmões<sup>26-27</sup>. De um modo geral, a TB senil é mais insidiosa e dificilmente se anuncia de modo ruidoso. Os sintomas respiratórios são mínimos e os sintomas gerais, arrastados. Alguns pacientes não apresentam as características clínicas mais conhecidas da doença como tosse e produtiva, febre vespertina, dor torácica, sudorese noturna, emagrecimento e hemoptóicos<sup>27</sup>. Por outro lado, podem apresentar dificuldade nas atividades da vida diária, fadiga crónica, anorexia progressiva, prejuízo cognitivo ou febre baixa sem explicação. A isto soma-se também, não raramente, tosse seca e rebelde. Além disso, a dispneia é relatada em maior percentagem de casos, provavelmente pela menor reserva cardiopulmonar ou pela maior incidência de outras doenças torácicas nesta faixa etária<sup>28</sup>. Quando essas manifestações clínicas persistem ao longo de semanas ou mesmo meses, a possibilidade de TB deve ser sempre lembrada. A forma crónica da TB miliar incide com maior frequência em pacientes idosos nos quais as manifestações clínicas são menos exuberantes, a não ser pela presença de febre e adinamia<sup>28</sup>. A artrite tuberculosa, em geral, incide em grandes articulações, mas, nos idosos, pode acometer articulações periféricas, sendo frequentemente confundida com doença articular degenerativa<sup>30</sup>.

Ora, com o envelhecimento, desenvolvem-se alterações estruturais e funcionais do aparelho respiratório, que determinam maior susceptibilidade da população idosa aos diversos estímulos e agressões.

A função respiratória vai-se deteriorando com a idade, sendo ainda agravada pela exposição a agentes oxidantes, dos quais o tabaco representa o principal expoente, e com a inflamação local associada a diversos quadros clínicos respiratórios e/ou sistémicos<sup>51</sup>. Também a eficácia da musculatura respiratória diminui nos idosos, a par com o aumento da rigidez estrutural da caixa torácica, prejudicando, por exemplo, o reflexo da tosse, importante mecanismo de defesa para uma competente *clearance* das vias aéreas, a qual se encontra igualmente prejudicada pela perda da estrutura de suporte do parênquima pulmonar e consequente dilatação dos espaços aéreos, alterações enquadráveis no chamado enfisema senil ou tórax senil<sup>52</sup>. Deste modo, considerando a tosse o marcador clínico mais precoce da TB e o sintoma mais frequentemente encontrados nos doentes com TB<sup>49</sup>, não é de esperar que aconteça no idoso.

A estas alterações acresce o conjunto de modificações com o envelhecimento, na resposta imuno-inflamatória<sup>52</sup>, com repercussões na imunidade inata e adquirida, as quais já foram amplamente esmiuçadas anteriormente.

Estas alterações condicionam inúmeras vias do sistema imunitário, desde do compromisso funcional das células apresentadoras de antigénios e das células fagocitárias, à menor capacidade efectoras linfocitária e à diminuição da produção de anticorpos e perda da respectiva eficácia<sup>52</sup>. Todas estas modificações decorrentes do envelhecimento contribuem para uma maior susceptibilidade às agressões internas e externas, diminuindo a capacidade defensiva e de adaptação do aparelho respiratório e promovendo o aparecimento de diversos quadros clínicos, dos quais a TB não é excepção.

## Diagnóstico Radiográfico e Tomográfico da TB Pulmonar

A radiografia do tórax representa, muitas vezes, a primeira abordagem diagnóstica na maioria das doenças pulmonares incluindo a TB. De uma forma geral, as alterações radiológicas da TB são a fiel tradução dos eventos etiopatogénicos desencadeados a partir do contágio. A manifestação inicial da doença é o foco de Gohn, a inoculação do BK, instalando-se habitualmente no lobo inferior direito<sup>53</sup>. A partir daí, surgem tentativas orgânicas de deter a progressão bacilar, a primeira delas levada a cabo pelos leucócitos e macrófagos que se mostra insuficiente e ocorre, por via linfática, disseminação dos microorganismos atingindo os nódulos linfáticos regionais mediastínicos e/ou hilares. Surge então, nova tentativa de defesa agora representada pelo aumento do volume dos linfonodos (linfadenopatias), estabelecendo-se então o complexo primário também designado complexo de Ranke, representado pelo pólo parenquimatoso, linfangite e pelos linfonodos tumefactos, características da primoinfecção ou TB primária<sup>53</sup>.

Contudo, estes eventos são habitualmente oligo ou assintomáticos, ocorrem com mais frequência na infância e podem, raramente, ser surpreendidos ao exame radiográfico. Uma vez estabelecido o complexo primário, a infecção tende a regredir espontaneamente em cerca de 90% dos casos ou evoluir nos restantes tanto a partir do pólo parenquimatoso quanto linfático. No adulto, considerando já ter ocorrido a primoinfecção em idade tenra, a TB tem curso e forma de apresentação diferente<sup>53</sup>. Um dos aforismos mais significativos relacionados à doença afirma que “o doente carrega a TB nas costas” numa clara referência ao comprometimento preferencial dos segmentos dorsais pela doença, como os segmentos posteriores dos lobos superiores e os segmentos apicais dos lobos inferiores<sup>53</sup>.

A lesão inicial no adulto pode não ser percebida pelo exame clínico e pode só ser surpreendida pela radiografia que demonstra pequenas opacidades cuja extensão às vezes não excede um espaço intercostal ou o ápice pulmonar. Tendo em vista estes aspectos a radiografia do tórax aliada à argúcia do examinador assume relevante papel diagnóstico em detectar alterações iniciais, auxiliado em algumas circunstâncias por técnica ainda de uso corrente e útil que é a incidência ápico-lordótica (Figura 16)<sup>53</sup>.

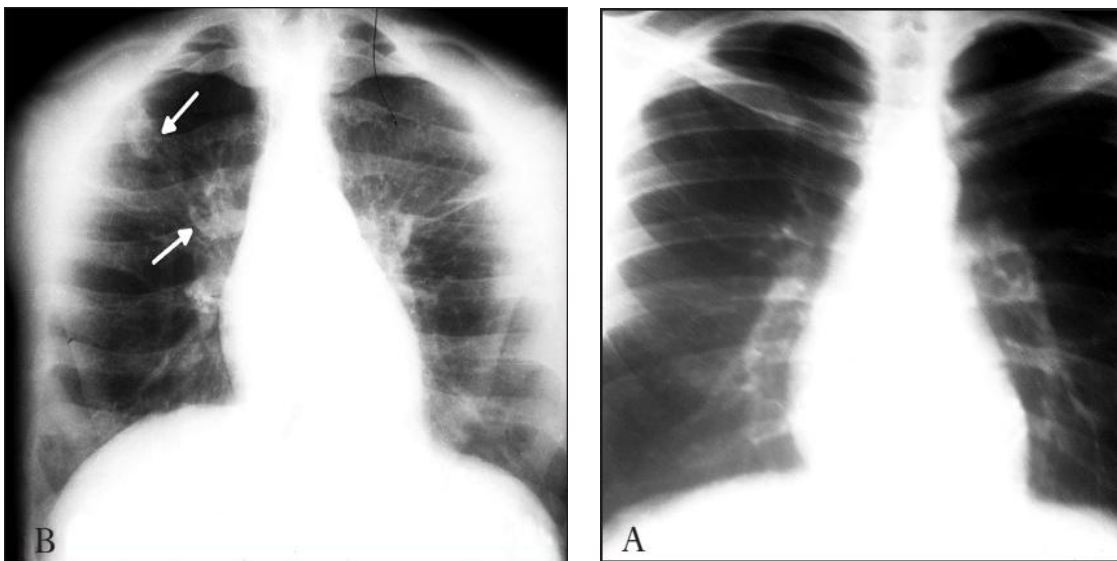


Figura 16 – Em B, incidência ápico-lordótica, com opacidade infraclavicular e hilar direita que não é visualizada na radiografia com incidência pósterio-anterior (PA) (Setas). Em A, no mesmo doente, RX aparentemente normal em doente sintomático.<sup>16</sup>

As pequenas opacidades inerentes às formas de início no adulto tendem a progredir, agrupam-se e podem dar origem a formas cavitárias a partir da liquefação e eliminação de material caseoso pela árvore brônquica surgindo, por conseguinte as alterações radiográficas quase patognomónicas da doença representadas por nódulos acinares centrolobulares agrupados a imagens cavitárias, as lesões satélites<sup>53</sup>.

Estas lesões satélites representam a disseminação ácino-canalicular da TB que, em tempos actuais, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstra com especial notoriedade (Figura17)<sup>54</sup>.

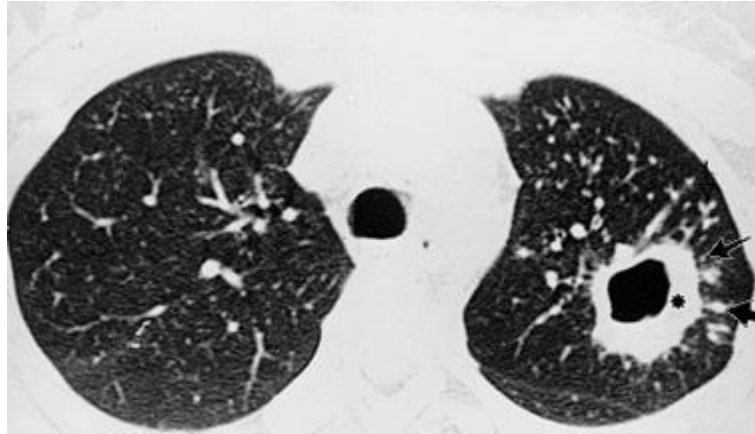


Figura 17 – TCAR. Cavitação de paredes espessas e contornos externos irregulares (asterisco) no lobo superior esquerdo, associada a nódulos do espaço aéreo (seta grossa), opacidades com aspecto de árvore em brotamento (seta vazia) e nódulos centrolobulares (seta fina)<sup>17</sup>.

