



EDUCAÇÃO SUPERIOR

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ALESSANDRA MIRANDA CUNHA

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TUBERCULOSE
EXTRAPULMONAR**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para obtenção de título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da Prof.^a Msc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA
2020

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à minha família, especialmente minha mãe e meu pai. Reconheço o esforço que fizeram e, ainda fazem, para me proporcionar os melhores estudos e oportunidades possíveis. Sou muito grata pela minha irmã, Fernanda, por sempre me apoiar e me incentivar a conquistar os meus objetivos. Vocês, sem dúvida alguma, são uma inspiração para minha caminhada. Obrigada por fazerem parte do meu sucesso.

Agradeço, em segundo lugar, à minha orientadora Fabíola Fernandes dos Santos Castro, que a todo momento esteve comigo, me auxiliando e me incentivando. Muito obrigada pela oportunidade de participar ativamente da Microbiologia e, por ensiná-la com tanto carinho e entusiasmo. Tenho certeza que você foi determinante para a construção da minha paixão pela disciplina.

Agradeço também às minhas colegas de curso Dani, Luiza e Fer que acabaram se tornando grandes amigas. Em especial, gostaria de manifestar meu profundo agradecimento à Amanda, que não só durante a execução desse trabalho, como em toda a minha jornada me deu muita força e incentivo. Obrigada a todas pelos bons e maus momentos vividos nesses últimos quatro anos. Por compartilharmos as melhores histórias, risadas além de trabalhos, provas e episódios de desespero. De fato, o curso não seria o mesmo se não fosse a companhia amorosa e verdadeira de vocês.

Por fim, agradeço imensamente por todo o apoio dos professores de Biomedicina. Sempre muito atenciosos e prestativos, contribuíram de maneira incontestável para a minha formação. Sou muito grata pela dedicação de todos e por me mostrarem a importância dessa profissão maravilhosa.

Diagnóstico diferencial de tuberculose extrapulmonar

Alessandra Miranda Cunha¹
Fabíola Fernandes do Santos Castro²

Resumo

A tuberculose é um problema de saúde pública responsável por milhares de mortes em todo o mundo. Além de acometer os pulmões, pode comprometer outros tecidos, o que caracteriza a tuberculose extrapulmonar. As principais regiões atingidas são a pleura, gânglios, os ossos e o intestino, embora qualquer área seja suscetível. Além dos sintomas clássicos da tuberculose, o paciente apresenta outros sinais associados aos tecidos atingidos. Pesquisas buscam entender como distinguir as manifestações extrapulmonares de outras doenças mais recorrentes. O objetivo desse trabalho foi descrever as diferenças observadas, através de exames, para fazer o diagnóstico de maneira acertada. Para isso, foi feita uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, abrangendo o período de 2003 a 2020. A dificuldade no diagnóstico do paciente está ligada à similaridade entre os sintomas apresentados aos de outras patologias. Portanto, é importante que os profissionais da saúde conheçam a tuberculose extrapulmonar e suas particularidades para determiná-la corretamente.

Palavras-chave: Tuberculose, extrapulmonar, fisiopatologia, diagnóstico, diferencial.

Differential diagnosis of extrapulmonary tuberculosis

Abstract

Tuberculosis is a major public health issue that is responsible for thousands of deaths worldwide. In addition to affecting the lungs, it can compromise other tissues, which characterizes extrapulmonary tuberculosis. The main regions affected are the pleura, the ganglia, the bones and the intestine, although other areas are also susceptible. Besides the classical signs of tuberculosis, there are other symptoms from the affected tissue. Researchers seek to understand how to distinguish extrapulmonary manifestations from other recurring diseases. The purpose of this work was to describe the different procedures for diagnosis, in order to do it correctly. A bibliographic review was carried out, including literature from the period 2003-2020. The difficulty in the diagnosis is due to the similarity between the symptoms presented by the patient and the symptoms of other pathologies. Therefore, it is crucial that health professionals understand extrapulmonary tuberculosis and its particularities in order to diagnose it correctly.

Key words: Tuberculosis, extrapulmonary, pathophysiology, diagnosis, differential.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

² Professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um problema de saúde pública e uma das principais causas de mortes em todo mundo. Estima-se, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que um terço da população mundial está infectada pelo bacilo (cerca de dois bilhões de pessoas). Dentre esses indivíduos, nove milhões evoluirão para a doença e dois milhões morrerão por ano. O Brasil se enquadra na 18ª posição na lista dos países com mais casos de tuberculose no mundo, os quais, além de serem historicamente elevados, sofrem influência das altas taxas de propagação em áreas de grande aglomeração populacional, como em comunidades e favelas. Estudos indicam que aproximadamente 20% dos doentes não são diagnosticados, e muitas ocorrências só são apuradas após a internação ou óbito do paciente (OPAS, 2019).

A TB é uma doença infectocontagiosa, oportunista e crônica, provocada principalmente pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Esse microrganismo acomete preferencialmente os pulmões, embora possa comprometer outras regiões do corpo, como intestino, ossos e gânglios. A transmissão ocorre de pessoa a pessoa, pela fala, espirro ou tosse, em que gotículas, contendo o bacilo, são eliminadas pelos doentes portadores da forma pulmonar (PILLER, 2012).

As partículas expelidas secam rapidamente e se transformam em moléculas menores, conhecidas como núcleos de Wells, os quais são capazes de permanecer no ar por muito tempo. Quando atingem os alvéolos, local onde se multiplicam e causam o foco primário da infecção, originam o complexo de Ghon (BRASIL, 2019a). Além de atingir os pulmões e outros tecidos, a bactéria, também conhecida por bacilo de Koch, pode permanecer latente no organismo durante muito tempo (ZAVALA, 2018).

Caso os portadores manifestem um quadro de imunodepressão, isto é, queda da ação do sistema imune, o microrganismo inicia seu processo de multiplicação e invasão tecidual. Nesse sentido, quando há disseminação pelo sangue ou pela linfa, as manifestações clínicas são denominadas extrapulmonares e o paciente apresenta sintomas relacionados com a região do corpo atingida. Os principais tipos são: tuberculose pleural, ganglionar, meningoencefálica, geniturinária, intestinal e óssea, mesmo que qualquer tecido seja suscetível à infecção (GOLDEN; VIKRAM, 2005).

A dificuldade em estabelecer o diagnóstico se dá pelo fato de a sintomatologia ser diversa e heterogênea, a qual muitas vezes é confundida com outras patologias mais recorrentes. Pacientes nessa situação revelam, frequentemente, manifestações clínicas em comum, como perda ponderal de peso, febre, sudorese noturna e fraqueza, além dos sintomas locais referentes à área atingida (UNIMED, 2016). Além de apresentar sinais inespecíficos,

os enfermos podem, muitas vezes, não positivar para o bacilo no teste de escarro e, também, não revelar alterações radiológicas sugestivas, o que complica ainda mais a investigação (ÁVILA-CHOEZ *et al.*, 2018).

A tuberculose extrapulmonar (TBEP) é difícil de ser identificada a partir de testes bacteriológicos e, por isso, requer capacidades diagnósticas específicas. A confirmação bacteriológica é trabalhosa devido à natureza paucibacilar da doença (verificam-se poucos ou nenhum bacilo nos exames), e também à complexidade em obter as amostras, visto que, para coletá-las, são necessários procedimentos invasivos como biópsia ou aspiração com agulha fina. Pesquisas para identificar as melhores técnicas de diagnóstico demonstraram a efetividade e a confiabilidade do teste de GeneXpert MTB/RIF. Ele é usualmente empregado no diagnóstico da forma pulmonar, entretanto tem sua eficácia comprovada para detectar algumas das manifestações extrapulmonares (KOHLI *et al.*, 2018).

Além da ausência de recursos para o diagnóstico, a falta de experiência dos profissionais na área da saúde nesse tipo de situação também contribui para o atraso na identificação rápida e eficiente do quadro clínico do paciente. No Brasil, por exemplo, de 2015 a 2018, dos 354.571 casos confirmados de tuberculose, cerca de 12% (43.826) devem-se a formas extrapulmonares, e somente 9% (3.803) deles foram confirmados laboratorialmente (BRASIL, 2019b). A demora para determinar o quadro laboratorial dos doentes acarreta no aumento das taxas de morbidade e mortalidade (SANCHES; CARVALHO; DUARTE, 2015).

Percebe-se, então, a urgência em pesquisar e estudar para apontar, com qualidade, o diagnóstico diferencial dos diversos modos de apresentação dessa patologia. O objetivo é garantir a rapidez no início da terapia e, por consequência, assegurar maiores chances de cura (JØRSTAD *et al.*, 2018). Nesse sentido, a análise precoce evita tratamentos desnecessários, como o uso de antituberculosos que, além disso, podem agravar o quadro do paciente (CONSTANTIN *et al.*, 2016).

Justifica-se, portanto, a realização do presente trabalho cujo intuito é descrever a fisiopatologia da tuberculose extrapulmonar e os diferenciais do seu diagnóstico. O estudo é relevante para compreender o comportamento da doença e contribuirá para futuras análises.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado no formato de revisão bibliográfica da literatura do tipo narrativa, a qual consiste na escolha de estudos de forma aleatória, sem utilizar fontes pré-estabelecidas e específicas e, por isso, estão submetidas à subjetividade do autor. Essa

modalidade de revisão possibilita o desenvolvimento de relações com estudos anteriores e a apresentação de novos pontos de vista (UNESP, 2015).

Para seu desenvolvimento, foram coletadas informações a partir das bases de dados PubMed (Public Medline), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico, bem como sites institucionais, teses, dissertações e livros. Para a pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave: “tuberculose”, “extrapulmonar”, “fisiopatologia”, “diagnóstico”, “diferencial”, em português e inglês, separadamente e aos pares, com a ajuda do conector “AND/E”.

Foram selecionados os trabalhos publicados entre 2003 e 2020, sendo 111 artigos científicos, 11 sites institucionais e 6 livros nos idiomas português e inglês, disponíveis com texto completo.

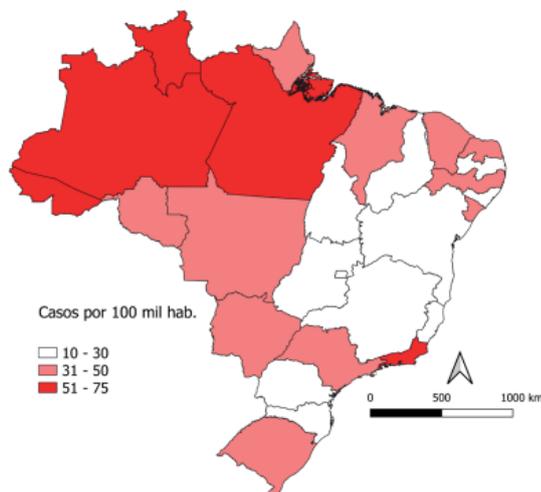
3 DESENVOLVIMENTO

3.1 A tuberculose e seus aspectos mais relevantes

A tuberculose é apontada como umas das doenças mais antigas da humanidade e, apesar de existir tratamento eficiente, ela continua sendo uma questão de saúde pública relevante. Isso se deve, não só ao fato de a infecção ser amplamente distribuída pelo mundo, como também à possibilidade de coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e à existência de casos em que a bactéria é multirresistente à terapia. A incidência da doença sofre influência direta da qualidade de vida dos indivíduos, de modo que, segundo pesquisas, a redução das taxas de contágio está associada à melhoria das condições socioeconômicas e sanitárias (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013).

O Brasil enquadra-se entre os 30 países com maior taxa de tuberculose e tuberculose associada a HIV no mundo e, por isso, é classificado como prioridade pela OMS para controle da infecção. No ano de 2019, 73.864 casos novos foram detectados, o que equivale a um coeficiente de incidência de 35 casos por 100 mil habitantes. Como identificado na figura 1, a qual detalha os dados por estado brasileiro, a região Norte concentra os maiores índices de casos novos no país. Apesar de ter sido identificada uma tendência de queda constante entre os anos de 2010 a 2016, a incidência da doença se ampliou nos anos de 2017 e 2018, em comparação aos anos anteriores. Além disso, em relação à coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana, em 2019, observou-se redução discreta do número de novos casos comparado com o período anterior. Do total de exames positivos para a TB, 8,4% dos indivíduos também testaram positivo para o vírus (BRASIL, 2020a).

Figura 1: Coeficiente da incidência de tuberculose, por unidade da federação, a cada 100 mil habitantes no ano de 2019.

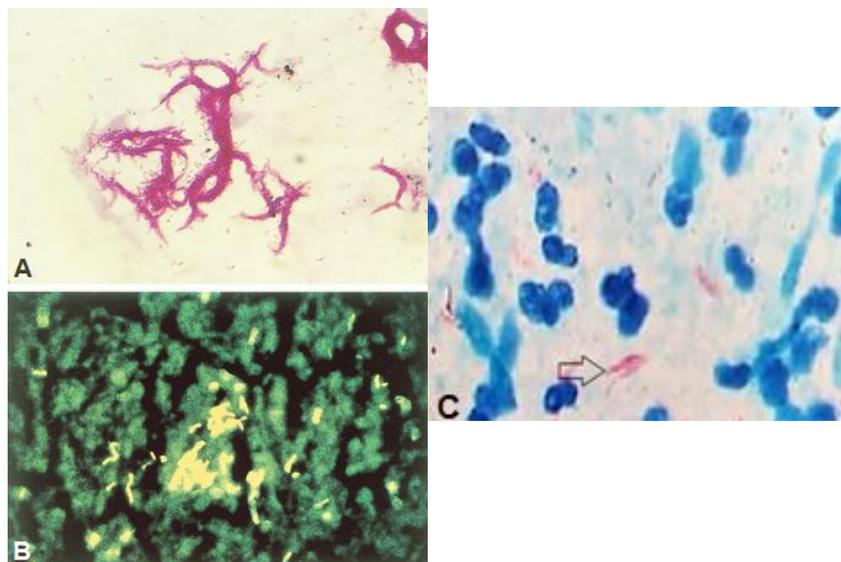


Fonte: BRASIL, 2020a.

A tuberculose é causada, principalmente, pela espécie *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria pertencente ao gênero *Mycobacterium*. Os microrganismos que compõem esse grupo são bacilos, aeróbios, imóveis, não esporuladores e que, em sua parede celular, apresentam lipídios, especialmente ácidos micólicos. Esses ácidos graxos tornam a superfície do bacilo hidrofóbica e, por consequência, ele fica tolerante a desinfetantes e corantes usados na rotina laboratorial. Por isso, como as micobactérias não sofrem descoloração com soluções ácidas, são denominadas álcool ácido resistentes (BAAR). Ademais, em razão da complexidade da parede celular e pelo fato de serem microrganismos exigentes e fastidiosos, apresentam crescimento lento, sendo difícil e demorado o isolamento em amostras clínicas e laboratoriais (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

A detecção microscópica do microrganismo é feita, principalmente, utilizando o método de Ziehl Neelsen, o qual é indicado para bactérias que não se coram por procedimentos comuns. Além dessa técnica, como observado na figura 2, podem ser empregadas a metodologia de Kinyoun e outras que fazem uso de corantes fluorescentes, como o fluorocromo de Truant, sendo essa mais sensível e precisa. No que diz respeito a outras modalidades de testes, destaca-se o de ácidos nucleicos como a PCR (Reação da Cadeia da Polimerase), a qual é capaz de determinar a espécie envolvida na amostra. Entretanto, essas outras opções, embora sejam mais específicas, apresentam sensibilidade relativamente reduzida (MADIGAN *et al.*, 2016).

Figura 2: Identificação do *M. tuberculosis* por meio de diversas técnicas. (A) Amostra corada por carbofucsina utilizando método de Kinyuon. (B) Utilização de fluorocromos para procedimento de Truant. (C) Amostra de escarro corada por Ziehl Neelsen e ampliada em 100x no microscópio óptico.



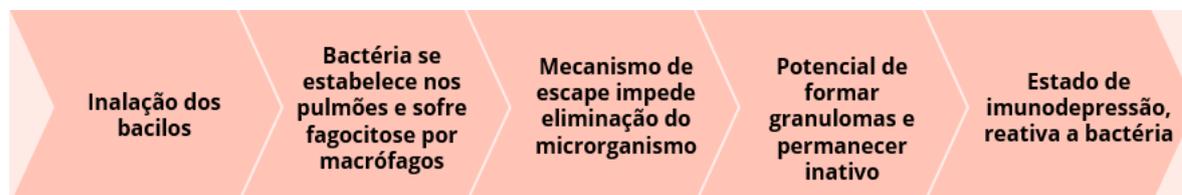
Fonte: (AB) MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; (C) Modificado de COSTA; SILVA; GONÇALVES, 2018.

3.1.1 Fisiopatologia da doença

A forma mais comum de adquirir a tuberculose é pela inalação de bacilos que são expelidos na tosse, espirro, ou fala de doentes portadores da forma pulmonar ativa. Quando as bactérias se estabelecem nos pulmões, são fagocitadas pelos macrófagos e o fagossomo é produzido, o qual posteriormente será integrado ao lisossomo e processado. Em seguida, os antígenos são expostos aos linfócitos TCD4⁺ (auxiliares) para posterior eliminação. Contudo, esse processo não ocorre de maneira correta, como exposto no fluxograma 1, em virtude da resistência que as micobactérias apresentam, dado que são capazes de impedir a fusão do fagossomo com o lisossomo. Dessa forma, sobrevivem a todos os mecanismos imunológicos desempenhados pelo organismo do hospedeiro e destroem a célula fagocítica, possibilitando, assim, a multiplicação fora da célula (KOZAKEVICH; SILVA, 2015).

O mecanismo de escape do *Mycobacterium tuberculosis* decorre por intermédio de moléculas como a ESAT-6, proteína secretada pela bactéria, que representa um grande fator de virulência. Ela interage com a proteína do hospedeiro, β -2 imunoglobulina, e afeta a apresentação dos antígenos ao macrófago. Além disso, a ESAT-6 é capaz de inibir a produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (IFN- γ), e, por isso, a cascata de apoptose não é ativada (OLIVEIRA; PETRONI, 2017; SREEJIT *et al.*, 2014).

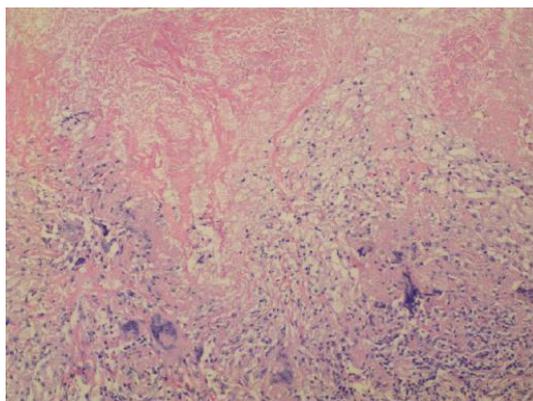
Fluxograma 1: Representação da fisiopatologia da tuberculose e o consequente desenvolvimento do estado de latência.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

A resistência do hospedeiro à infecção é definida pelo tipo de reação imunológica que é acionada contra o patógeno. Essa resposta pode ser desde a expressão de citocinas (interferon- γ e fator de necrose tumoral α), formação de óxidos tóxicos nitrogenados e atuação de linfócitos T e macrófagos, até a lise do fagolisossomo. Mesmo que o indivíduo esteja preparado para produzir e coordenar as ações de defesa, o microrganismo tem potencial de formar granulomas teciduais, como observa-se na figura 3, nos quais fica alojado. Por essa razão, a bactéria pode permanecer latente e inativa no organismo do hospedeiro por anos e, caso ele manifeste queda do sistema imune, ela reativa seu metabolismo e inicia o processo infeccioso agudo (MOUTINHO, 2010).

Figura 3: Corte histológico do tecido pulmonar, corado por hematoxilina e eosina, em aumento de 100x no microscópio óptico, que demonstra necrose caseosa na parte superior e infiltrado granulomatoso inflamatório que contém linfócitos, macrófagos e células gigantes multinucleadas na porção inferior.



Fonte: SILVA *et al.*, 2013a.

Dentre os infectados, somente 5% não são capazes de inibir a multiplicação da bactéria e, por isso, evoluem para tuberculose primária. Ainda que parte dos doentes consiga impedir a infecção inicial, eles adoecem mais tarde e desenvolvem tuberculose secundária, seja por reativação do microrganismo ou devido à reinfeção (paciente se expõe a outra fonte contaminante). O fato de os bacilos ficarem protegidos da ação do sistema imune em cápsulas,

incorporados em pequenos focos estáveis e no estado de latência, favorece a ocorrência da reativação (FARGA; CAMINERO, 2011).

A associação entre a resposta imunológica e a infecção pode ser determinada por meio da ação de proteínas de baixo peso molecular produzidas pelo *M. tuberculosis* que, quando filtradas, originam um extrato proteico denominado tuberculina. Esse produto é conhecido também como PPD (*purified protein derivatite*) e é empregado em provas dermatológicas para detectar se o indivíduo foi exposto ao bacilo e se a infecção é latente (SILVA *et al.*, 2018). O exame tem como critério uma reação de hipersensibilidade cutânea em seguida à administração intradérmica do PPD, sendo que a leitura é feita de 48 a 96 horas depois da aplicação da tuberculina. O teste é relevante para o acompanhamento epidemiológico e para triagem da tuberculose, portanto, quando expressa resultado positivo, não determina o diagnóstico da doença (BRASIL, 2011; BRASIL, 2014).

De maneira geral, na maior parte dos indivíduos, a infecção primária não é acompanhada de sintomas ou, quando eles estão presentes, são leves, como febre e dores torácicas eventuais. Nessa fase da infecção, os lobos médio e inferior dos pulmões são as regiões acometidas com maior frequência. As lesões primárias normalmente cicatrizam naturalmente e, no local, é formada uma calcificação, denominada nódulo de Ghon (GREENE; HARRIS, 2012).

Conforme a doença progride, o paciente começa a manifestar sinais e sintomas mais intensos, mesmo que inespecíficos. É comum ele ter mal-estar, fraqueza, febre durante o dia, suores noturnos, perda ponderal de peso e anorexia, e, nos casos em que a infecção está mais evoluída, há presença de tosse com hemoptise ocasional. Entende-se que esse é o sintoma mais comum e, por isso, qualquer pessoa que tenha episódios de tosse há mais de três semanas deve ser encaminhada para investigação de tuberculose pulmonar, pois é categorizada como portadora sintomática (SBTP, 2009; PINTO *et al.*, 2017; JAMESON, 2013).

É importante ressaltar que, apesar das manifestações pulmonares representarem uma parcela maior do número de casos, as formas extrapulmonares têm sua relevância na análise da doença. Elas são responsáveis por cerca de 10 a 20% dos casos e, quando se trata de pacientes com imunodeficiências graves, como infecção por HIV, a taxa pode alcançar até 60% (FANLO; TIBERIO, 2007).

3.2 Tuberculose extrapulmonar

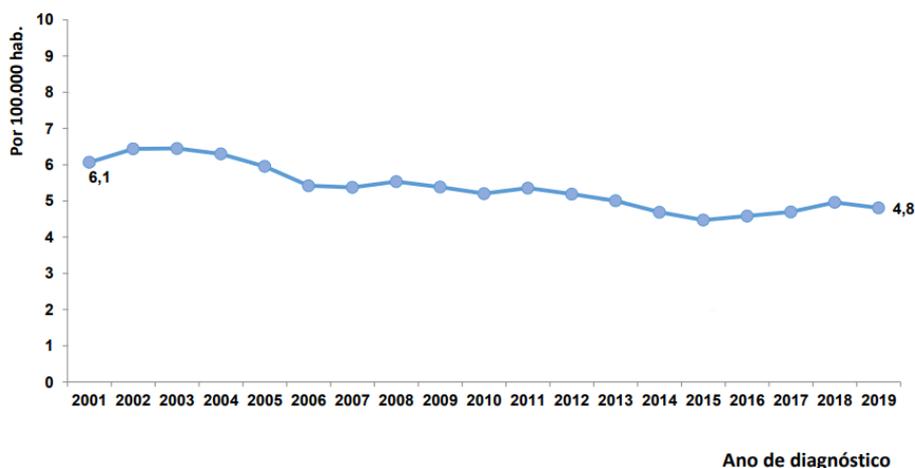
A tuberculose disseminada é definida pelo comprometimento de mais de duas regiões do corpo e, normalmente, está associada com a queda de imunidade do hospedeiro e a quadros

clínicos mais graves. A TBEP acomete órgãos nos quais não há condições ideais para o desenvolvimento bacilar e, além disso, apresenta evolução lenta (LOPES *et al.*, 2006). Os locais mais comumente atingidos pela bactéria são: a pleura, os linfonodos, o intestino, ossos e o sistema urogenital, embora possa envolver outras áreas como, por exemplo, o Sistema Nervoso Central (SNC). No entanto, apesar da variabilidade de manifestações, na maioria dos casos, o paciente demonstra um foco primário no pulmão, que pode ser visível ou não na radiografia de tórax (FANLO; TIBERIO, 2007; BETLHEM, 2012).