A cavitação tuberculosa nunca está só e a atividade da doença pode ser presumida não apenas pela presença de lesões satélites adjacentes como pela espessura das suas paredes acima de 3mm. Na maioria dos casos, a cavitação não se acompanha de nível líquido, a menos que o paciente apresente hemoptise ou comorbidade com diabetes e alcoolismo. Outras formas menos comuns de apresentação radiográfica incluem as formas difusas miliares, pneumónicas, formas atípicas e pseudotumorais<sup>53</sup>. As formas difusas resultam da invasão de bacilos na corrente sanguínea. Estas invasões podem ocorrer tanto a partir do nódulo linfático quanto do parênquimatoso e podem ser contemporâneas à primoinfecção ou como consequência de reactivação de focos latentes não tratados.

Assumem especial importância nos pacientes portadores VIH onde são observadas em cerca de 10% dos pacientes com formas pulmonares e em cerca de 40% daqueles que apresentam as formas extrapulmonares<sup>53</sup>.

Anemia, leucopenia e elevação acentuada da velocidade de hemossedimentação (VS) indicam invasão da medula óssea podendo ser necessária punção aspirativa e/ou biópsia da mesma para o diagnóstico. Radiologicamente, estas formas caracterizam-se por apresentarem infiltração intersticial difusa do tipo micronodular. Os nódulos têm distribuição aleatória, apresentam-se bem definidos e exibem quase sempre o mesmo tamanho<sup>55</sup>. Nestes casos, a TCAR pode ser útil não apenas em demonstrar com mais definição o caráter difuso, a distribuição aleatória dos micronódulos no lóbulo pulmonar secundário e exibir, eventualmente, pequenas cavitações imperceptíveis à radiografia<sup>53-54-55</sup>.

A forma pneumónica simula pneumonia bacteriana clássica seja do ponto de vista clínico, seja do laboratorial ou radiográfico. Apresenta-se como infecção respiratória de início agudo ou subagudo com febre alta, às vezes acompanhada de arrepios de frio. No hemograma, encontra-se leucocitose com desvio para a esquerda (regenerativo, com neutrófilos jovens em circulação) e, radiograficamente, surpreende-se opacidade parênquimatosa com broncograma aéreo, comprometendo um lobo por inteiro tendo esta forma sido designada de lobite tuberculosa ou lobite de Leon-Barnard<sup>53-55</sup>. Análise mais criteriosa pode identificar, através da opacidade, faixas densas que nada mais são do que linfáticos espessados indicando o inexorável trajeto da TB pulmonar em direção ao hilo. Este dado quando presente pode ser muito útil no diagnóstico diferencial com a pneumonia bacteriana.

As formas atípicas fogem ao padrão radiográfico habitual da TB e quase sempre estão associadas a outras doenças como a SIDA, a diabetes e o alcoolismo. Comprometem mais frequentemente os segmentos anterior, lateral e posterior dos lobos inferiores e o segmento anterior dos lobos superiores<sup>53-55</sup>. As formas pseudotumorais, caracterizadas por nódulos ou massas também estão mais associadas com outras doenças como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e a diabetes e sustentam outro aforismo relacionado à TB intitulado-a como “a grande simuladora” numa referência às inúmeras possibilidades



envolvidas no diagnóstico diferencial especialmente os tumores do pulmão. Nestas formas, a TC tem-se revelado imprescindível já que pode demonstrar com certa facilidade alterações sugestivas da doença representadas por nódulos acinares disseminados por via canalicular o que, em outras épocas, apenas a anatomia patológica demonstrava. Todas estas alterações descritas evoluem com fibrose, alterações destrutivas, bronquiectasias e algumas, vezes com calcificações, dispersas pelo parênquima. As sequelas oriundas da evolução natural da doença dependerão da precocidade do diagnóstico e do tempo em que é instituído o tratamento. Eventualmente as alterações residuais, nomeadamente as de carácter cavitário podem ser colonizadas por espécies de fungos, determinando quadros de sangramento brônquico e infecções de repetição<sup>53-55</sup>.

A base do diagnóstico da TB, como de qualquer outra doença infecto-contagiosa é a demonstração do agente etiológico em amostras de tecido ou secreções. A baciloscopia da expectoração e a cultura em meio seletivo continuam sendo os métodos mais específicos no diagnóstico da doença. Ocorre, porém, que se basearmos o diagnóstico em técnicas laboratoriais muitos pacientes deixarão de ser corretamente tratados, já que dados preocupantes demonstram que a baciloscopia não é realizada ou resulta negativa numa significativa proporção de casos<sup>53-55</sup>. À luz dessas questões, não podemos ignorar que o diagnóstico de probabilidade se torna cada vez mais presente e útil, nos quais os métodos de imagem têm papel de relevo no que diz respeito aos critérios utilizados para este fim. Assim, a TCAR, dentro de um contexto clínico e epidemiológico é um instrumento indispensável, capaz de demonstrar alterações muito sugestivas da doença, antes apenas acessíveis ao patologista. A TCAR deve ser reservada para todos os casos que fogem à apresentação radiográfica clássica, bem como nos pacientes com comorbidade que apresentem baciloscopia da expectoração negativa para BAAR<sup>54</sup>.

As principais alterações tomográficas associadas com atividade de doença são representadas por nódulos acinares agrupados, caracterizando a imagem descrita como árvore em brotação (*tree-in-bud*), espessamento das paredes cavitárias, dilatação e agrupamento de brônquios adjacentes às alterações parenquimatosas, além de confluência de lesões e opacidades em vidro fosco<sup>54</sup>.

Nos idosos, a doença cavitária pulmonar possui menor prevalência do que aquela observada em adultos jovens. A apresentação radiológica da TB pulmonar pode ser atípica em mais de 20% dos casos. Diversos autores têm mostrado maior frequência do padrão retículo-nodular nesta população (Figura 18)<sup>53</sup>.



Figura 18 – Na esquerda, radiografia do tórax de doente com TB (BAAR +) mostrando um infiltrado reticulo-nodular difuso.

Na direita, radiografia do tórax em doente com TB (BAAR +++) com infiltrado intersticial bilateral no terço inferior de ambos os pulmões e uma pequena lesão cavitária na base do pulmão direito<sup>18</sup>.

Assim como de lesões em regiões médias e inferiores que se confundem com pneumonias bacterianas. Também, não é raro as imagens mimetizarem carcinoma brônquico, quando iniciam como infiltrado hilar ou peri-hilar aparentando massas hilares<sup>53</sup>.

No estudo de Morris, somente 7% das radiografias mostravam imagens superiores isoladas<sup>26</sup>.

Do restante, metade apresentava sombras pulmonares exclusivas de zonas médias e inferiores, e a outra metade, uma combinação de imagens em zonas superiores, médias e basais.

Cavidades estavam presentes em somente um terço, e metade destas ocorria em campos pulmonares médios e inferiores<sup>53</sup>.

Reacção pleural inferior, podendo corresponder tanto a derrame como a espessamento ou a ambos, associava-se a alterações pulmonares em metade dos casos<sup>53</sup>.

## **Confirmação Diagnóstica da TB**

A baciloscopia da expectoração permanece o exame de confirmação de escolha, sendo realizada preferencialmente em pelo menos três amostras. Contudo, nos idosos, observa-se maior proporção de casos sem confirmação bacteriológica<sup>27</sup>. Essa dificuldade para identificar o *M. tuberculosis* pode dever-se a alguns factores, incluindo: menor facilidade em obter amostras de expectoração nesta população por diminuição do reflexo da tosse e deficiência no transporte mucociliar<sup>26</sup>. Deste modo, a confirmação bacteriológica da doença deve ser sempre procurada, visto que, no idoso, os sintomas clássicos sugestivos desta patologia são menos frequentes e o número de afecções que mimetizam a TB é muito maior. Dessa forma, se o exame das secreções for negativo, métodos invasivos não devem ser descartados para a elucidação diagnóstica. A fibrobroncoscopia permite a realização do lavado brônquico e biópsia transbrônquica, sendo exequível na grande maioria dos pacientes<sup>27</sup>. No decurso da senescência do sistema imuno-celular, a reactividade à prova tuberculínica tende a diminuir ou até mesmo desaparecer nos idosos, tal como se observa nos indivíduos que nunca tiveram a infecção<sup>28</sup>.

A caquexia, que é frequentemente observada nessa população de pacientes, também contribui de forma decisiva para a negatividade do teste tuberculínico (TT), mesmo na presença de TB-doença<sup>30</sup>. É frequente, entre os idosos, o efeito de booster, com resposta de aumento da induração quando se realiza um novo teste sequenciado<sup>26</sup>. O TT é um método de diagnóstico de TB infecção, método este que, embora tendo um alto grau de sensibilidade, (isto é, dá poucos falsos negativos) tem um baixo grau de especificidade (ou seja, dá muitos falsos positivos).

A repetição de prova tuberculínica (em indivíduos previamente sensibilizados) pode desencadear um efeito booster, isto é, um efeito intensificador. Este efeito booster pode surgir quando as provas tuberculínicas são repetidas com intervalos que vão de uma semana a um ano ou mais. Novos testes conduzem a intensificações sucessivamente maiores, correndo o risco de interpretarmos como conversão tuberculínica algo que, por este motivo, não tem esse significado. A revacinação B.C.G. não aumenta o seu efeito protector mas intensifica a reacção tuberculínica auxiliando, assim, um efeito booster<sup>27</sup>. A confusão com sintomatologia de outras afecções pode contribuir de maneira significativa para o atraso no diagnóstico da TB pulmonar e extrapulmonar<sup>27</sup>. Nas idades avançadas, muitas vezes, o diagnóstico só é feito a partir de biópsias teciduais de vários locais, como pulmão, pleura, linfonodos, fígado, medula óssea, as quais revelam granulomas com necrose caseosa<sup>27</sup>.