Para o desenvolvimento e evolução da forma extrapulmonar, além da imunossupressão e imunodepressão, existem outros fatores de risco associados. É evidente, após a realização de estudos sobre TBEP e os riscos relacionados, que as pacientes do sexo feminino são mais propensas à progressão para manifestações extrapulmonares da doença em relação aos homens, ainda que não haja explicação concreta e válida, até o momento, para essa situação (PETO *et al.*, 2009; FISK *et al.*, 2010). Além disso, sabe-se também que a chance de disseminação da bactéria é maior em pessoas com idade avançada ou que sejam portadoras de doenças prévias, como diabetes *mellitus* e insuficiência renal (RODRÍGUEZ *et al.*, 2011; QIAN *et al.*, 2018).

No Brasil, de acordo com a figura 4, o coeficiente da incidência da tuberculose extrapulmonar, embora represente uma redução em relação à primeira década do século XXI, manteve-se estável nos últimos anos. Em 2019, esse número foi de 4,8 casos novos a cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2020b).

Figura 4: Coeficiente da incidência de manifestações extrapulmonares a cada 100 mil habitantes no Brasil, nos anos de 2001 a 2019.



Fonte: BRASIL, 2020b.

Em relação às apresentações clínicas possíveis, entende-se que elas estão associadas com as regiões do corpo que são acometidas. Entretanto, como a tuberculose extrapulmonar é

geralmente de curso subagudo a crônico e é capaz de provocar sintomatologia diversa, é possível assegurar que não há nenhum sinal ou sintoma específico para a doença em qualquer localização. Além do mais, em algumas manifestações, geralmente, não há nenhum aspecto radiológico muito marcante, o que favorece a confusão frequente da TBEP com outras patologias mais recorrentes. Desse modo, devido aos constantes equívocos na identificação da doença, o paciente sofre com o atraso para ser diagnosticado e, conseqüentemente, com a demora para iniciar a terapia (BETLHEM, 2012; GOMES, 2013).

Para reduzir o tempo na identificação da doença é importante que o profissional da saúde inclua sempre a TBEP no diagnóstico diferencial de qualquer quadro clínico, principalmente em locais de alta prevalência como, por exemplo, o Brasil. Para tanto, é necessário que ele tenha notável conhecimento acerca da patologia, assim como dos fatores de riscos relacionados à disseminação e à mortalidade, para desenvolver protocolos adequados e proporcionar a realização da terapia de modo eficaz (QIAN *et al.*, 2018; BETHLEM, 2012).

3.3 Principais manifestações e os seus diagnósticos diferenciais

3.3.1 Tuberculose pleural

A tuberculose pleural (TP) é a forma extrapulmonar mais frequente em adultos e, em países com alta prevalência de tuberculose, ela aparece como a principal causa de derrame pleural. A TP pode ocorrer a partir da infecção primária por *Mycobacterium tuberculosis* ou pode estar relacionada com a reativação da TB (infecção secundária). No caso de contaminação primária, há o rompimento do foco caseoso subpleural e disseminação do microrganismo na pleura, enquanto, no quadro de reativação da tuberculose, o acometimento pleural se associa a lesões do parênquima pulmonar. Sabe-se também que a presença de micobactérias no espaço pleural ativa os linfócitos TCD4+, os quais desencadeiam uma reação de hipersensibilidade tardia. A resposta imune é mediada por citocinas, como o interferon gama e interleucinas (LOPES *et al.*, 2006; ANTONANGELO; FARIA; SALES, 2019).

Em relação às manifestações clínicas, destaca-se que elas variam conforme a porcentagem do tecido comprometido e o tempo em que o paciente está infectado. Nesse sentido, pode-se dividir os sintomas em agudos ou crônicos. A forma aguda geralmente se assemelha a uma pneumonia de origem bacteriana, com tosse seca, dor torácica ventilatório-dependente, dispneia e febre alta, sendo que, na maioria dos pacientes, cerca de 70%, é comum a tríade astenia, perda de peso e anorexia. Nos infectados com maior tempo de progressão dos

sintomas, é comum a ocorrência de tosse produtiva, febre no período da tarde, suores noturnos e fraqueza muscular (BRASIL, 2019a; SEICENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

A tuberculose pleural é comumente confundida com outras doenças, como, por exemplo, derrame pleural, pleurite, linfoma não Hodgkin e neoplasias. Embora os testes de cultura e histopatológicos sejam constantemente realizados na prática clínica, eles nem sempre são capazes de detectar a infecção pleural pelo *M. tuberculosis*. Por isso, é necessária a pesquisa de outros marcadores biológicos mais sensíveis que auxiliam no esclarecimento do quadro clínico e na definição correta do diagnóstico diferencial (NEVES *et al.*, 2004).

A metodologia atualmente empregada para diagnosticar a tuberculose pleural é falha, uma vez que a pesquisa direta para bacilos álcool ácido resistentes apresenta sensibilidade reduzida, cerca de 20 a 30%, além de baixa positividade. Além disso, a cultura do líquido pleural, apesar de ser muito sensível, representa um método demorado, dado que são necessárias, no mínimo, quatro semanas para o crescimento de colônias ser identificado. Com relação aos exames radiológicos, entende-se que são vantajosos apenas para a triagem, já que não permitem a determinação do microrganismo causador da infecção, somente possibilitam a visualização das lesões pulmonares (MORRISON; NEVES, 2008).

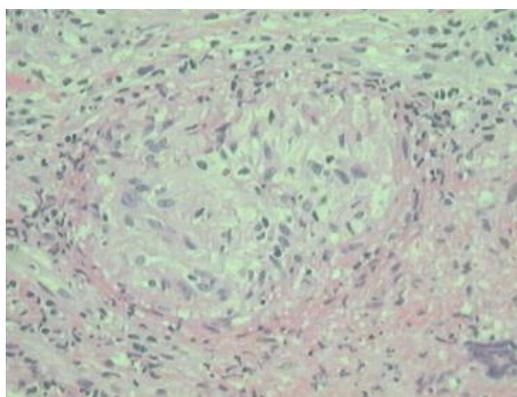
Desse modo, na tentativa de diagnosticar a tuberculose pleural corretamente, outros biomarcadores são mensurados. Dentre as opções mais utilizadas recentemente, a dosagem de adenosina deaminase (ADA) no líquido pleural, a partir da punção da cavidade (toracocentese), é uma boa possibilidade. Esse método apresenta alta sensibilidade (>90%), custo baixo, além de ser de fácil e rápida realização. Em contrapartida, em virtude da especificidade reduzida, em média 80%, o teste de ADA não pode ser utilizado isoladamente para confirmar a infecção, pois também se encontra elevado em alguns casos de artrite reumatoide e neoplasias. O ideal é que a ADA seja associada com outras variáveis laboratoriais, clínicas e epidemiológicas para aumentar a eficiência do exame (NEVES *et al.*, 2004).

Embora a denominação ADA seja regularmente utilizada na prática clínica, é necessário ressaltar que são duas isoenzimas: ADA 1 e 2, sendo que toda a atividade enzimática é atribuída a ADA 1. Sua função é promover a multiplicação de linfócitos T e o desenvolvimento do sistema imunológico adaptativo. Já a ADA 2 predomina no plasma dos humanos, nos macrófagos e nas células monocíticas, e é muito importante para o diagnóstico de tuberculose pleural. A fração enzimática localizada na pleura pode ser dosada, apesar de a quantificação de ADA total ser mais habitual na rotina laboratorial (ZAVIALOV; ENGSTROM, 2005). A verificação da elevação da atividade da ADA no líquido pleural, especialmente se estiver

correlacionado com idade inferior a 45 anos, combinada com o aumento de linfócitos e de proteínas, é sugestiva de pleurite tuberculosa (SILVA *et al.*, 2013b).

O líquido pleural, na TP, é caracterizado por um exsudato e, normalmente, contém altos níveis de proteína, albumina e amilase, no comparativo com pacientes com linfoma e outros cânceres (ANTONANGELO *et al.*, 2012). Além da dosagem dessas substâncias, a realização da biópsia é imprescindível para a conclusão do diagnóstico e, para tanto, é recomendada a coleta de dois a três fragmentos. Como a tuberculose pleural é regularmente de caráter paucibacilar, o parâmetro histopatológico que se sobressai é o de formação de granulomas incompletos ou completos. A lesão incompleta é definida por uma lesão supurativa contornada por uma reação inflamatória granulomatosa composta por neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, porém sem caseificação. Já o granuloma completo, como observado na figura 5, é marcado pela reação dos macrófagos, além da presença de células epitelioides e gigantes. O centro da lesão é composto por material necrótico (SEICENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

Figura 5: Corte histológico de uma biópsia pleural da amostra de um paciente portador de tuberculose pleural. No centro da imagem, é possível perceber o granuloma caseoso. A coloração utilizada no tecido é hematoxilina e eosina e a visualização é feita no microscópio óptico, com ampliação de 400x.



Fonte: ANTONANGELO; FARIA; SALES, 2019.

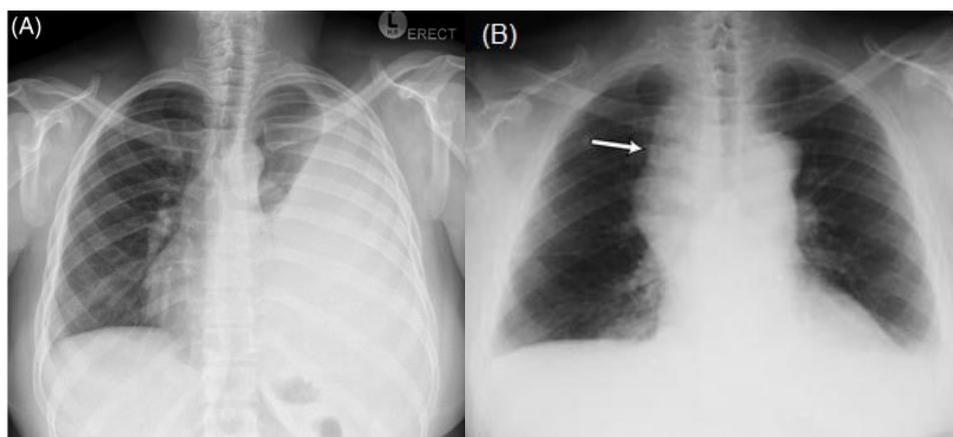
Apesar de outras circunstâncias patológicas, como, por exemplo, infecções fúngicas, artrite reumatoide e sarcoidose, também apresentarem lesões granulomatosas, esse achado com ou sem necrose de caseificação é muito compatível com TP. É sugestível, pois a doença está associada com mais de 95% dos casos de granuloma pleural. Por outro lado, em pacientes coinfectados pelo HIV ou portadores de diabetes graves, é possível que os granulomas não sejam visualizados e, por isso, o diagnóstico é mais complexo pelo exame anatomopatológico (MOLLO *et al.*, 2017).

Relativamente a outros exames que podem ser realizados, sabe-se que eles são categorizados conforme o grau de importância para o diagnóstico final. Dentre as

possibilidades, há a realização da radiografia de tórax, a qual, geralmente, evidencia derrame pleural. O comprometimento da pleura pode ser identificado em qualquer um dos lados e, na maioria das vezes, é unilateral e de tamanho variável. Ademais, estudos relatam presença de anormalidades parenquimatosas em quase 50% dos casos. Recentemente, dados sugeriram que o derrame pleural é frequentemente mais encontrado em pacientes com tuberculose resistente a medicamentos do que em pacientes com sensíveis (SHAW; DIACON; KOEGELENBERG, 2019).

Para diferenciar os acometimentos tuberculosos dos linfomas, é necessário avaliar a extensão da lesão. O comprometimento relacionado à infecção pelo *M. tuberculosis*, normalmente, limita-se à área pleural e pulmonar, enquanto, no caso dos linfomas, quase sempre há envolvimento de outras regiões torácicas e extratorácicas, como visto na figura 6. Nessas situações, frequentemente, é visualizado, no raio X, alargamento de mediastino e linfonomegalias na tomografia computadorizada de tórax. De qualquer modo, embora esses achados sejam relevantes na abordagem clínico-laboratorial, eles não permitem a definição precisa do diagnóstico e, por isso, são úteis na triagem e no acompanhamento do tratamento (MORISSON; NEVES, 2008).

Figura 6: (A) Radiografia de tórax evidenciando derrame pleural tuberculoso não complicado no lado esquerdo, sem presença de acometimentos parenquimatosos evidentes. (B) Radiografia de tórax de um paciente com linfoma não Hodgkin que mostra o aumento dos linfonodos cervicais. Além disso, a seta aponta o alargamento do mediastino provocado pela doença.



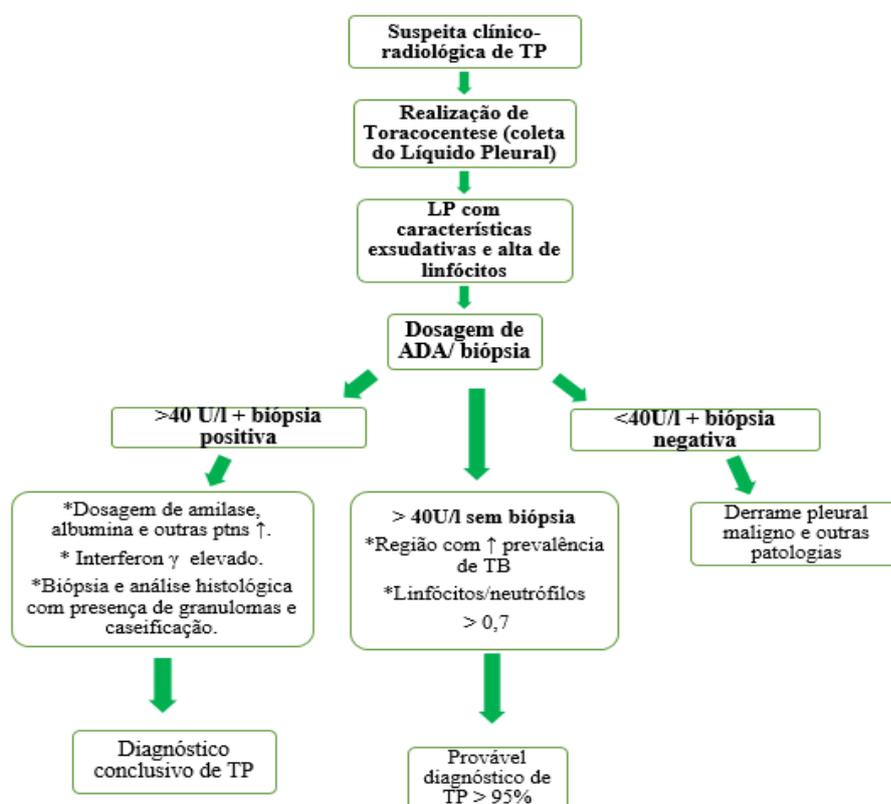
Fonte: (A) SHAW; DIACON; KOEGELENBERG, 2019; (B) Modificado de CRAPO, *et al.*; 2005.

As técnicas recentes para detecção do *M. tuberculosis* incluem os testes de amplificação de ácido nucléico (NAAT). São metodologias moleculares capazes de expandir e identificar o DNA do microrganismo, mesmo que em pequenas quantidades. O procedimento mais utilizado

é a PCR modalidade Xpert MTB/RIF. Ele é muito vantajoso, pois, além de ser totalmente automatizado e de rápida execução, possibilita também o rastreamento de resistência bacilar para rifampicina, principal antibiótico empregado no tratamento. A sensibilidade varia de 30 a 82% no líquido pleural e 90% nas amostras teciduais, enquanto a especificidade é de 90% a 100%. Apesar de ser significativa para a confirmação do diagnóstico, essa técnica é dispendiosa e, por isso, nem sempre é usada (SHAW; DIACON; KOEGELENBERG, 2019; MOLLO *et al.*, 2017).

A fim de entender melhor o diagnóstico diferencial da tuberculose pleural, são elaborados esquemas, como o fluxograma 2. Conforme é o enfoque da investigação, são selecionados os testes que mais se encaixam, como, por exemplo, testes de triagem e/ou confirmatórios. A combinação de metodologias diagnósticas para derrame pleural inclui avaliação da epidemiologia local, dosagem de níveis de ADA, proteínas e leucócitos, e análise histológica do material biopsiado. Essas variáveis permitem uma abordagem simples, porém adequada. Também podem ser empregados diversos outros testes, porém nem sempre são totalmente eficazes ou, muitas vezes, necessitam de demasiado tempo para os resultados serem visualizados (GARRIDO *et al.*, 2014).

Fluxograma 2: Fluxo de diagnóstico diferencial de tuberculose pleural simplificado.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

É importante salientar que, para o diagnóstico ser eficiente, é necessário que o profissional de saúde sempre desconfie de tuberculose pleural com base nos sintomas do paciente. A suspeita clínica precisa ser considerada e todo o empenho para a investigação deve ser feito o mais rápido possível, tendo em vista que as maiores chances de cura estão diretamente ligadas ao início precoce da terapia (BETHLEM, 2012).

3.3.2 Tuberculose Ganglionar

A tuberculose ganglionar (TG) é a manifestação extrapulmonar mais comum em pacientes que tem o vírus da imunodeficiência humana e em crianças. É frequente também em indivíduos abaixo dos 40 anos. A TG é causada, quase em sua totalidade, pela *Mycobacterium tuberculosis*, mas pode, em áreas de menor prevalência, ser provocada por outras micobactérias não tuberculosas. Nessa circunstância patológica, pode haver comprometimento, não só dos gânglios e linfonodos, como também dos pulmões, porém em menor proporção (BRASIL, 2019a).

A linfadenite, de maneira geral, pode acontecer a partir da infecção primária, situação mais comum em crianças e imunocomprometidos, ou como reativação da infecção latente. Estudos apontam que a proliferação do microrganismo para os gânglios cervicais se dá, preponderantemente, pelo parênquima pulmonar, isto é, por meio de nódulos linfáticos do pulmão direito e do lobo inferior do pulmonar esquerdo para o gânglio supraclavicular direito e, dessa forma, para a cadeia cervical inferior. Entretanto, também não é descartada a possibilidade de propagação pela linfa, a qual tem como porta de entrada as tonsilas tubárias, faríngeas, palatinas e linguais, estruturas que compõem o anel de Waldeyer (HANDA; MUNDI; MOHAN, 2012; KATO *et al.*, 2009).

Quando o bacilo chega ao gânglio linfático, ele fica alojado e forma um tuberculoma. Por volta da segunda semana de infecção, os macrófagos iniciam o processo de destruição dos bacilos, porém, como os microrganismos excretam produtos tóxicos, muitas células de defesa acabam sofrendo apoptose. Paralelamente a esse processo, ocorre uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia causada pelos antígenos bacilares, a qual provoca danos teciduais. Nesse estágio, o tuberculoma origina uma zona central de necrose caseosa envolta por tecido de granulação constituído por macrófagos ativos e células epitelioides e linfocíticas. No processo de cicatrização, as lesões podem cursar dois caminhos: fibrose com calcificação ou necrose inflamatória (MATOS, 2013).

Relativamente às manifestações clínicas, define-se que elas são divididas em periféricas, mediastinais e intra-abdominais. A periférica está normalmente associada com progressão

crônica, e os sintomas de febre, falta de apetite, fraqueza muscular e perda de peso estão presentes. O curso da doença consiste no aumento subagudo, assimétrico, unilateral e sem presença de dor das cadeias ganglionares cervicais posterior e anterior, além da supraclavicular. Já nos pacientes com HIV, o comprometimento ganglionar tem tendência a ser bilateral. Quando o exame físico é realizado, nota-se que os gânglios estão endurecidos ou amolecidos, ligados entre si e profundos. Conforme a doença evolui, os gânglios podem ficar moles em virtude da necrose central e, por isso, podem ser visualizadas fístulas espontâneas e inflamação da pele próxima a lesão, como na figura 7 (KETATA *et al.*, 2015; BRASIL, 2019a).

Figura 7: Adenopatia cervical direita com sinais inflamatórios evidentes em um paciente com tuberculose ganglionar



Fonte: NENO *et al.*, 2014.

Já a tuberculose ganglionar mediastinal acontece, majoritariamente, em crianças nas regiões com elevada prevalência da doença, apesar de ser possível a sua manifestação em adultos jovens que residem em locais de prevalência reduzida. Esse subtipo é caracterizado pela disseminação, através da linfa, do complexo primário de Ranke, o qual consiste em um nódulo pulmonar calcificado - foco primário - associado a um foco ganglionar (linfonodos alargados e calcificados). O paciente pode apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna e fadiga, e pode ou não haver presença de tosse e dificuldade para engolir (BETHLEM, 2012).

Por fim, quando a região intra-abdominal é atingida, há comprometimento dos gânglios periportais, peripancreáticos e mesentéricos, e o indivíduo pode apresentar icterícia, hipertensão portal (aumento da pressão sanguínea na veia porta hepática) e renovascular provocada pela constrição das artérias renais. O meio de contaminação mais frequente nesses casos é a ingestão de material contaminado, mesmo que a incidência de tuberculose bovina tenha reduzido substancialmente nos últimos anos. Além disso, é possível a disseminação via

hematogênica a partir de um foco primário ou também o contágio através de órgãos adjacentes que estejam infectados (ZHANG *et al.*, 2011).

Para identificar a tuberculose ganglionar corretamente, é preciso que o diagnóstico diferencial seja realizado com patologias linfoproliferativas, infecções bacterianas e fúngicas como, por exemplo, criptococose e histoplasmose (principalmente em indivíduos imunocomprometidos). Também devem ser levadas em conta doenças provocadas por outras micobactérias, toxoplasmose e sarcoidose (FONTANILLA; BARNES; REYN, 2011).

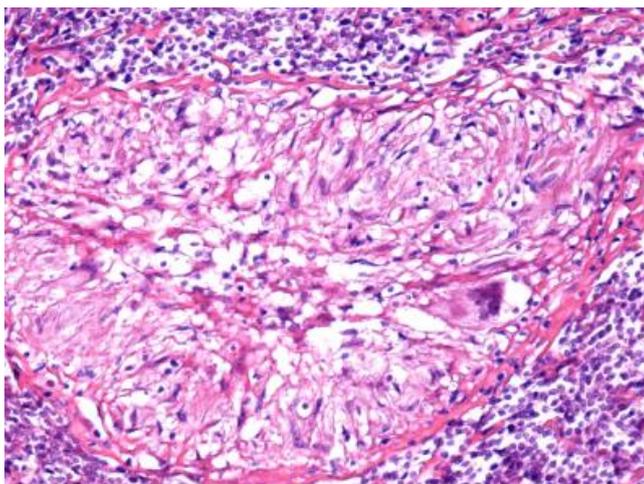
Habitualmente, o diagnóstico definitivo da doença é feito a partir da cultura do microrganismo e da reação em cadeia da polimerase, que confirma a presença de *Mycobacterium tuberculosis* em um gânglio linfático alterado e possibilita a diferenciação de outros microrganismos que causam tuberculose ganglionar. Entretanto, outras metodologias podem ser empregadas para ajudar na suspeita clínica, confirmação e no acompanhamento da terapia. Dentre as opções disponíveis, os exames de imagem, a biópsia e a análise histopatológica, além do teste para bacilos álcool ácido resistentes e a citologia aspirativa de agulha fina (CAAF) são as técnicas mais indicadas (MATOS, 2013).

A cultura é feita a partir do material colhido da biópsia excisional ou aspiração por agulha fina dos gânglios linfáticos, sendo que a amostra proveniente de biópsia demonstra maior positividade na cultura (AGARWAL *et al.*, 2009; FONTANILLA; BARNES; REYN, 2011). A sensibilidade dessa técnica varia de 50-70% e, por vezes, é superior à coloração de Ziehl Neelsen (característica paucibacilar) e citologia aspirativa. Além disso, a cultura em Lowestein-Jensen possibilita a identificação da espécie (auxilia na diferenciação de micobactérias não tuberculosas) e a avaliação da sensibilidade aos antibióticos. Contudo, apesar de possuir grandes vantagens, essa metodologia apresenta limitações como, por exemplo, a necessidade de incubação prolongada (quatro a seis semanas) e de procedimentos de segurança especializados (MITTAL *et al.*, 2010; SELLAR *et al.*, 2010; NUÑEZ, *et al.*, 2012).

A realização da biópsia excisional compreende a retirada total do gânglio afetado e garante uma quantidade ideal de tecido lesionado para fazer o diagnóstico de tuberculose, na maioria dos pacientes. A cirurgia eleva a chance de se obter uma cultura positiva e auxilia na identificação de linfomas, quando esta for a causa da linfadenopatia. Quando é visualizada a inflamação granulomatosa com necrose caseosa associada a células gigantes de Langhans e células gigantes de corpo estranho (formada pela fusão de macrófagos), é fortemente indicativa de linfadenite tuberculosa, como apresentado na figura 8. Apesar dos pontos positivos quanto ao emprego dessa técnica, é importante ressaltar que ela é muito invasiva e pode provocar complicações. Caso o paciente tenha comprometimento de múltiplos gânglios, é recomendável

a realização da biópsia incisional, a qual retira apenas um pedaço do tecido e apresenta menor chance de reações (FONTANILLA; BARNES; REYN, 2011; MATOS, 2013).