Em 2009 surgiram no mercado novas técnicas, os “*Interferon Gamma Release Assays*” (IGRA), que permitem analisar a resposta imunológica à infecção por *M. tuberculosis*. Estes testes baseiam-se na detecção de Interferão-Gama (IFN- $\gamma$ ) produzido pelos linfócitos após estimulação com determinados péptidos que mimetizam proteínas presentes nas estirpes patogénicas do complexo *M. tuberculosis*, mas ausentes da estirpe BCG vacinal e da maioria das micobactérias não tuberculosas<sup>56</sup>.

Tal como acontece com o TT, os testes IGRA não permitem distinguir entre doença e latência. No entanto, apresentam algumas mais-valias<sup>56</sup>:

- a) Têm uma interpretação mais reprodutível, uma vez que os resultados são qualitativos (positivo/negativo/indeterminado);
- b) Não são afectados pela vacinação BCG, reduzindo-se assim os resultados falso-positivos;
- c) Não apresentam efeito “boosting”, isto é, a realização do teste IGRA não afecta o resultado de testes posteriores;
- d) Têm demonstrado maior especificidade, particularmente nas pessoas imunocompetentes.

As principais desvantagens incluem a necessidade de equipamento e pessoal especializado para a realização do teste, e haver ainda pouca experiência clínica na interpretação dos resultados. Em doentes imunodeprimidos e nas crianças existe o risco de falsos negativos (baixa sensibilidade).

Actualmente, as principais directrizes a nível mundial recomendam o uso do IGRA como teste complementar do TT<sup>56</sup>. Estudos de custo-eficácia têm demonstrado maior utilidade deste tipo de testes como meio de confirmação de um resultado tuberculínico positivo. A população alvo para a realização dos testes são todas as pessoas em risco de infecção tuberculosa, de qualquer idade e qualquer que seja o seu estado de imunocompetência, desde que sejam candidatos a tratamento da Infecção Tuberculosa Latente (ITBL) e em que o TT for considerado insuficiente para a decisão.

Pessoas de qualquer idade com imunodepressão, após contacto próximo com doente com TB infecciosa, considera-se um resultado tuberculínico positivo ( $\geq 5$  mm) e torna dispensável a requisição de teste IGRA, uma vez que, por si só, o teste tuberculínico é suficiente para tornar esta população elegível para tratamento.

Sempre que o resultado do TT for negativo (<5 mm) deve ser requisitado teste IGRA - um resultado de IGRA positivo torna o doente elegível para tratamento.

Perante um resultado indeterminado ou negativo deve repetir-se o teste tuberculínico às 8-12 semanas. Entretanto, deve considerar-se a instituição de quimioprofilaxia<sup>56</sup>.

Adultos não imunodeprimidos, após contacto próximo com doente com TB infecciosa, considera-se que um resultado de TT  $\geq 15$  mm confere, só por si, elevado grau de elegibilidade. Contudo, se for acessível, o teste IGRA irá contribuir para a ponderação do tratamento - um resultado de IGRA negativo ou indeterminado poderá suportar a decisão de aguardar e repetir os testes.

Um resultado de TT entre 10-14 mm requer confirmação com teste IGRA: se o resultado do IGRA for positivo, o doente é elegível para tratamento; se for negativo, não é elegível e deve repetir o teste IGRA às 8-12 semanas; se for indeterminado, a decisão de tratamento deve ser ponderada, de forma individualizada e conforme o risco, devendo repetir-se o teste IGRA às 8-12 semanas.

Um resultado de TT negativo (<10 mm) não requer confirmação com IGRA. Deve protelar-se a decisão de tratamento e repetir o TT às 8-12 semanas.

Relativamente aos doentes que forem considerados não imunodeprimidos, se o TT for positivo, são elegíveis para tratamento, podendo ser vantajoso fazer o teste IGRA para confirmar a infecção. Nos casos em que se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn e que não tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior deve considerar-se a indicação de tratamento<sup>56</sup>.

Perante um candidato a tratamento imunossupressor, podemos considerar três pontos de referência<sup>56</sup>:

- a) Quer seja ou não imunodeprimido, deve adoptar-se um cutoff de 5mm para a positividade do TT.
- b) O doente é sempre elegível para tratamento, excepto se for não imunodeprimido, anérgico à tuberculina e IGRA negativo (ou indeterminado).
- c) Como os resultados da tuberculina e do IGRA não são determinantes para a decisão de elegibilidade para tratamento nos doentes com critérios de imunodepressão, estes testes podem ser dispensáveis para a decisão de tratamento. Contudo, a documentação dos processos com estes dados relativos à imunidade celular provocada pela infecção tuberculosa parece ser de grande valor.

## **Tratamento da TB**

Existem regras básicas e fundamentais para o tratamento da TB. Em primeiro lugar o médico tem que ter a noção de que o abandono do tratamento é o maior transtorno que pode ocorrer para o paciente e para a epidemiologia da doença, com o aumento progressivo de bacilos resistentes na população.

Muitas das causas de abandono são de responsabilidade do sistema de saúde. Além das causas como a pobreza, o desemprego e a baixa escolaridade<sup>57</sup>. Outras causas são do paciente como o alcoolismo ou o uso de drogas ilícitas e o não entendimento da importância da doença e da adesão ao tratamento<sup>58</sup>. O médico tem que dizer claramente ao paciente que a TB é uma doença grave mas que tem cura e pode levar à morte se não tratada correctamente.

As características do BK importantes para a quimioterapia são seis:

1. Possibilidade de permanecer em latência por longos períodos em lesões fechadas;
2. Multiplicação lenta, dividindo-se a cada 14-20h;
3. Produz doença de evolução lenta;
4. Apresenta possibilidade de resistência natural e adquirida, que pode se transmitir;
5. Quanto maior o número de bacilos na lesão, maior a quantidade de resistência natural;
6. Desenvolve resistência à monoterapia, pela seleção de bacilos resistentes.

Deste modo, os princípios terapêuticos básicos, decorrentes das características acima citadas são:

- O tratamento tem que ser prolongado para (quase) esterilizar a lesão;
- Cada fármaco deve ser tomada de uma vez, para produzir um pico de concentração;
- A melhora clínica e radiológica é lenta;
- Na anamnese tem que constar a possibilidade de casos de TB na família, o(s) tratamento(s), cura ou abandono e história de tratamento prévio do paciente e cura ou abandono;
- A terapêutica inicial da TB tem que ser feita com três drogas bactericidas, de preferência (em alguns países usam-se quatro fármacos inicialmente, pois a resistência primária é mais acentuada);
- Em caso de tratamento sem resolução (resistência), a associação de mais um medicamento resulta em “monoterapia” e seleção de bacilos resistentes.

A isoniazida (H) e a Rifampicina (R) são os medicamentos de maior poder bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Associadas à pirazinamida (Z) e etambutol (E), constituem o esquema altamente eficaz em diminuir rapidamente a população bacteriana, evitando o aparecimento de estirpes resistentes e cortando a transmissibilidade da doença<sup>57</sup>. Deste modo, a terapêutica ideal da TB combina as ações bactericidas, de prevenção de resistências e de



esterilização dos diversos fármacos, devendo ser feita por um período de tempo suficientemente longo, de forma a evitar falências de tratamento e recaídas. A escolha do esquema terapêutico baseia-se na compreensão da biologia do *Mycobacterium tuberculosis*, no hospedeiro e nas actividades específicas dos fármacos, e deve levar em conta a prevalência e o padrão de susceptibilidade da TB na comunidade em questão. A duração mínima de um esquema terapêutico que inclua isoniazida e rifampicina é de 6 meses, mas a decisão sobre a duração do tratamento depende sempre da resposta do doente. Os regimes de tratamento mais prolongados destinam-se a doentes com alto risco de insucesso terapêutico. A administração da medicação, independentemente da sua frequência, deve ser numa única toma, em regime de toma observada directamente (TOD), com atitudes imediatas perante qualquer falta ao tratamento. Um esquema diário torna mais fácil a vigilância e a celeridade das atitudes para resolver as irregularidades. O conceito de administração medicamentosa intermitente está em evolução e tem sido utilizado noutros países. A administração intermitente facilita a observação, reduz os custos e a inconveniência para o doente, com menos deslocações e libertação do pessoal de saúde. Os esquemas intermitentes devem ser sempre utilizados com cautela em indivíduos de risco para toxicidade medicamentosa.

## **Esquemas Terapêuticos**

### Casos Novos

O esquema terapêutico recomendado no tratamento de adultos com TB tem uma duração mínima aceitável de 6 meses e compreende duas fases (Tabela 5):

Tratamento da tuberculose de acordo com o grupo de diagnóstico		
Doentes	Regimes de tratamento recomendados	
	Fase inicial	Fase de continuação
Caso novo	2 HRZE	4,7,10 HR
Retratamento Tratamento após insucesso	2 HRZES / 1 HRZE*	5 HRE*
Crónicos (baciloscopias persistentemente positivas após retratamento supervisionado) Resistência suspeita ou comprovada	Regimes dirigidos Devem ser discutidos com centro de referência para a Tuberculose Multirresistente	

\* O etambutol e a estreptomicina poderão ser retirados da fase inicial do tratamento assim que for obtido o teste de susceptibilidade aos antibacilares, garantindo sensibilidade aos outros fármacos em uso (H, R, Z)

Tabela 5 – Esquemas padronizados recomendados para o tratamento de TB enquanto se aguarda pelos testes de susceptibilidade aos antibacilares.

*Fase inicial:* 2 meses de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E)

Objectivo: morte rápida dos bacilos e melhoria dos sintomas.

*Fase de continuação* (depois da fase inicial, já com negativação e com conhecimento do antibiograma para os fármacos de primeira linha): 4, 7 ou 10 meses de H e R.

Objectivo: esterilização com eliminação dos bacilos residuais, prevenindo as recidivas.

A TOD é a estratégia preferida para todos os esquemas<sup>59</sup>. A recomendação do uso de quatro fármacos na fase inicial é baseada na proporção geral de novos casos de TB provocados por microrganismos resistentes à H (menos falências e recaídas)<sup>60-61</sup>.