Figura 8: Amostra histopatológica demonstrando estrutura folicular grande, a qual apresenta necrose central e caseosa dispersa. São visualizadas também células gigantes de Langhans multinucleadas na periferia. Quando são identificadas essas estruturas no linfonodo, o diagnóstico é altamente sugestivo de TG. A coloração utilizada é hematoxilina e eosina em ampliação de 200 vezes.



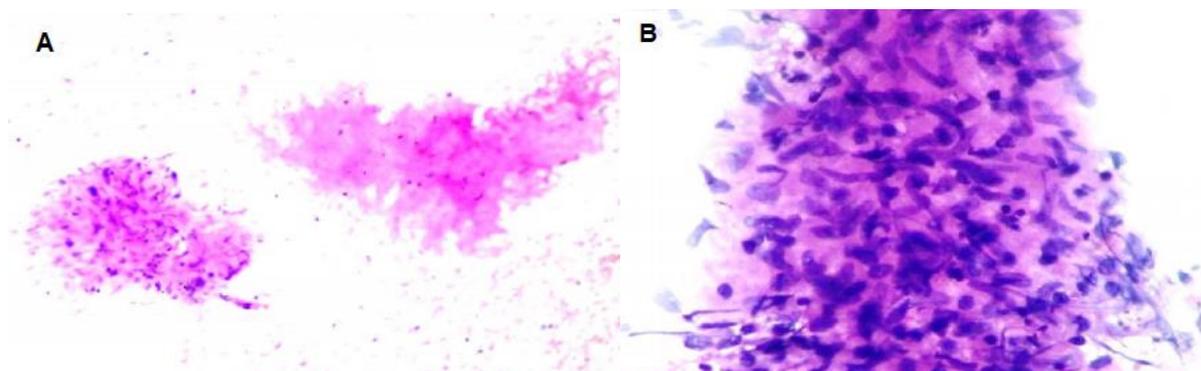
Fonte: CĂLĂRAȘU *et al.*, 2016.

No presente momento, na prática laboratorial, a biópsia só é utilizada quando citologia aspirativa, a cultura e o teste de Ziehl Neelsen exibem resultados negativos ou inconclusivos e, ainda sim, a suspeita clínica é alta (HANDA; MUNDI; MOHAN, 2012). A CAAF é menos invasiva, mais barata, segura e mais fácil e rápida de ser executada em relação a biópsia. A sensibilidade e a especificidade da técnica, embora sejam inferiores às da biópsia, é de 82% e 97%, respectivamente, e, por isso, é recomendado o seu uso para iniciar a busca diagnóstica, principalmente em regiões com recursos limitados (DUKARE *et al.*, 2014; SELLAMIN *et al.*, 2019; KHANNA *et al.*, 2011).

Durante a realização do exame, é possível observar variações celulares no esfregaço: presença de algumas células epitelióides reativas; aumento do número de células epitelióides associadas com células multinucleadas gigantes e, nesse caso, o diagnóstico de TG é feito com certa facilidade. Ademais, pode ser identificado na amostra material predominantemente necrótico com raras células epitelióides ou com alguns histiócitos e linfócitos. Na maioria das vezes, são identificados granulomas epitelióides com necrose caseosa, como na figura 9, e esse achado, com ou sem células gigantes, relacionado com o quadro clínico e com outros testes positivos, são fortes indícios de tuberculose ganglionar. Já em relação aos pacientes com adenite

provocada por micobactérias não tuberculosas, é comum observar granulomas mal definidos, microabcessos e número reduzido de células gigantes (MITTAL *et al.*, 2010; AGARWAL *et al.*, 2009; PUROHIT *et al.*, 2009).

Figura 9: Esfregaço citológico de um paciente com tuberculose ganglionar. A amostra foi obtida a partir da técnica de citologia aspirativa com agulha fina e visualizada em microscópio óptico. Em A, observam-se áreas de necrose caseosa e formação de granuloma e em B, granuloma epitelióide com histiócitos aglomerados com núcleos alongados e presença reduzida de linfócitos. A coloração utilizada no esfregaço é hematoxilina e eosina e o aumento é de 40x e 100x respectivamente.



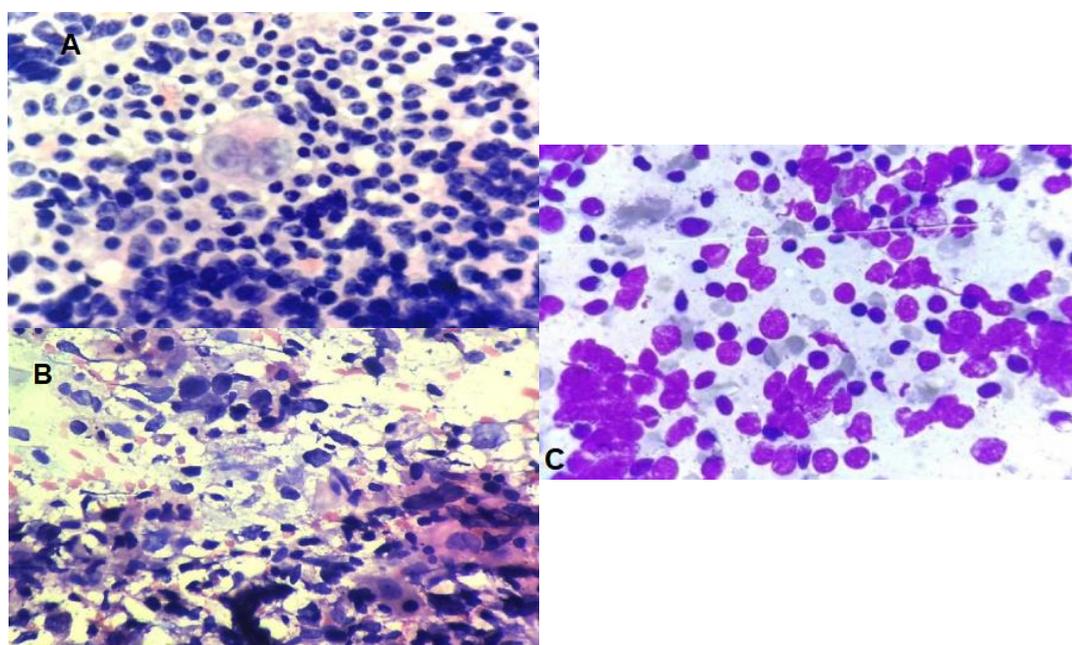
Fonte: (AB) Modificado de DUKARE *et al.*, 2014.

Em outras manifestações, como linfoma de Hodgkin, metástases e leucemias, o padrão citológico observado regularmente é diferente, como mostra a figura 10. Nos indivíduos portadores de linfoma, há identificação de células Reed-Sternberg (RS), as quais são células gigantes, com mais de um núcleo e que compõem um infiltrado inflamatório característico dessa condição patológica. Quando são visualizadas, o diagnóstico citológico de linfoma de Hodgkin é relativamente fácil, embora nessa situação seja recomendada a realização da biópsia para confirmação. A respeito da leucemia, a citologia revela presença de células grandes e arredondadas, com núcleos vesiculares e nucléolos proeminentes. A relação núcleo citoplasma é moderada. Por fim, a metástase, a qual é frequentemente provocada pelo carcinoma de células escamosas, promove acúmulo dessas células no esfregaço. O citoplasma é abundante e queratinizado e, por vezes, atipias nucleares estão presentes (DUKARE *et al.*, 2014).

Embora os achados granulomatosos sejam relevantes para a condução do diagnóstico de TG, reitera-se que eles são pouco frequentes quando se trata de pacientes HIV positivo. Nos indivíduos que apresentam a infecção viral em fase avançada, essas estruturas não são formadas, pois são necessários linfócitos T para a sua constituição. Entretanto, mesmo que não seja possível visualizar a necrose caseosa, a probabilidade de a amostra desses pacientes exibir

resultado positivo para Ziehl Neelsen é maior do que em indivíduos não infectados pelo HIV. Desse modo, se torna uma característica importante para auxiliar a investigação em pacientes coinfectados (HANDA; MUNDI; MOHAN, 2012; CLEVENBERGH *et al.*, 2010; BRASIL, 2019a).

Figura 10: Alterações células ocasionadas por diferentes patologias. A imagem A representa um esfregaço que mostra uma célula grande RS bilobada, com nucléolos eosinofílicos proeminentes, típico achado de linfoma de Hodgkin. Em B, células escamosas com citoplasma abundante e queratinizado em paciente com metástase. Já na imagem C, há um infiltrado leucêmico exibindo células grandes e redondas, com núcleos vesiculares e nucléolos proeminentes. A coloração utilizada em A e B foi hematoxilina e eosina, enquanto em C foi Giemsa.

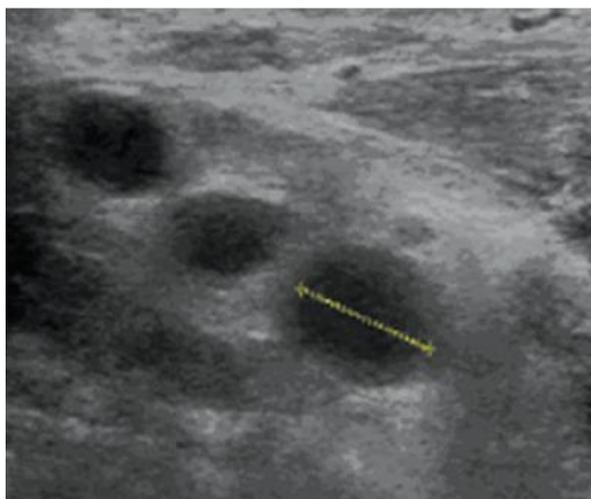


Fonte: (ABC) Modificado de DUKARE *et al.*, 2014.

Para diferenciar linfadenite tuberculosa de outras situações clínicas, como adenite reativa, linfoma e metástase, também é empregada a ecografia. Esse exame de imagem pode ser feito na região cervical, abdominal e em outras áreas com adenomegalias. No caso da tuberculose ganglionar, é observada uma tendência de fusão dos gânglios vizinhos em mais de 80% dos casos, enquanto no linfoma e nas situações de metástase a proporção é inferior a 15% e a 60%, respectivamente. Além disso, é frequente na TG a visualização de halo periférico e de calcificações, como na figura 11, ao passo que, nas outras circunstâncias patológicas, a chance de ocorrência dessas lesões é consideravelmente inferior. Na adenite reativa, esses achados, geralmente, não são visualizados. A ecografia é uma técnica muito relevante na investigação

de linfonodomegalias, porém deve ser usada associada a outras ferramentas como, por exemplo, a CAAF (KHANNA *et al.*, 2011).

Figura 11: Ecografia cervical que exhibe múltiplas adenopatias na cadeia ganglionar latero-cervical, bilaterais e hipoecoides em paciente portador de tuberculose ganglionar. Os gânglios são ovalados, com bordas irregulares e medem cerca de 8 a 13 mm de diâmetro.



Fonte: Modificado de NENO *et al.*, 2014.

No caso da histoplasmose, a infecção pode disseminar a partir do sistema respiratório e atingir a corrente sanguínea ou vias linfáticas, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Causa infiltração e lesões em linfonodos, fígado, baço, medula óssea e outras regiões e, por isso, pode ser confundida com a tuberculose ganglionar. Para identificar corretamente o fungo *Histoplasma capsulatum*, é necessária a realização da microscopia com amostras de escarro ou biópsias do tecido ganglionar coradas, principalmente, por Giemsa e metenamina de prata de Grocott-Gomori. São visualizadas leveduras pequenas, arredondadas ou ovaladas, dentro de macrófagos e monócitos e rodeadas por halo claro, além de hifas hialinas delicadas e ramificadas. Para confirmar o diagnóstico é recomendado o teste de PCR e a cultura em ágar Sabouraud (FERREIRA; BORGES, 2009).