A fase de continuação da terapêutica deverá ser superior aos 4 meses nas seguintes situações:

- Doentes com evolução bacteriológica mais lenta (ex: exames culturais da expectoração positivos no final do segundo mês de tratamento) e radiografia pulmonar inicial com evidência de cavitação<sup>62-63</sup>.

Neste caso, torna -se obrigatório excluir má adesão ao tratamento, resistência aos antibacilares (repetir antibiograma) e malabsorção de fármacos (doseamento sérico dos fármacos);

- Doentes que não puderam incluir pirazinamida na fase inicial de tratamento.

Nestes doentes, a fase de continuação deverá ter a duração de 7 meses. Deverá ter a duração de 10 meses nos casos de TB com envolvimento do SNC e ósseo (12 meses de tratamento total). Em relação à TB ganglionar ou de órgão, preconiza -se uma duração total de tratamento de 6 meses<sup>62</sup>. No entanto, dada a maior dificuldade de controlo bacteriológico e, por vezes, pior evolução clínica, é de admitir o prolongamento da fase de continuação da terapêutica.

### Retratamentos

Consideram-se em retratamento todos os indivíduos com tratamento anterior superior a um mês e que apresentem de novo exames directos e/ou culturais positivos. Estes casos têm uma maior probabilidade de resistência aos antibacilares e, por isso, recomenda-se que logo à data de diagnóstico seja efectuado teste molecular de resistência à isoniazida e rifampicina e de acordo com o seu resultado seja adoptado um esquema inicial padronizado de retratamento ou um esquema padronizado para a multi-resistência (se resistência à H + R) (Tabela 5). Qualquer um destes esquemas deverá ser ajustado em função do resultado do antibiograma entretanto efectuado.

### Situações Particulares

Na coinfeção por vírus de imunodeficiência humana (VIH), o tratamento da TB nos indivíduos infectados por VIH é semelhante ao dos indivíduos não infectados (2 HRZE/4HR). No entanto, existem algumas situações que podem condicionar a escolha do regime terapêutico, salientando-se a coexistência de outras doenças e seus tratamentos, o perfil psicológico do doente, a capacidade de adesão a tratamentos prolongados, o maior número de

interacções medicamentosas e de efeitos secundários, perturbações da absorção e reacções paradoxais no decurso das terapêuticas<sup>64-65-66-67</sup>. Nestes doentes deve -se privilegiar a toma da medicação conjunta (antibacilar e antirretroviral), com vista à melhoria da adesão ao tratamento.

### TB Extrapulmonar

Os conceitos relativamente ao tratamento da TB extrapulmonar são sobreponíveis aos da TB pulmonar. Os regimes de 6 meses que incluem H e R são eficazes para os casos de TB extrapulmonar com excepção da meningite tuberculosa ou da TB óssea. Neste caso, é recomendado um tempo de tratamento de 12 meses. O prolongamento do tratamento também é recomendado perante a evidência de uma resposta lenta, como ocorre frequentemente nos casos de TB ganglionar ou de órgão. A associação de corticosteróides está recomendada no caso de TB pericárdica e meníngea<sup>68-69</sup>.

### Insuficiência Renal

São apresentadas as doses recomendadas para doentes com insuficiência renal na Tabela 6<sup>68</sup>.

Em doentes a fazer hemodiálise, a administração da medicação deve ser efectuada após a diálise, de modo a evitar a remoção prematura de alguns fármacos.

Fármaco	É necessário alterar frequência da medicação?	Dose recomendada se <i>clearance</i> de creatinina <30 ml/min ou em doentes em hemodiálise
Isoniazida	Não	300 mg/dia
Rifampicina	Não	600 mg/dia
Pirazinamida	Sim	25 a 35 mg/kg por dose (administrado 3 vezes por semana – não diário)
Etambutol	Sim	15 a 25 mg/kg por dose (administrado 3 vezes por semana – não diário)
Estreptomicina	Sim	12 a 15 mg/kg por dose (administrado 2 a 3 vezes por semana – não diário)

Tabela 6 – Doses recomendadas perante insuficiência renal. A administração deve ser efectuada no dia da diálise, a seguir à mesma.

### Insuficiência Hepática

As H, R e Z são fármacos potencialmente hepatotóxicos que podem condicionar lesão hepática adicional em doentes com doença hepática prévia. No entanto, uma vez que as H e R são os fármacos mais importantes no tratamento da TB, deverão ser utilizados sempre que possível, mesmo na presença de alterações hepáticas. Se as enzimas hepáticas forem superiores a três vezes o normal na fase inicial do tratamento (e não podem ser associadas à própria TB), poderão ser utilizadas várias opções terapêuticas: 6 REZ (evitando a isoniazida); 9 HRE (podendo retirar o etambutol assim que for obtido o teste de susceptibilidade) – evitando assim a pirazinamida<sup>68</sup>. Em doentes com insuficiência hepática grave, pode optar -se por um esquema que inclua apenas um agente hepatotóxico (geralmente a rifampicina) associado ao etambutol (12 meses), preferencialmente associado a outro fármaco (fluoroquinolona) durante 2 meses. Perante a impossibilidade de utilização de qualquer um dos fármacos com potencial de hepatotoxicidade, e desde que não haja alterações da coagulação, poderá optar -se por um esquema que inclua etambutol, uma fluoroquinolona e um aminoglicosídeo<sup>68</sup>. Deverá tentar -se a introdução dos fármacos anteriores, assim que for possível.

### Mono e Polirresistências

Os casos de TB-MR devem ser orientados para os centros de referência regionais e comunicados ao Centro de Referência Nacional. Os casos de TB mono ou polirresistentes devem ter uma abordagem cuidada, uma vez que muitas vezes antecedem os quadros de multirresistência. Apresentam-se os casos mais frequentes e os esquemas terapêuticos recomendados (tabela 7)<sup>70</sup>.

<b>Padrão de resistência</b>	<b>Esquema recomendado</b>	<b>Duração mínima de tratamento (meses)</b>	<b>Comentários</b>
H (± S)	R+Z+E	6 a 9	Em casos de doença extensa pode-se associar uma uoroquinolona
H e Z	R+E+ uoroquinolona	9 a 12	Maior duração de tratamento nos casos de doença extensa
R	H+E+ uoroquinolona+ (Z durante os 2-3 primeiros meses)	12 a 18	Associação de agente injectável em caso de doença extensa
R + E (± S)	H+Z+ uoroquinolona+ (agente injectável durante os 2-3 primeiros meses)	18	Um curso superior (6 meses) do fármaco injectável em caso de doença extensa
R + Z (± S)	H+E+ uoroquinolona+ (agente injectável durante os 2-3 primeiros meses)	18	Um curso superior (6 meses) do fármaco injectável em caso de doença extensa

H=isoniazida; R=rifampicina; Z=pirazinamida; E=etambutol; S=estreptomicina

Tabela 7 – Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência.

#### Atitude face a interrupções do tratamento

Face a interrupções ou abandonos ao tratamento a decisão terapêutica deve ser baseada no resultado das baciloscopias, no tempo de abandono e no tempo de tratamento já efectuado:

1. Sempre que os exames directos ou culturais da expectoração, realizados à data da reintrodução da terapêutica anti-bacilar, forem positivos, o esquema terapêutico deve ser reiniciado, independentemente de qualquer outro factor. Nessa altura deve ser repetido teste de susceptibilidade aos antibacilares;

2. Se abandonou durante a fase inicial do tratamento (primeiros 2 meses)<sup>68</sup>:

a. Menos de 14 dias – prossegue tratamento (completar número de doses predefinidas);

b. Mais de 14 dias – reinicia tratamento;

3. Se abandonou durante a fase de manutenção<sup>68</sup>:

a. Mais de 80% das tomas previstas – ponderar terminar tratamento se as baciloscopias na fase inicial da apresentação do quadro eram negativas; caso contrário, prosseguir tratamento;

b. Menos de 80% das tomas previstas:

i. Mais de 3 meses de interrupção – reinicia tratamento;

ii. Menos de 3 meses de interrupção – prossegue tratamento (completar número de doses predefinidas).

Atitude face a efeitos adversos

Todos os antibacilares têm efeitos adversos. Devemos conhecê-los bem, de modo a identificá-los e a agir de imediato (Tabela 8).

<b>Antibacilar</b>	<b>Efeitos adversos principais</b>	<b>Efeitos adversos raros</b>
H	Neuropatia periférica <i>Rash</i> cutâneo Hepatite Sonolência e letargia	Convulsões Psicose Artralgia Anemia
R	Gastrintestinais (dor abdominal, náusea, vômitos) Hepatite Reacção cutânea generalizada Púrpura trombocitopénica	Osteomalacia Colite pseudomembranosa Insu ciência renal aguda Anemia hemolítica
Z	Artralgia Hepatite Gastrintestinais	Reacções cutâneas Anemia sideroblástica
E	Nevrite retrobulbar	Reacção cutânea generalizada Artralgia Neuropatia periférica
SM	Lesão vestibular ou do nervo auditivo Lesão renal Reacção de hipersensibilidade	Dor, <i>rash</i> ou induração no local de injeção

Tabela 8 – Fármacos e efeitos adversos<sup>71</sup>.

- Perante a ocorrência de efeitos adversos deve -se:
- Confirmar a dose dos fármacos utilizados;
- Excluir outras causas para os sinais e sintomas apresentados pelo doente;
- Estimar gravidade dos efeitos adversos;
- Suspender o/os fármacos responsáveis;
- Eventualmente re-introduzir os fármacos de forma gradual perante a resolução do quadro.

## Perturbações gastrointestinais

As perturbações gastrintestinais são mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento. Pode -se alterar a hora de administração, associar a administração da medicação à ingestão de alimentos ou utilizar, se necessário, medicação sintomática, como um protector gástrico.

## Toxicidade hepática

A toxicidade hepática está frequentemente associada ao tratamento anti-bacilar, sendo potencialmente grave. Define -se como uma elevação das transaminases superior a três vezes o limite superior do normal, na presença de sintomas ou elevação das transaminases superior a cinco vezes o limite superior do normal, na ausência de sintomas. Ocorre mais frequentemente nos indivíduos com hábitos etílicos, nos co-infectados pelo vírus da hepatite C ou vírus da hepatite B e nos indivíduos mais idosos. Perante um quadro de hepatotoxicidade, recomenda -se a suspensão de todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos (H, R, Z) e a identificação de outras causas possíveis (ex: vírica, álcool)<sup>68</sup>. Perante quadros de resolução mais lenta, prevê -se introdução temporária de um esquema terapêutico com fármacos com menor potencial hepatotóxico (ex: etambutol, estreptomicina, amicacina/canamicina, fluoroquinolona). As H, R e Z devem ser reiniciadas após a diminuição das transaminases para valores inferiores a duas vezes o normal, de forma gradual. Durante esse período, deve -se proceder a uma monitorização clínica e analítica. Quando se identifica o fármaco responsável pela hepatotoxicidade devem -se elaborar esquemas alternativos e eficazes. Na Tabela 9 apresentam -se esquemas alternativos face à necessidade de não se poderem utilizar alguns dos fármacos de primeira linha.



<b>Fármaco responsável pela toxicidade hepática</b>	<b>Esquema recomendado (fase inicial/fase de manutenção)</b>	<b>Duração mínima do tratamento</b>
H	RZE/RE (ou RZ)	6 a 9 meses
R	HZE/HE (ou HZ)	12 a 18 meses
Z	HRE/HR	9 meses

Tabela 9 – Esquemas alternativos, face à necessidade de não poder utilizar um dos fármacos de primeira linha.

### Lesões cutâneas

As lesões de erupção cutânea podem ser provocadas por qualquer um dos anti-bacilares. A atitude a tomar depende da gravidade da manifestação. Se a extensão das lesões for mínima poderá bastar a associação de anti-histamínico anti-H1 selectivo, não sendo necessária a interrupção do tratamento. Nas reacções generalizadas pode associar-se febre e/ou atingimento das mucosas. Deve-se suspender todo o tratamento. Após melhoria da erupção deve proceder-se à reintrodução gradual dos fármacos de 1.<sup>a</sup> linha.

### Orientação após início de tratamento da TB

A avaliação inicial de um doente com TB deve incluir sempre o rastreio de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)<sup>72</sup>. Um resultado positivo deve implicar sempre orientação para uma consulta de referenciação. Em doentes com comportamentos de risco deve ser pedido estudo serológico para hepatite B e C. Em algumas situações é necessário fazer o teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN)<sup>73</sup>. Essas situações incluem a presença de exame directo positivo em doente sem clínica nem radiologia sugestiva de doença ou pelo contrário a existência de exame directo negativo em doente com clínica e radiologia muito sugestiva de doença. Uma vez estabelecido o diagnóstico de TB e iniciado o seu correcto tratamento, é de grande importância manter um acompanhamento regular destes doentes, de forma a garantir que a terapêutica seja cumprida com o mínimo de efeitos secundários e que no final do tratamento o doente seja declarado como sucesso terapêutico.

A monitorização do tratamento e o seguimento clínico do doente envolvem diferentes vertentes, designadamente clínica, laboratorial e radiológica. Apresenta-se uma proposta de avaliação, salientando -se os pontos obrigatórios. A avaliação clínica deve ser efectuada no início do tratamento, através da colheita de uma história clínica detalhada, incluindo medição do peso corporal, uma vez que este condiciona a dose de medicação a instituir e o seu subsequente aumento é um indicador indirecto de uma resposta favorável ao tratamento. Posteriormente, a monitorização clínica deve fazer -se aos 15 dias de tratamento, aos 30 dias e depois mensalmente, para detecção de possíveis efeitos adversos da medicação ou complicações decorrentes da própria doença, como hemoptises, insuficiência respiratória, fistulização de adenopatias, entre outras. Após a conclusão do tratamento, dever -se -á manter o doente em vigilância clínica durante 2 anos, de 3 em 3 meses no primeiro semestre e posteriormente de 6 em 6 meses, com o intuito de identificar eventuais recaídas. O seguimento clínico do doente com TB compreende também uma avaliação laboratorial periódica, quer a nível de análises de sangue, quer a nível de análises microbiológicas. A colheita de sangue deverá ser realizada no início do tratamento, para avaliação dos valores basais do doente, aos 15 dias de tratamento, aos 30 e aos 60 dias e depois bi-mensalmente, até ao final do tratamento, devendo compreender a determinação dos valores de hemograma, plaquetas, transaminases, bilirrubinas (total e directa) e creatinina. Outros estudos estarão dependentes de outras comorbilidades associadas ou de queixas específicas. Esta avaliação seriada permite detectar complicações potenciais do tratamento anti-bacilar, como toxicidade hepática, renal ou hematológica.

No que se refere à avaliação e monitorização microbiológica ao longo do tratamento, preconiza -se sempre a realização de exame micobacteriológico (directo e cultural com antibiograma se cultura positiva) de expectoração no início do tratamento, aos dois meses e no fim de tratamento.

De modo a conseguir -se avaliar com maior rigor o tempo de negatificação e, desse modo, eficácia do tratamento implementado, poderá fazer -se exame micobacteriológico directo de 15 em 15 dias até obtenção de amostra negativa e exame micobacteriológico cultural mensal até à obtenção de 2 amostras negativas (estando incluída a do segundo mês). A avaliação radiológica deve ser efectuada no início do tratamento, para determinação do tipo de lesões (parenquimatosas/pleurais) e da sua extensão. Por rotina, o estudo radiológico deve ser repetido aos 2 meses de tratamento, para monitorização da resposta imagiológica à terapêutica, e no final do tratamento. Nos doentes em que persistam sintomas respiratórios no decurso do tratamento ou nos casos de TB pleural, poderá ser necessário repetir a radiografia torácica mais precocemente, com vista a excluir eventuais complicações.

Na Tabela 10 resume -se, de forma esquematizada, a monitorização de um doente com TB. Salienda -se que existem casos particulares, que, ou pelas comorbilidades do doente ou pelas complicações decorrentes da doença, obrigam a uma vigilância clínica e/ou laboratorial e/ou radiológica mais frequente.

Monitorização	Meses de tratamento							
	0	0,5	1	2	3	4	5	6
Clínica	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratorial (sangue)	X	X	X	X		X		X
Microbiológica (exame de expectoração directo e cultural)	X	X <sup>1</sup>		X				X
Teste de sensibilidade aos antibacilares	X			X <sup>2</sup>				
Radiológica	X			X		X		X

<sup>1</sup> De 15 em 15 dias até 2 amostras de exame directo consecutivas negativas

<sup>2</sup> Se exame directo e cultural ainda positivos

Tabela 10 – Monitorização de um doente com TB.

## Notificação dos casos de TB

Os dados de vigilância da TB, construídos com base no registo e notificação de casos, devem permitir acompanhar a evolução da situação epidemiológica da doença e a identificação de grupos de pessoas nas quais se justifica um reforço da intervenção.

Actualmente, em Portugal existem dois sistemas de vigilância da TB: o sistema das Doenças de Declaração Obrigatória, vulgarmente designado por sistema DDO, e o sistema de informação intrínseco ao Programa Nacional de Luta contra a TB, conhecido como SVIG - TB.

A vasta maioria dos casos de TB em idosos é consequente a estirpes sensíveis às drogas antibacilares. A resistência aos antimicrobianos empregados é rara, pois estima-se que a maior parte dos pacientes foi contaminada antes do advento da quimioterapia anti-tuberculósica<sup>28</sup>. Desse modo, o tratamento antimicrobiano no paciente idoso não difere daquele padronizado pela DGS (Tabela 5). Talvez o principal problema para o tratamento adequado da TB nos idosos seja a má aderência ao tratamento. Como vários medicamentos são utilizados, faltas de memória, estados depressivos, distúrbios de visão, estados confusionais associados à isquemia cerebral, dificuldades de deambulação – todos frequentes na velhice –, podem impedir o tratamento correcto. O idoso apresenta alterações morfológicas, metabólicas e de homeostase que favorecem o aparecimento de reações adversas dos medicamentos com muito maior frequência do que as encontradas em pacientes de menor idade. Insuficiência hepática e renal e diminuição da absorção intestinal são fatores que devem ser levados em consideração no tratamento da TB no idoso<sup>26</sup>. A senescência apresenta maior risco para hepatotoxicidade pela isoniazida, principalmente nos casos com história de doença hepática preexistente. Assim, recomenda-se o estudo da função hepática antes do início da terapia tuberculostática e durante o tratamento.

A isoniazida também pode provocar manifestações neuropsiquiátricas e na concomitante deficiência em piridoxina, constitui na idade avançada um importante factor predisponente<sup>71-</sup><sup>74</sup>. O etambutol pode causar neurite óptica, cujas manifestações incluem diminuição do campo visual, escotomas e distúrbios da visão do verde-vermelho. Esses sintomas podem não ser

valorizados em idosos que já apresentem alterações visuais. Assim, está indicada a avaliação oftalmológica antes do início da terapia com etambutol<sup>71</sup>. Os pacientes idosos também têm risco aumentado de desenvolver disfunção vestibular quando usam estreptomicina<sup>28</sup>. Assim, a dose desse medicamento deve ser muito bem estabelecida em relação ao peso, estando recomendada, em geral, a metade da dose preconizada para o adulto jovem. Sendo frequente o uso de outros medicamentos pelos idosos, deve-se estar atento para possíveis interações entre fármacos. Lembrar que a rifampicina aumenta a probabilidade de lesões hepáticas em algumas associações e diminui os níveis plasmáticos dos digitálicos, hipoglicemiantes orais, anticoagulantes orais e corticosteróides, o que, por vezes, tornam-se necessárias correções na dose ou troca de fármaco<sup>71</sup>. O internamento desses pacientes pode ser uma solução para abordar apresentações graves, efeitos adversos, constantes descompensações de doenças associadas e, não raramente, graves situações sociais relacionadas ao isolamento ou rejeição do idoso<sup>71</sup>.