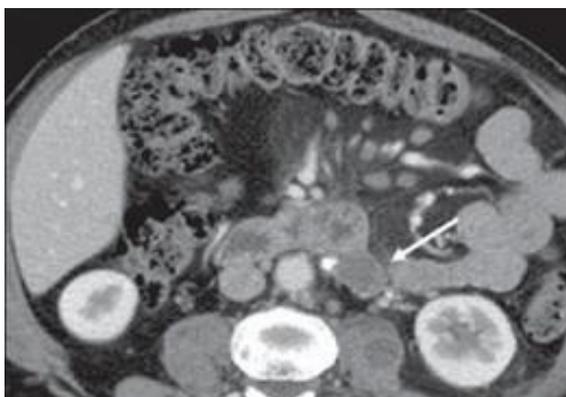
Outras doenças constantemente incluídas na análise diagnóstica da TG são a doença da arranhadura do gato (DAG) e a sarcoidose. Embora a sintomatologia seja bem semelhante à tuberculose, os achados laboratoriais possibilitam a distinção. Em relação à DAG, sabe-se que ela é provocada pela bactéria *Bartonella henselae* e transmitida através do gato. Os sinais incluem inflamação dos gânglios regionais, normalmente autolimitada e benigna. No exame histológico, podem ser identificados granulomas necróticos similares aos encontrados na TG, porém, a realização de outros testes, como o intradérmico para DAG, nesse caso, positivo, PPD

de tuberculose negativo, além do exame sorológico para toxoplasmose negativo e avaliação da história clínica do paciente, favorecem a conclusão da investigação (SOUZA, 2011).

No que diz respeito à sarcoidose, é uma doença autoimune caracterizada pela presença de granulomas em diversos órgãos e tecidos do organismo, como gânglios linfáticos, fígado e pulmão. Na biópsia são observados granulomas sarcoídeos com um frágil halo composto de linfócitos e, por isso, são denominados granulomas desnudos, ao contrário dos granulomas tuberculosos, os quais são rodeados por infiltrados linfocitários densos. Além disso, no esfregaço não é reconhecida necrose caseosa, a qual é predominante na tuberculose. O diagnóstico só é confirmado depois dos testes para BAAR e para fungos (coloração de Schiff) apresentarem resultados negativos (DALDON; ARRUDA, 2007).

Na maior parte dos pacientes de TG, o raio X de tórax apresenta padrão normal, exceto em casos que existam linfonodomegalias mediastinais. Quando são detectadas alterações, elas estão, quase sempre, relacionadas com calcificações, formações cavitárias e cicatrizes (JUNIOR, 2012; YOON *et al.*, 2004). Já a tomografia computadorizada (TC), como na figura 12, é capaz de identificar as alterações e caracterizá-las com maior precisão e, frequentemente, é útil para análise mediastinal e abdominal. O exame mostra, no caso de inflamação granulomatosa sem necrose, uma imagem homogênea de densidade normal. Se houver necrose, o aspecto da imagem é heterogêneo, com área central de menor densidade e periferia hiperdensa (ZHANG *et al.*, 2011).

Figura 12: Paciente apresentando adenomegalia provocada pela tuberculose ganglionar. Na tomografia computadorizada é possível visualizar múltiplos linfonodos aumentados na cavidade abdominal e na região periaórtica com centro necrótico, indicado pela seta.



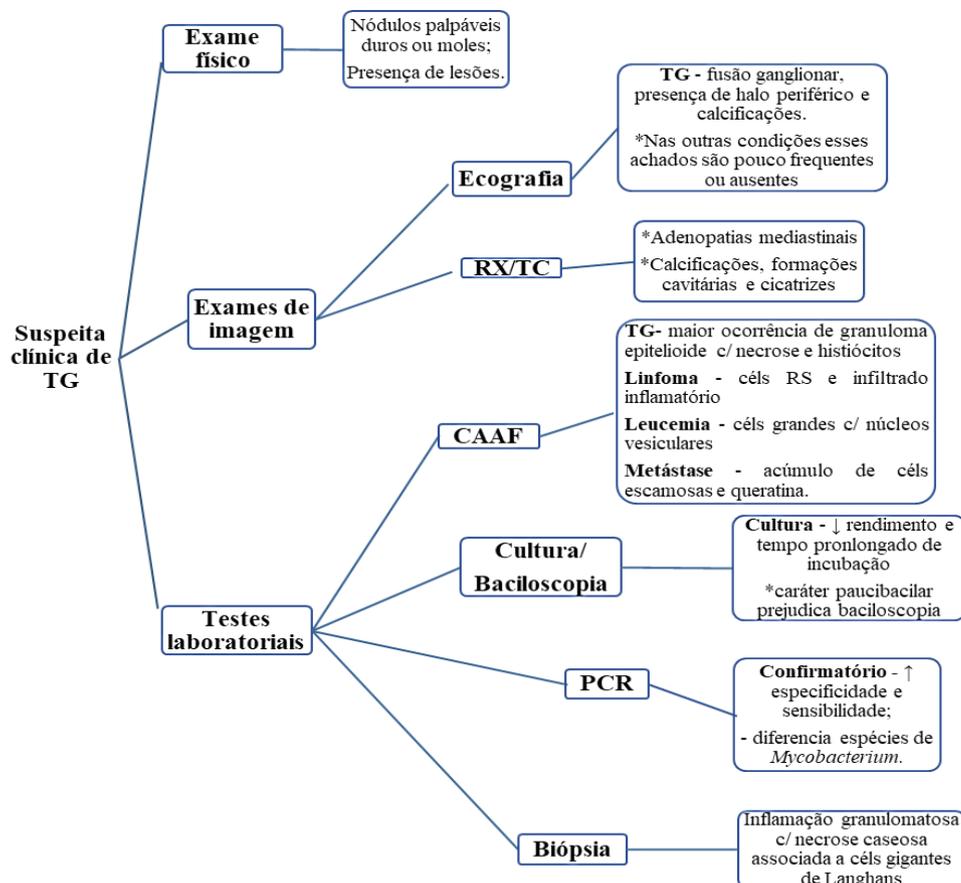
Fonte: Modificado de ROCHA *et al.*, 2015.

Ainda que sejam descritas variadas formas para alcançar o diagnóstico final, a técnica que oferece maior segurança é a molecular. A pesquisa pelo material genético do *M.*

tuberculosis em pequenas quantidades de amostra é muito específica e sensível, e permite a identificação do microrganismo em casos de exames inconclusivos e antes do resultado da cultura. As metodologias mais utilizadas são a de PCR convencional e o Xpert MTB/RIF. Essa última, além de possibilitar a detecção da micobactéria, é útil na análise da sensibilidade ao principal antibiótico manipulado na terapia. Tendo em vista os altos custos relacionados à prática desses procedimentos, eles, geralmente, só são usados quando há uma divergência no diagnóstico habitual (KETATA *et al.*, 2015).

Diante do exposto, conclui-se que, apesar da investigação de tuberculose ganglionar ser complexa, é possível estabelecer uma sequência ideal de execução, como no fluxograma 3. O primeiro passo é a realização do exame físico, seguido dos de imagem e laboratorial. Os testes mais relevantes na pesquisa diagnóstica são a ecografia, a CAAF e a PCR (Xpert MTB/RIF). Contudo, considerando as limitações de desempenho de cada modalidade, a cultura e a baciloscopia, embora apresentem menor rendimento, além biópsia, podem ser utilizadas (NENO *et al.*, 2014; DUKARE *et al.*, 2014).

Fluxograma 3: Descrição da abordagem diagnóstica possível na condução da investigação da tuberculose ganglionar.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020.

3.3.3 Tuberculose Óssea

Na tuberculose óssea (TO), há o comprometimento dos ossos e, embora seja pouco frequente, provoca danos severos nas áreas acometidas. É comum, principalmente, em crianças até os dez anos de idade e indivíduos entre a quarta e quinta década de vida. A infecção agride preferencialmente o quadril e a coluna vertebral e, nesse caso, a doença é denominada Mal de Pott. É importante ressaltar que, mesmo que seja menos recorrente, é possível observar lesões tuberculosas no punho e nos dedos (BRASIL 2019a).

A TO acontece, sobretudo, por meio da disseminação hematogênica e, por isso, teoricamente, é possível haver infecção em todas as partes da estrutura óssea. A propagação da bactéria é favorecida pela grande vascularização na região dos ossos e pode ocorrer já na contaminação primária. O microrganismo se aloja na base e, apesar de a resposta imunitária ser capaz de reduzir a infecção, não consegue eliminá-la totalmente. É viável também a manifestação da tuberculose óssea após episódios de traumas, entretanto, só há relatos em casos isolados (WIRATNAYA; SUSILA; SINDHUGHOSA, 2019).

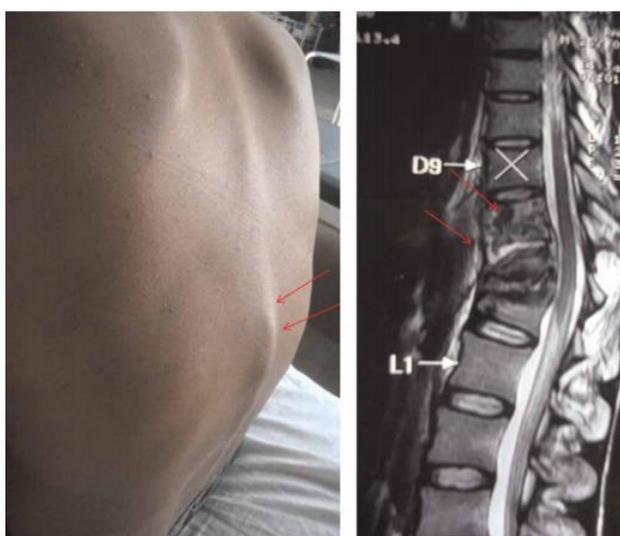
O Mal de Pott corresponde a cerca de 1% de todos os casos de tuberculose e a 50% das incidências ósseas. A região mais afetada é a parte final da coluna torácica e a lombar, sendo que os sintomas mais habituais são: dor local e/ou nas articulações, deformidade de giba, abscesso frio, rigidez, edema, dor à palpação, limitação do movimento e sudorese noturna. Em alguns pacientes o comprometimento pulmonar e neurológico pode estar presente. Essa condição patológica é a mais grave dentro das possibilidades ósseas e, por isso, é necessária alta suspeição clínica para realização do diagnóstico precoce. Desse modo, as chances de complicações como, por exemplo, paraplegia e deformações são reduzidas (PINHEIRO *et al.*, 2006; MEDEIROS *et al.*, 2007).

Os déficits neurológicos são comuns quando a bactéria atinge as regiões torácica e cervical. Se não tratado rapidamente, o envolvimento neurológico pode progredir para paraplegia ou tetraplegia. O nível de comprometimento da medula espinhal determina a extensão das manifestações neurológicas, as quais podem ocorrer a qualquer momento e em todos os estágios da doença vertebral. A incidência relatada dessa condição provocada pela tuberculose varia de 23 a 76% dos casos (KOTIL; ALAN; BILGE, 2007).

O abscesso frio desenvolve-se lentamente quando a infecção tuberculosa se estende aos ligamentos e tecidos moles adjacentes, e é caracterizado pela ausência de dor e de outros sinais inflamatórios. Já a deformidade de giba é definida como o colapso anterior de um ou mais corpos vertebrais que resulta em cifose, situação visível no exame físico e radiológico, como

na figura 13. O bacilo é capaz de alcançar o córtex, além de destruir o disco e o corpo vertebral. Os tecidos moles situados próximos à região atingida podem ser acometidos também e, nessa área, podem ser formados abscessos paravertebrais. A progressão da tuberculose espinhal é lenta e insidiosa, sendo possível a persistência por alguns meses a anos. De maneira geral, os pacientes só procuram atendimento quando há dor intensa, deformidades visíveis e acentuadas ou sintomas neurológicos, o que acarreta em um prognóstico ruim (CABRAL *et al.*, 2005; GARG; SOMVANSHI, 2011).

Figura 13: Deformação de giba na região toraco-lombar de um paciente com tuberculose espinhal (imagem esquerda) que provoca destruição, colapso das vértebras e angulação da coluna vertebral. A Ressonância Magnética evidencia lesões nas vértebras T10 – T12.



Fonte: GARG; SOMVANSHI, 2011.

Normalmente, nos adultos, as modificações ósseas ocorrem de modo progressivo, o que caracteriza a evolução crônica da doença. Caso o sistema imune do paciente esteja deprimido, as alterações podem ser observadas mais cedo, como nas crianças, uma vez que a imunidade delas ainda não está completamente estabelecida. Quando se compara com a osteomielite hematogênica não específica, percebe-se que as lesões oriundas da osteomielite, além de serem mais expansivas, acontecem muito mais rapidamente do que na tuberculose óssea. Na TO, as variações no tecido ósseo são leves, discretas e lentas (SCHULTZ, 2001; SCHULTZ; SCHMIDT-SCHULTZ, 2015).

Apesar de a ocorrência de tuberculose vertebral ser relativamente comum, dentro das possibilidades ósseas, e a morbidade ser elevada, por vezes, é difícil o seu diagnóstico. A doença, na maioria das vezes, não é colocada como hipótese para análise, dado sua sintomatologia diversa e a ausência de sinais patognomônicos. Em muitos casos, as distinções

clínicas entre o Mal de Pott, metástase tumoral, necrose óssea, osteossarcoma, linfoma não Hodgkin, além de quadros de osteomielite provocados por *S. aureus* (infecção piogênica) e *B. melitensis*, são complexas. A biópsia é a ferramenta definitiva para o diagnóstico final, no entanto, vários padrões de comprometimento da coluna vertebral ajudam na identificação das patologias (PINHEIRO *et al.*, 2006; MITTAL *et al.*, 2016; GARG; SOMVANSHI, 2011).