## **Quimioprofilaxia**

A quimioprofilaxia consiste na administração de medicamentos capazes de prevenir a infecção pelo bacilo da TB (quimioprofilaxia primária) ou de evitar que o indivíduo, já infectado, adoça (quimioprofilaxia secundária). A principal droga utilizada é a isoniazida (H), na dose de 10mg/kg de peso corporal (dose máxima de 300 a 400 mg), diariamente, numa toma única, pela manhã, durante 6 meses<sup>59</sup>.

Possui grande poder bactericida, menos efeitos colaterais indesejáveis e menor custo. Em caso de intolerância à isoniazida, pode-se usar a rifampicina na dose de 10 mg/kg (dose máxima de 600mg), numa dose única pela manhã, por um período de 3 meses<sup>59</sup>.

A quimioprofilaxia secundária é indicada para indivíduos já infectados, que apresentam derivado de proteína purificada (PPD), (sinónimo de TT ou prova tuberculínica), rector forte e que pertençam aos grupos de maior risco de virem a apresentar TB<sup>59</sup>.

Na tabela 11 é apresentado o algoritmo para o diagnóstico de infecção latente, e consequente ponderação de tratamento, após contacto próximo com TB infecciosa, conforme a vulnerabilidade da população alvo e os resultados dos testes, correlacionando o TT/TST e o teste IGRA<sup>56</sup>.

População Alvo	Tuberculina (TST)	IGRA	Tratamento	Seguimento
Crianças <5 anos (1)	Positivo (≥10mm)	(2)	Elegível	(4)
		Positivo	Elegível	(4)
	Positivo (5-9mm)	Indeterminado	Não elegível(3)	TST 8-12 sem (6)
		Negativo	Não elegível(3)	TST 8-12 sem (6)
		Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Não elegível	TST 8-12 sem(6)
Negativo (<5mm)	Negativo	Não elegível	TST 8-12 sem(6)	
	(2)	Elegível	(4)	
Pessoas de qualquer idade imunodeprimidos (1)	Positivo (>5mm)	(2)	Elegível	(4)
	Negativo (<5mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Não elegível	TST 8-12 sem
		Negativo	Não elegível	TST 8-12 sem
Crianças ≥5 anos ou adultos não imunodeprimidos	Positivo (≥15mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Cfm o risco(5)	Trata ou repete IGRA
		Negativo	Cfm o risco(5)	Trata ou repete IGRA
	Positivo (10-14mm)	Positivo	Elegível	(4)
		Indeterminado	Cfm o risco(5)	Trata ou repete IGRA
		Negativo	Não elegível	IGRA 8-12 sem
	Negativo (<10mm)	(2)	Não elegível	TST 8-12 sem

- (1) A indicação de não elegível refere-se estritamente a tratamento completo para TB Latente. Pelo seu elevado risco, estes contactos devem fazer quimioprofilaxia;
- (2) Nestas situações a requisição de teste IGRA é dispensável, sendo o resultado do teste tuberculínico suficiente para decidir sobre elegibilidade para tratamento do caso em causa;
- (3) Excepto se se tratar de uma criança não vacinada com BCG;
- (4) Nos casos em que é elegível o tratamento da ITBL, depois de despiste cuidadoso de TB em actividade, dever-se-á ponderar o risco de hepatotoxicidade e as condições de adesão ao tratamento. Não é recomendada a repetição de qualquer destes testes durante ou depois do tratamento da ITBL, a menos que se trate de outro episódio de exposição;
- (5) Conforme (Cfm) o grau de risco estimado com base no grau de exposição, a decisão deve ser individualizada;
- (6) Depois das 8 semanas ou depois do período de quimioprofilaxia para decidir continuar ou não com o objectivo de tratar a ITBL.

Tabela 11 – Algoritmo para o diagnóstico de infecção latente da TB correlacionando os testes TST e Teste IGRA<sup>56</sup>.

## **Intervenção Multidisciplinar**

Os idosos, constituindo o grupo etário com especificidades próprias, apresentam características que os diferem de grupos etários de idades mais baixas, nomeadamente a coexistência de comorbilidades, a nível físico e psicossocial. Deste modo, a abordagem destes pacientes deve ser particularizada e individualizada. Neste contexto, surge o conceito de intervenção multidisciplinar. Este conceito é definido como um processo multidimensional e interdisciplinar, que decorre desde o diagnóstico até ao tratamento e consequente acompanhamento, focado e adaptado a cada idoso, tendo em conta o seu estado físico e mental, bem como a sua capacidade funcional<sup>75</sup>, nunca descurando a fragilidade que muitas vezes o caracteriza. A intervenção multidisciplinar envolve vários profissionais de saúde, nomeadamente neste contexto, o pneumologista, o radiologista, o geriatra, o fisioterapeuta, o nutricionista e o assistente social, entre outros, cada um exercendo funções distintas, colaborando entre si, numa espécie de simbiose, de forma a potenciar os resultados reflectidos no paciente<sup>75</sup>. A intervenção multidisciplinar abrange uma avaliação inicial geriátrica completa, englobando a identificação de todos os problemas médicos e psicossociais pelo geriatra. A componente médica do tratamento a cargo do pneumologista e do geriatra<sup>75</sup>. A prescrição de um plano de fisioterapia adequado (incluindo a calendarização, intensidade e duração dos exercícios) por parte do fisioterapeuta. E por último, a avaliação do ambiente em ambulatório e prestação de suporte social se necessário (ingresso num lar) pelo assistente social<sup>75</sup>.

# Discussão

A TB é uma importante causa de morbidade e de mortalidade no mundo, especialmente na Ásia e em África<sup>9</sup>. A resistência aos anti-bacilares, quer na TB-MR, quer na TB-XDR tem vindo a diminuir, embora apresente um carácter endémico nas áreas metropolitanas de Lisboa e do Porto (SVIG-TB 2014). Nos idosos, o predomínio masculino sugere duas hipóteses: a maior predisposição à TB do homem, por mecanismos biológicos ainda não comprovados, e/ou a maior exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* no período em que ainda eram jovens e tinham maior circulação social<sup>76</sup>. Há um relativo consenso na literatura a respeito de a infecção endógena ser o principal mecanismo patogénico na esmagadora maioria dos casos de TB pulmonar nos idosos<sup>76</sup>. Sintomas como a tosse e a expectoração encontram-se diminuídos nos idosos, decorrentes das alterações fisiológicas do processo de envelhecimento. Somente as queixas constitucionais pouco específicas, como o emagrecimento e febrícula, foram mais observadas nos idosos, o que aumenta a necessidade de suspeição clínica para um diagnóstico correcto. A literatura mostra predominância de sintomas inespecíficos<sup>77</sup> e diferentes achados respiratórios em cada série<sup>77-78</sup>. O tempo mediano dos sintomas clínicos nos idosos é superior ao dos não idosos, podendo reflectir a baixa suspeita clínica de tuberculose no idoso, em especial naqueles com predominância de sintomas inespecíficos e radiografia atípica (lesões nos lobos inferiores, massas, atelectasia, etc.)<sup>77</sup>. A TB no idoso apresenta, de facto, características particulares. A história de TB no passado é predominante. O tempo para o diagnóstico é mais longo, pois não se dá a devida importância aos sintomas apresentados, e porque o médico considera menor a possibilidade de TB. A associação com diabetes, doenças cardiovasculares e doenças pulmonares é maior. A dispneia e o emagrecimento são mais



prevalentes, os eventos adversos associados aos medicamentos antibacilares são mais intensos, o índice de cura é menor, e a mortalidade é significativa<sup>50</sup>. A dispneia é relatada em maior percentagem de casos, provavelmente pela menor reserva cardiopulmonar ou pela maior incidência de outras doenças torácicas nesta faixa etária<sup>28</sup>. Tal como no jovem, a TB no idoso é mais frequentemente localizada nos pulmões<sup>26-27</sup>. Por outro lado, podem apresentar dificuldade nas atividades da vida diária, fadiga crónica, anorexia progressiva, prejuízo cognitivo ou febre baixa sem explicação. Estas alterações condicionam inúmeras vias do sistema imunitário, desde do compromisso funcional das células apresentadoras de antígenos e das células fagocitárias, à menor capacidade efectoras linfocitária e à diminuição da produção de anticorpos e perda da respectiva eficácia<sup>52</sup>. Todas estas modificações decorrentes do envelhecimento contribuem para uma maior susceptibilidade às agressões internas e externas, diminuindo a capacidade defensiva e de adaptação do aparelho respiratório e promovendo o aparecimento de diversos quadros clínicos, dos quais a TB não é excepção. As principais alterações tomográficas associadas com atividade de doença são representadas por nódulos acinares agrupados, caracterizando a imagem descrita como árvore em brotação (*tree-in-bud*), espessamento das paredes cavitárias, dilatação e agrupamento de brônquios adjacentes às alterações parenquimatosas, além de confluência de lesões e opacidades em vidro fosco<sup>54</sup>. Nos idosos, a doença cavitária pulmonar possui menor prevalência do que aquela observada em adultos jovens. A apresentação radiológica da TB pulmonar pode ser atípica em mais de 20% dos casos. Diversos autores têm mostrado maior frequência do padrão retículo-nodular nesta população<sup>53</sup>. A baciloscopia da expectoração permanece o exame de confirmação de escolha, sendo realizada preferencialmente em pelo menos três amostras. Contudo, nos idosos, observa-se maior proporção de casos sem confirmação bacteriológica<sup>27</sup>. Essa dificuldade para identificar o *M. tuberculosis* pode dever-se a alguns

factores, incluindo: menor facilidade em obter amostras de expectoração nesta população por diminuição do reflexo da tosse e deficiência no transporte mucociliar<sup>26</sup>.

Dessa forma, se o exame das secreções for negativo, métodos invasivos não devem ser descartados para a elucidação diagnóstica. A fibrobroncoscopia permite a realização do lavado brônquico e biópsia transbrônquica, sendo exequível na grande maioria dos pacientes<sup>27</sup>. No decurso da senescência do sistema imuno-celular, a reactividade à prova tuberculínica tende a diminuir ou até mesmo desaparecer nos idosos, tal como se observa nos indivíduos que nunca tiveram a infecção<sup>28</sup>. A caquexia, que é frequentemente observada nessa população de pacientes, também contribui de forma decisiva para a negatividade do teste tuberculínico (TT), mesmo na presença de TB-doença<sup>30</sup>. É frequente, entre os idosos, o efeito de booster, com resposta de aumento da induração quando se realiza um novo teste sequenciado<sup>26</sup>. A confusão com sintomatologia de outras afecções pode contribuir de maneira significativa para o atraso no diagnóstico da TB pulmonar e extrapulmonar<sup>27</sup>. Nas idades avançadas, muitas vezes, o diagnóstico só é feito a partir de biópsias teciduais de vários locais, como pulmão, pleura, linfonodos, fígado, medula óssea, as quais revelam granulomas com necrose caseosa<sup>27</sup>. Tal como acontece com o TT, os testes IGRA não permitem distinguir entre doença e latência. No entanto, apresentam algumas mais-valias<sup>56</sup>. Relativamente aos doentes que forem considerados não imunodeprimidos, se o TT for positivo, são elegíveis para tratamento, podendo ser vantajoso fazer o teste IGRA para confirmar a infecção. Nos casos em que se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn e que não tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior deve considerar-se a indicação de tratamento<sup>56</sup>. Muitas das causas de abandono do tratamento são de responsabilidade do sistema de saúde. Além das causas como a pobreza, o desemprego e a baixa escolaridade<sup>57</sup>. Outras causas são do paciente como o alcoolismo ou o uso de drogas ilícitas e o não entendimento da importância da doença

e da adesão ao tratamento<sup>58</sup>. A vasta maioria dos casos de TB em idosos é consequente a estirpes sensíveis às drogas anti-bacilares.

A resistência aos antimicrobianos empregados é rara, pois estima-se que a maior parte dos pacientes foi contaminada antes do advento da quimioterapia anti-tuberculósica<sup>28</sup>. Desse modo, o tratamento antimicrobiano no paciente idoso não difere daquele padronizado pela DGS. O esquema terapêutico recomendado no tratamento de adultos com TB tem uma duração mínima aceitável de 6 meses e compreende duas fases. Uma Fase inicial com 2 meses de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E), cujo objectivo é a morte rápida dos bacilos e melhoria dos sintomas. Seguida de uma Fase de continuação (depois da fase inicial, já com negatificação e com conhecimento do antibiograma para os fármacos de primeira linha): 4, 7 ou 10 meses de H e R. O objectivo consiste na esterilização com eliminação dos bacilos residuais, prevenindo as recidivas. A TOD é a estratégia preferida para todos os esquemas<sup>59</sup>. A recomendação do uso de quatro fármacos na fase inicial é baseada na proporção geral de novos casos de TB provocados por microrganismos resistentes à H (menos falências e recaídas)<sup>60-61</sup>. Em relação à TB ganglionar ou de órgão, preconiza -se uma duração total de tratamento de 6 meses<sup>62</sup>. A associação de corticosteróides está recomendada no caso de TB pericárdica e meníngea<sup>68-69</sup>. Talvez o principal problema para o tratamento adequado da TB nos idosos seja a má aderência ao tratamento. Como vários medicamentos são utilizados, faltas de memória, estados depressivos, distúrbios de visão, estados confusionais associados à isquemia cerebral, dificuldades de deambulação – todos frequentes na velhice –, podem impedir o tratamento correcto. O idoso apresenta alterações morfológicas, metabólicas e de homeostase que favorecem o aparecimento de reações adversas dos medicamentos com muito maior frequência do que as encontradas em pacientes de menor idade. Insuficiência hepática e renal e diminuição da absorção intestinal são fatores que devem ser levados em consideração no tratamento da TB no idoso<sup>26</sup>. A isoniazida também pode provocar

manifestações neuropsiquiátricas e na concomitante deficiência em piridoxina, constitui na idade avançada um importante factor predisponente<sup>71-74</sup>.

O etambutol pode causar neurite óptica, cujas manifestações incluem diminuição do campo visual, escotomas e distúrbios da visão do verde-vermelho. Esses sintomas podem não ser valorizados em idosos que já apresentem alterações visuais. Assim, está indicada a avaliação oftalmológica antes do início da terapia com etambutol<sup>71</sup>. Os pacientes idosos também têm risco aumentado de desenvolver disfunção vestibular quando usam estreptomicina<sup>28</sup>. A rifampicina aumenta a probabilidade de lesões hepáticas em algumas associações e diminui os níveis plasmáticos dos digitálicos, hipoglicemiantes orais, anticoagulantes orais e corticosteróides, o que, por vezes, tornam-se necessárias correcções na dose ou troca de fármaco<sup>71</sup>. O internamento desses pacientes pode ser uma solução para abordar apresentações graves, efeitos adversos, constantes descompensações de doenças associadas e, não raramente, graves situações sociais relacionadas ao isolamento ou rejeição do idoso<sup>71</sup>. A quimioprofilaxia secundária é indicada para indivíduos já infectados, que apresentam derivado de proteína purificada (PPD), (sinónimo de TT ou prova tuberculínica), rector forte e que pertençam aos grupos de maior risco de virem a apresentar TB<sup>59</sup>. A extensão da TB, avaliada pela uni ou bilateralidade, mostrou que a doença bilateral foi mais comum nos idosos, o que é compatível com a maior susceptibilidade imunológica e com o maior tempo sintomático observados neste grupo, sugerindo que a demora diagnóstica permite uma progressão maior desta patologia infecciosa. O TT, embora não tenha capacidade diagnóstica, mostrou que estes doentes são reactivos, independentemente do factor idade, concordando com alguns autores que demonstraram sensibilidade de até 80% no teste tuberculínico de idosos<sup>79</sup>. Outros, pelo contrário, relataram maior sensibilidade da reacção em jovens<sup>80</sup>. Quanto aos métodos bacteriológicos, em todos os materiais, a cultura para micobactérias teve frequência de positividade maior do que a baciloscopia directa. As formas de TB

extrapulmonar mais frequentes são a linfática extratorácica e a pleural e mais de metade dos casos confirmados de TB foram-no por estudo cultural (SVIG-TB 2014).

A intervenção multidisciplinar é definida como um processo multidimensional e interdisciplinar, que decorre desde o diagnóstico até ao tratamento e consequente acompanhamento, focado e adaptado a cada idoso, tendo em conta o seu estado físico e mental, bem como a sua capacidade funcional<sup>75</sup>, nunca descurando a fragilidade que muitas vezes o caracteriza. Esta envolve vários profissionais de saúde, nomeadamente neste contexto, o pneumologista, o radiologista, o geriatra, o fisioterapeuta ou o assistente social, entre outros, cada um exercendo funções distintas, colaborando entre si, numa espécie de simbiose, de forma a potenciar os resultados reflectidos no paciente<sup>75</sup>.

# Conclusão

O presente estudo apresenta limitações metodológicas do modelo retrospectivo adoptado e possibilidade de haver viés de informação devido ao uso de dados secundários. Mesmo assim, ficou clara a existência de aspectos biológicos e epidemiológicos relacionados à TB nos idosos, como o sexo masculino e a história prévia de TB. Quanto ao aspecto clínico, foi possível distinguir que o conjunto sintomático respiratório e constitucional com algumas especificidades nos idosos, estabelecendo algumas associações de interesse: a dispneia e o emagrecimento são mais comuns nos idosos, enquanto a hemoptise e a febre alta, nos não idosos. A radiologia torácica evidenciou formas atípicas na apresentação dos idosos, tendo sido a bilateralidade, mais comum nos idosos, a qual parece ter relação com o maior tempo requerido para o diagnóstico. Há poucas diferenças na positividade dos principais métodos diagnósticos, este achado sugere uma baixa suspeição clínica de TB neste grupo etário.

# Agradecimentos

Sendo da praxe fazer agradecimentos, aprecio a forma encorajadora e pelos estímulos constantes dos meus amigos mais chegados, ao longo da elaboração deste trabalho. Assim sendo, reconheço e agradeço profundamente ao Ricardo Cleto Marinho e ao Jorge Caetano Pereira.

Ao reconhecido Dr. Paulo Terrível Cravo Roxo, pela sua pronta disponibilidade em eventuais solicitações para a elaboração deste trabalho de revisão.

Ao meu orientador de tese, o Senhor Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo pela imediata disponibilidade demonstrada em ter aceitado tutorar este trabalho. As suas correções e críticas permitiram a execução de uma tese de mestrado mais correcta, profícua e rigorosa.

Para terminar, dedico este trabalho final de curso, na obtenção de grau de mestre em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, à minha querida e saudosa mãe, Maria da Cruz Santos Marques.