A base para um diagnóstico preciso da TB é a obtenção de tecido representativo do foco ou o isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* em cultura. Como a tuberculose óssea é uma condição paucibacilar, é extremamente difícil a demonstração de BAAR na coloração ou na cultura das lesões esqueléticas. Por essa razão, o diagnóstico deve ser realizado a partir da avaliação de características clínicas, verificação de patologias pré-existentes, constatação de evidências histopatológicas de tecido granulomatoso, identificação de alterações ósseas a partir de exames de imagem e, o primordial, uma forte suspeita dos profissionais que acompanham o paciente (MALHOTRA; NAGARAJA; D'SA, 2015).

As características da ressonância magnética (RM) relacionadas com a tuberculose vertebral incluem sombras extensas de tecidos moles paravertebrais, envolvimento principalmente da região torácica, sinal anormal paraespinal bem definido e presença de deformidades. Já na espondilite brucelar, as vértebras lombares são as mais frequentemente afetadas, seguidas pelas torácicas e cervicais. No exame, é possível identificar que as lesões por *B. melitensis* acometem o espaço do disco e revelam sombra mínima de tecido mole paravertebral e ausência de deformidade de giba. Com relação à infecção piogênica ocasionada por *Staphylococcus aureus*, normalmente, ela se localiza nas regiões lombar e cervical e envolve as vértebras, arco posterior e apófise espinhosa. Nessa condição, embora haja destruição do disco intervertebral, não há presença de deformidades (YILMAZ *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2006; TURUNC *et al.*, 2007).

Em pacientes com metástase, a altura do disco intervertebral geralmente é preservada, mas pode ser afetada no linfoma e no mieloma múltiplo. As placas terminais vertebrais também são distintas e regulares, e os segmentos vertebrais posteriores são amplamente afetados. É complexo diferenciar tuberculose espinhal de uma doença metastática na ressonância magnética e, por isso, nos indivíduos idosos com lesão vertebral, a possibilidade de metástase na coluna sempre deve ser considerada. No caso da TO, na maior parte das vezes, são identificados abscessos com ou sem calcificação, lesões intra espinhais (granulomas) e associação com consolidações pulmonares, enquanto na neoplasia não é observada essa ligação. Nesse caso, são vistas lesões intercaladas e, preferencialmente, localizadas na coluna torácica (KOTIL; ALAN; BILGE, 2007; MITTAL *et al.*, 2016).

Com a necrose óssea a diferenciação é dificultosa, em virtude das semelhanças radiológicas. As indicações no exame de um paciente com necrose são: edema da medula óssea, necrose subcondral (parte óssea abaixo da cartilagem), além de desgaste. Podem ser vistas deformidades e alterações articulares (SCHEEL *et al.*, 2014). Tendo em vista as particularidades radiológicas observáveis em cada patologia, entende-se que a RM é um método de imagem sensível e específico para distinguir a natureza do comprometimento ósseo e, para facilitar a abordagem, podem ser feitos esquemas, como o quadro 1. O raio X pode ser utilizado também, entretanto ele possui uma desvantagem relevante, já que não é capaz de indicar alterações na fase inicial da doença (CABRAL *et al.*, 2005).

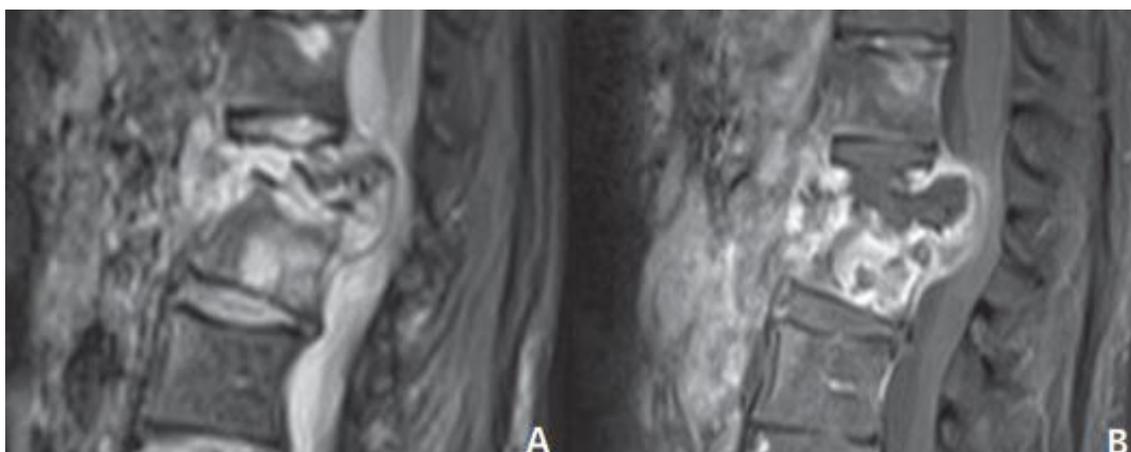
Quadro 1: Características observadas nas diferentes patologias que se assemelham com a tuberculose óssea e que podem ajudar a definir corretamente o diagnóstico.

<u>Tipo de manifestação</u>	<u>Piogênica</u>	<u>Tuberculosa</u>	<u>Brucelar</u>	<u>Metástase</u>
Duração média da doença (meses)	2-3	3-6	2-6	<2
Idade usual de apresentação	Qualquer idade	Crianças/jovens e idosos	Meia idade	Meia idade e idosos
Localização anatômica	Lombar	Toracolumbar	Lombar	Torácica
Estruturas envolvidas	Corpos vertebrais e o disco intermediário e envolvimento mínimo dos tecidos moles	Corpos vertebrais e o disco intermediário, envolvimento extenso dos tecidos moles (abscesso frio)	Corpos vertebrais e o disco intermediário, envolvimento mínimo dos tecidos moles e paravertebrais	Parede posterior do corpo vertebral pedículos e lâminas da vértebra
Fatores de risco	Doenças sistêmicas como diabetes mellitus	Exposição à tuberculose e imunodepressão	Ingestão de leite não pasteurizado	Presença de malignidade sistêmica
Clínica	Febre, dor acentuada nas costas e mielopatia	Febre, mal-estar e perda de peso, dor nas costas e mielopatia	Febre, mal-estar e perda de peso, dor nas costas	Dor óssea no período da noite, dor radicular, mielopatia
Características laboratoriais				
Leucocitose	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Proteína C-reativa	Elevado	Pode ser elevado	Pode ser elevado	Nível normal
Exames de imagem	Destruição de corpos vertebrais e espaços de disco e abscesso epidural. Ausência de deformidades	Destruição de corpos vertebrais e espaços de disco, aumento da borda das massas de tecidos moles, abscessos e deformidades de giba	Arquitetura vertebral intacta, apesar da osteomielite vertebral difusa. Deformidades ausentes	Arquitetura do disco preservada e lesões intercaladas

Fonte: Modificado de GARG; SOMVANSHI, 2011.

Nos estágios iniciais de tuberculose óssea, a RM permite observar degeneração de disco com alteração de intensidade do sinal da medula óssea, evidência que, apesar de não ser suficientemente conclusiva, auxilia na pesquisa da doença. O exame também é útil na detecção de tuberculoma medular, cavitações, abscessos e edemas nessa região, achados que são altamente sugestivos da infecção, como na figura 14 (JUNG *et al.*, 2004; POLLEY; DUNN, 2009). A possibilidade de associação com focos pulmonares primários é de até 45%, e, por isso, é importante a realização também de exames de imagem do tórax (SCHIRMER; RENAULT; HOLODNIY, 2010).

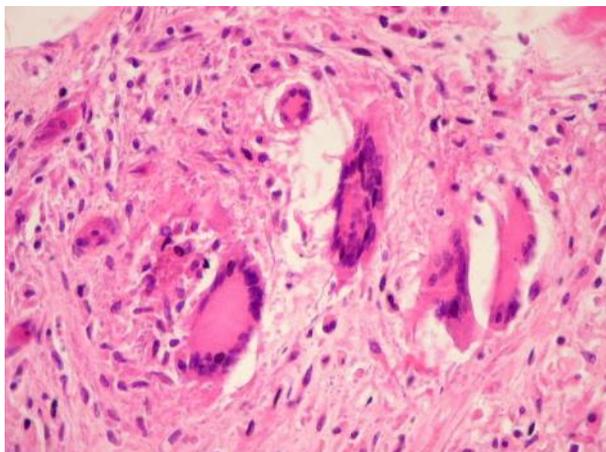
Figura 14: Evidência de comprometimento multissegmentar nas vértebras L1 e, parcialmente, L2 com associação de alteração medular em paciente com tuberculose óssea. Em A e B é possível observar a presença de abscesso intraósseo na L2 e formação expansiva heterogênea paravertebral de L1 a L3.



Fonte: (AB) SOUZA *et al.*, 2013.

Além das técnicas de imagem, outro procedimento que apresenta alto rendimento é a histopatologia. A biópsia com agulha é guiada por recursos de imagem e permite a coleta de material suficiente para a execução de exames microbiológicos, citológicos e histológicos. O diagnóstico de TO é confirmado em mais 60% dos pacientes submetidos à biópsia. Os achados citológicos mais comumente observados são granulomas de células epitelióides, fundo necrótico e infiltração linfocítica, os quais estão evidentes na figura 15. Além disso, podem ser vistas células multinucleadas dispersas e células gigantes de Langhans em até 56% dos casos. É possível a identificação de falsos negativos nesse procedimento, porém em menor proporção, e, quando isso acontece, a avaliação diagnóstica deve ser feita com base nas manifestações clínicas e evidências radiológicas (HANDA *et al.*, 2010; WANG, 2005; JUTTE; VAN LOENHOUT-ROOYACKERS, 2006).

Figura 15: Biópsia óssea de paciente infectado por *M. tuberculosis* que demonstra a presença de granulomas epitelióides ao redor da área de necrose caseosa. Podem ser vistos gigantócitos no centro da amostra.



Fonte: UNICAMP, 2020.

O diagnóstico da tuberculose óssea depende, principalmente, de evidências histológicas. A reação em cadeia da polimerase é uma técnica muito promissora que possibilita resultados confiáveis e rápidos. Esta técnica é capaz de detectar apenas 10-50 bacilos em várias amostras clínicas e oferece maior precisão do que o esfregaço, além de demandar menor tempo de execução comparativamente às culturas. Vários estudos relatam que a sensibilidade da PCR varia de 61 a 90% e a especificidade de 80 a 90% sendo, portanto, um procedimento eficiente para o diagnóstico precoce (PANDEY *et al.*, 2009).

3.3.4 Tuberculose Intestinal

A TB intestinal é a sexta forma de apresentação mais comum de tuberculose extrapulmonar e cerca de 1% dos indivíduos com TB pulmonar manifestam comprometimento do intestino. Embora seja relativamente incomum em países desenvolvidos, a incidência tem aumentado consideravelmente durante as últimas décadas, principalmente, devido à coinfeção pelo HIV. Além disso, a gravidade da tuberculose intestinal é maior em pacientes imunossuprimidos e, por isso, apresenta progressão rápida (GIOULEME *et al.*, 2011; DONOGHUE; HOLTON, 2009). Na maioria das ocorrências, a infecção é provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de haver locais nos quais a tuberculose bovina ainda é recorrente. No Brasil, verificam-se casos em que as lesões intestinais são causadas pelo *Mycobacterium bovis*, bactéria patológica ao gado (BARRETO, 2003).

As condições que favorecem a contaminação intestinal pela bactéria compreendem a disseminação hematogênica a partir de um foco pulmonar, a reativação de um foco intestinal e, mais raramente, a ingestão de leite contaminado pela cepa bovina (ROCHA *et al.*, 2015).

Estudos afirmam que a tuberculose intestinal é uma doença que afeta adultos mais jovens e atinge, em mais de 75% dos casos, as regiões ileocecal e jejunoileal, apesar de ser possível o acometimento do cólon ascendente, duodeno, retossigmoide e ceco (BRASIL, 2019a).