Paulo Ventura

# Bibliografia

1. Pina J. *A Tuberculose Na Viragem Do Milénio.*; 2000.
2. Hospital Pulido Valente 5<sup>a</sup> Reunião Pneumologistas. *Monografia Beecham: Tuberculose.*; 1991.
3. Coll P. *Fármacos Con Actividad Frente a Mycobacterium Tuberculosis. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica.*; 2003.
4. Guelar A. *A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis among HIV-Infected Patients.*; 1993.
5. Narain, J.P., M.C. Raviglione and AK. *HIV-Associated Tuberculosis in Developing Countries: Epidemiology and Strategies for Prevention. Tubercle and Lung Disease.*; 1992.
6. World Health Organization. *Antituberculous Drug Resistance in the World.*; 2005.
7. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control.*; 1997.
8. World Health Organization. *Guidelines for the Management of Drug Resistant Tuberculosis.*; 1997.
9. Talip BA et al. *An Update on Global Tuberculosis. Infectious Diseases: Research and Treatment.*; 2013.
10. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.*; 2012.
11. M.C. and MBSR. XDR tuberculosis - implications for global public health. (Perspective). *NEnglJMed.* 2007;356:656-659.
12. Macedo R, Amorim A, Pereira E. *Revista Portuguesa de Pneumologia - Rev Port Pneumol.* 2006;15(3):353-365. 13. Raviglione MC OR. Tuberculose. In: *Medicina Interna de Harrison.*; 2013:1340.
14. Pfyffer, G.E.; Brown- Elliott BA., JR W. *Mycobacterium: General characteristics, isolation, and staining procedures.* 2003:532-559.
15. Yam WC, Yuen KY, Kam SY, et al. Diagnostic application of genotypic identification of mycobacteria. *J Med Microbiol.* 2006;55:529-536. doi:10.1099/jmm.0.46298-0.
16. Vincent, V.; Brown-Elliott, B.A.; Jost JR al. KC. et. *Mycobacterium: Phenotypic and Genotypic Identification.* 2003:560-584.



17. Cooper A. The protective immune response to Mycobacterium tuberculosis. 1995:512-516.
18. Fentor MJ. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Immunology*. 1996;p.683-690.
19. Flynn JL. Immunology of tuberculosis. 2001:93-129.
20. Orme IM. T cell response to Mycobacterium tuberculosis. 1993:1481-1497.
21. Afiune JB. Transmissão e imunopatogenia da tuberculose. *J Pneumol*. 1993;p93-p129.
22. Salminen, A.; Kaarniranta, K.; Kauppinen A. Interactome controls the crosstalk between apoptosis, autophagy and inflammasome activation: Impact on the aging process. *Ageing Res Rev*. 2013;12:p.520-534.
23. Appay, V.; Sauce D. Naive T cells: the crux of cellular immune aging? *Exp gerontol*. 2014;v.54:p.90-93.
24. Zhang, W.; Brahmakshatrya, V.; Swain SL. CD4 T cell defects in the aged: causes, consequences and strategies to circumvent. *Exp Gerontol*. 2014;v54:p.67-70.
25. Youa, J.; Donga, H.; Mannb ER. et al. Ageing impairs the T cell response to dendritic cells. *Immunobiology*. 2013;v218:p.1077-1084.
26. Morris S. Pulmonary tuberculosis in the elderly: a different disease? *Thorax*. 1990;(n.45):p.912-913.
27. Rajagopalan, S.; Yoshikawa T. Tuberculosis. Principles of geriatric medicine and gerontology. 2003;5th ed.
28. Sood R. The problem of geriatric tuberculosis. *J Ind Acad Cl Med*. 2000;v.5:p.156-162.
29. Rocha, M.; Pereira, S.; Barros H. et al. Does pulmonary tuberculosis change with ageing? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;v.1:p.147-151.
30. Pérez-Guzmán, C.;Vargas, M.H.; Torres-Cruz A. et al. Does aging modify : obnubilacion pulmonary tuberculosis? 1999;v.116:p.961-967.
31. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. 2001;v.33:p.1043-1049.
32. MaCShane H. Susceptibility to tuberculosis – the importance of the pathogen as well as the host. *Clin Exp Immunol*. 2003;v.133:p.20-21.
33. Saunders, B.; Cooper AM. Restraining micobactéria: role of granulomas in mycobacterial infections. 2000;v.78:p.334-341.

34. Tully, G.; Kortsik, C.; Hohn, H. et al. Highly focused T cell responses in latent human pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol.* 2005;v.174:p.2174-2184.
35. Samuelson J. Robbins pathologic basis of disease. In: *ROBBINS*. Vol 6th Editio.; 1999;p 349-351.
36. Sharma, M.P.; Bathia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;v.120:p.305-315.
37. Hovarth, K.D.; Whelan RI. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. 1998;v.93:p.692-696.
38. Bayindin, C.; Mette, O.; Bilgic B. Retrospective study of 23 pathologically proven cases of central nervous system tuberculomas. 2006;v.108:p.353-357.
39. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):p1034-p1039.
40. Rajagopalan S YT. Tuberculosis in longterm-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(9):p.611-615.
41. Capone, D.; Mogami, R.; Skinner, L.F.; Rosemberg S. Extrapulmonary tuberculosis. 2002;5th Ed:p.324-334.
42. Kataria, Y.P.; Khurshid L. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest 2001.* 2001;p.334-336.
43. Nagesh, B.S.; Sehgal, S.; Jindal, S.K.; Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest.* 2001;v.119:p.1737-1741.
44. Schaible,U.E.; Collins, H.L.; Kaufmann SH. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Adv Immunol.* 1999;v.71:p.267-377.
45. Snider, D.E.; Raviglione, M.; Kochi A. Tuberculosis pathogenesis, protection and control. 1994;p.3-11.
46. Fiuza Melo, F.A.; Afiune JB. Transmissão e imunopatogenia da tuberculose. *J Pneumol.* 1993;v.19:p.19-24.
47. Borgdorff, M.W.; Floyd, K.; Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low and middle –income countries. 2002;80(3):p.217-227.
48. Zamarioli, L.A.; Perandones, C.A.; Cuntiere, L.; Waldman EA. Características da tuberculose pulmonar em área hiperendêmica. *j Pneumol.* 2009;35(10):p.998-1007.
49. Conde,M.B.; Fiusa de Melo,A.; Dalcin PTR. Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. *j Pneumol.* 2009;35(10):p.1018-1048.

50. Maciel, E.L.; Golub, J.E.; Peres, R.L.; Hodad, D.J.; Fávero, J.L.; Molino LP. et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Tuberc Lung*. 2010;14(11):p.1403-1410.
51. Fontes Baganha EM. Envelhecimento e pulmão. 2007:180-196.
52. Schereiner RD. et al. Pulmonary disease in the elderly patient. 1993:p.67-78.
53. Rosemberg, J.; Tarantino AB. Doenças Pulmonares. Tuberculose. 2002;5<sup>a</sup> ed.:p.294-324.
54. Capone, D.; Mogami, R.; Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. 2003.
55. Schreiner RD. et al. Pulmonary disease in the elderly patient. 1993:p.63.
56. DGS-PNT. Tuberculose latente e Teste IGRA. 2010.
57. Yen WW. LCC. Update in tuberculosis. *J Respir Crit Care Med*. 2006;v.173:p.491-498.
58. Yee, D.; Valiquette, C.; Pelletier M. et al. Incidence of serious side effect from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *J Respir Crit Care Med*. 2003;v.167:p.1472-1477.
59. Saúde DG de. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. 2012.
60. Mitchinson, D.A.; Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 2006;v.133:p.430-433.
61. CDC – National Center for HIV/AIDS, viral hepatitis S and T prevention. Core curriculum on tuberculosis. 2000;Chapter 7.
62. Mental NYCD of H and, Higyene. Tuberculosis – Clinical policies and protocols. 2008;4th Ed.
63. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society / Centers of Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;v.167:603-662.
64. Chaisson, R.E.; Clermont, H.C.; Holt, E.A.; Johnson, M.P.; Atkinson, J.; Davis, H.; Boulos R. et al. Six -months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *JHU -CDS Res Team*. 1996;v.154:1034-1038.
65. Sterling, T.R.; Alwood, K.; Gachuhi R. et al. Relapse rates after short -course (6 -month) treatment of tuberculosis in HIV -infected and uninfected persons. 1999;v.13:p.1899-1904.

66. El-Sadr, W.M.; Perlman, D.C.; Denning, E.; Matts, J.P.; Cohn DL. A review of efficacy studies of 6 -month shortcourse therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;v.22:p.623-632.
67. Murray, J.; Sonnenberg, P.; Shearer, S.C.; Godfrey-Fausett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;v.159:p.720-733.
68. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;v.167:p.603-662.
69. Budha, N.R.; Lee, R. E.; Meibohm B. Biopharmaceutics, pharmacokinetics and pharmacodynamics of antituberculosis drugs. *Curr Med Chem*. 2008;v.15:p.809-825.
70. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug - resistant tuberculosis. *WHO Libr Cat -in -Publication Data 2006*. 2006.
71. Zaleskis R. The side effects of TB therapy. *WHO - Breathe 2005*. 2005;v.2:p.69-73.
72. Bang, D.; Bengard Anderson A. Rapid genotypic detection of rifampin– and isoniazid - resistant Mycobacterium tuberculosis directly in clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2006;v.44:p.2605-2608.
73. Flores, L.L.; Pai, M.; Colford, J.M.; Riley LW. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum specimens: meta analysis and meta -regression. *BMC Microbiol*. 2005;v.5:p.55.
74. Korzeniewska-Kusela, M.; Kryse, J.; Muller N et al. Tuberculosis in young adults and the elderly – a prospective comparison study. *Chest*. 1994;n.106:p.28-32.
75. Ellis G, Whitehead M, Robinson D, O’Neill D LP. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;p.343.
76. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis*. 2001;v.33:p.1034-1039.
77. Dahmash, N.S.; Fayed, D.F.; Chowdhury, M.N.; Arora SC. Diagnostic challenge of tuberculosis of the elderly. *J Infect*. 1995;v.31:p.93-97.
78. Van den Brande, P.; Vernies, T.; Verwerft, J.; Van Bleyenber R., Vanhoenacker, F.; Demedts M. Impact of age and radiographic presentation on the presumptive diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 2002;v.92:p.979-983.
79. Woo, J.; Chan, H.S.; Hazlett, C.B.; Ho, S.C.; Chan, R.; Sham A. E, Al. Tuberculosis among elderly- tuberculin reactivity and estimated prevalence. *Gerontology*. 1996;v.42:p.155-162.

80. Korzeniewska-Kosela, M.; Krysl, J.; Müller, N.; Black W. Tuberculosis in young adults and the elderly. A prospective comparison study. *Chest*. 1994;v.106:p.28-32.