Pacientes com TB intestinal podem apresentar poucos ou nenhum sintoma abdominal e a duração média deles é de 6 semanas a 3 meses (MAMO; BRIJ; ENOCH, 2013). A ausência de sinais clínicos evidentes e sugestivos torna o diagnóstico da doença um desafio para os profissionais. Os testes de laboratório e de imagem têm precisão limitada, o que contribui para a alta porcentagem de erros durante a investigação, mesmo em países onde a TB é endêmica (GIOULEME *et al.*, 2011; NG *et al.*, 2014). Com isso, os indivíduos doentes sofrem, muitas vezes, com atrasos na conclusão do caso e no início da terapia antituberculosa. Essas dificuldades elevam, significativamente, a morbidade e mortalidade (KENTLEY *et al.*, 2017).

A dor na região abdominal é a queixa mais frequente, mas o paciente também pode apresentar sudorese noturna, febre, diarreia, constipação e perda ponderal de peso. As complicações incluem obstrução intestinal, má absorção, hemorragia, formação de erosões, perfurações e fístulas. No exame físico podem ser identificadas massas palpáveis, além de ascite, esplenomegalia e peristaltismo visível (CAPONE *et al.*, 2006).

Várias doenças podem mimetizar a tuberculose intestinal (TI). A doença de Crohn é a principal, uma vez que também é uma desordem granulomatosa e exibe características clínicas e radiológicas muito semelhantes, o que complica ainda mais a distinção (GOYAL *et al.*, 2019; ALMADI; GHOSH; ALJEBREEN, 2009). O diagnóstico diferencial varia conforme a intensidade e o padrão de comprometimento intestinal e também inclui, em menor proporção, linfomas, amebíase, adenocarcinoma e outras infecções. O acometimento pulmonar visualizado no raio X de tórax pode contribuir para a abordagem diagnóstica, independente de ele estar ausente em até 50% dos casos (ROCHA *et al.*, 2015; DONOGHUE; HOLTON, 2009).

A doença de Crohn (DC) é determinada como uma doença intestinal inflamatória com características autoimunes e que promove o envolvimento multifocal de qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI), da boca até o canal anal. O dano isolado do TGI superior (esôfago, estômago e duodeno) é raro e varia de 6-16% dos casos (MAKHARIA *et al.*, 2012; DAS *et al.*, 2009; ANNUNZIATA *et al.*, 2012). Quando afeta o intestino delgado, provoca lesões, em especial, na região íleo terminal, cólon ascendente e cólon transversal. Pacientes com DC podem desenvolver fístula intra-abdominal ou perianal como uma complicação (LIMSRIWILAI *et al.*, 2017).

Estudos demonstram que os sintomas de dor abdominal, perda de peso ou anemia não são diferentes entre TI e DC. Sinais clínicos que são considerados fortes indicadores da infecção por *M. tuberculosis*, como suores noturnos, envolvimento pulmonar, ascite, doença perianal e manifestações extra intestinais, não são encontrados em todos dos pacientes e, portanto, podem não ajudar a alcançar o diagnóstico correto em todos os doentes. No exame anatomopatológico, a presença de granulomas com necrose de caseificação e úlceras revestidas de histiócitos apresentam alta especificidade (> 95%), porém, sensibilidade limitada (<50%) na diferenciação (LIMSRIILAI *et al.*, 2017; HUMMEL *et al.*, 2012; SHARMA; SINGH; MANDAVDHARE, 2018).

Além disso, testes sorológicos, imunológicos e o ensaio de terapia antituberculosa têm sido empregados na tentativa de distinguir as doenças. Considerando as particularidades que cada exame possui, conclui-se que, mesmo que os hospitais tenham as melhores condições para realizar os exames, a ausência de grandes evidências patogênicas para diferenciação de TI e DC é um complicador importante para o diagnóstico (SHARMA; SINGH; MANDAVDHARE, 2018).

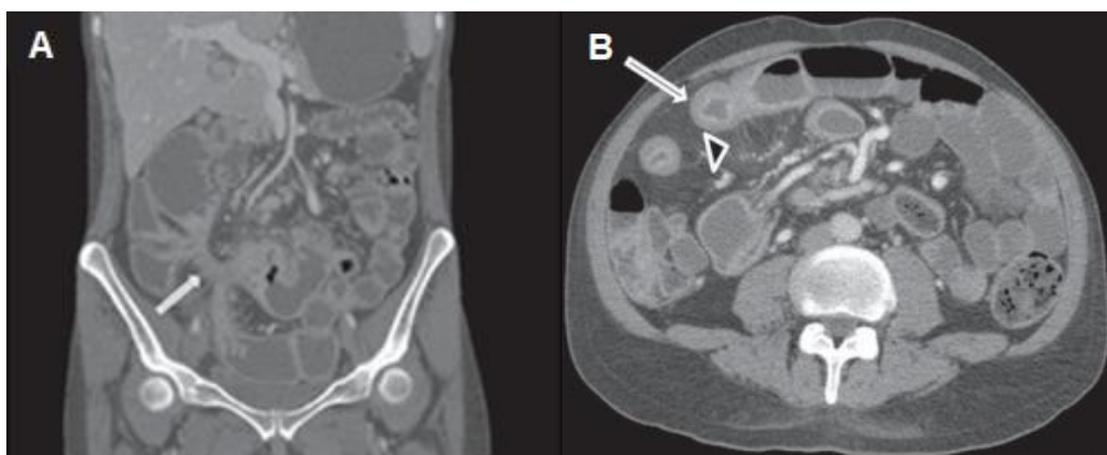
Dentre as possibilidades, diversas modalidades de imagem estão disponíveis para a avaliação intestinal na tuberculose e na doença de Crohn. No entanto, cada procedimento apresenta vantagens e desvantagens em relação ao outro. Portanto, é importante ter um algoritmo de diagnóstico planejado durante a análise de um paciente com suspeita de TI ou DC. Uma das modalidades básicas para avaliar um paciente com alta suspeita de infecção pelo *M. tuberculosis* é a radiografia de tórax, que, na presença de sinais de TB pulmonar, aponta para TI. A radiografia abdominal simples não é muito útil, exceto em casos de pneumoperitônio ou obstrução intestinal (GOYAL *et al.*, 2019; LIMSRIILAI *et al.*, 2017).

O ultrassom é uma metodologia de diagnóstico simples, barata, amplamente disponível e que não expõe o doente à radiação ionizante. Normalmente, é a técnica de primeira linha em pacientes com dor abdominal. A ultrassonografia em TI, geralmente, demonstra envolvimento do íleo terminal, junção ileocecal e ceco associado à linfadenopatia, além de mudanças na mucosa provocadas pela enterite. Os achados ultrassonográficos em DC incluem aumento da espessura intestinal (≥ 3 mm), dilatação do intestino delgado, estreitamento ou estenose intestinal com ou sem dilatação pré-estenótica. Acredita-se que o sinal da gordura rastejante, que representa a proliferação do tecido adiposo, seja mais específico para DC (PALLOTTA *et al.*, 2012).

A utilização do ultrassom, embora apresente vantagens, tem grandes restrições e, por isso, a tomografia computadorizada é o exame de imagem padrão ouro para a avaliação diagnóstica. A TC se tornou uma ferramenta indispensável para pesquisa de patologias intestinais devido à sua capacidade de identificar o lúmen, assim como lesões extra intestinais, incluindo tecidos moles adjacentes, peritônio, nódulos linfáticos e outros órgãos viscerais, em um único exame (IPPOLITO *et al.*, 2010).

Atualmente, existem diversas técnicas que complementam o procedimento, como por exemplo a enterografia por TC, exame feito na figura 16. A diferença entre essa modalidade e a convencional está na utilização de grandes quantidades de contraste oral associado com a execução de cortes finos no equipamento. As substâncias administradas possibilitam uma distinção mais eficiente das regiões intestinais a partir do aumento de realce da parede luminal. Além disso, também permitem a visualização de massas e episódios inflamatórios e vasculares. O método é aplicado, principalmente, na análise de sangramento no TGI e no diagnóstico e acompanhamento de doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn (MACARI; MEGIBOW; BALTHAZAR, 2007; MEGIBOW *et al.*, 2006; YOUNG *et al.*, 2008; PAULSEN *et al.*, 2006).

Figura 16: Em A, tomografia computadorizada em corte coronal, na qual é vista uma fístula na ligação entre as alças intestinais na fossa ilíaca direita. Já em B, o corte é transversal e é observada a alça do intestino delgado espessa com realce da mucosa, indicada pela seta, assim como o “sinal do pente” em paciente com doença de Crohn (cabeça da seta).

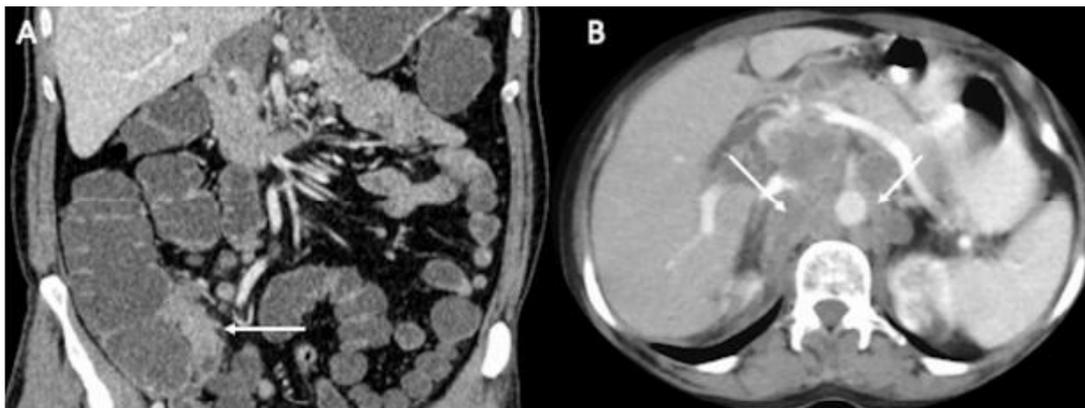


Fonte: (AB) Modificado de BURLIN *et al.*, 2017.

De uma maneira geral, as características que sugerem a inflamação ativa na DC incluem espessamento e estratificação mural, ulcerações, lesões intercaladas, filamento de gordura ao redor do intestino e o sinal do pente. A presença do sinal é um forte indício que representa

aumento na vascularização mesentérica provocado pela inflamação. No caso da tuberculose intestinal, a visualização de linfonodos necróticos e o envolvimento ileocecal sugerem a infecção, como observado na figura 17 (KEDIA *et al.*, 2017; LIMSRIVILAI *et al.*, 2017).

Figura 17: Tomografia computadorizada em paciente com tuberculose intestinal na região ileocecal. Na imagem A, corte coronal, é visto espessamento mural no íleo terminal marcado pela seta. Já na imagem B, o corte é transversal e mostra linfadenopatia necrótica na região retroperitoneal (seta), achado altamente sugestivo de TI.

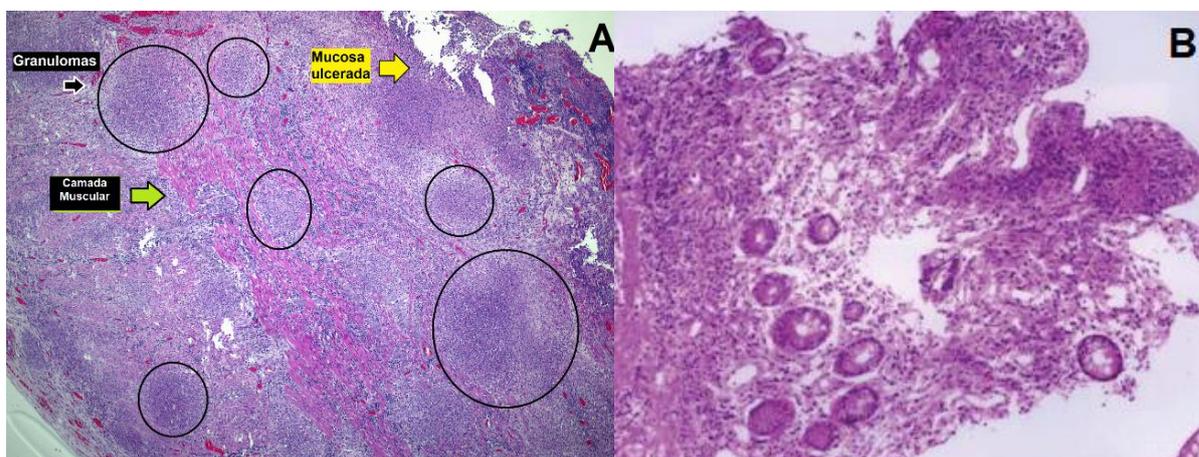


Fonte: (AB) GOYAL *et al.*, 2019.

A evidência mais conclusiva a favor do diagnóstico de TI é, no entanto, a histológica. O ideal é que a coleta do material para biópsia seja feita junto a colonoscopia, pois, além desse exame apresentar alto rendimento, mais de 75%, ele possibilita a visualização direta das lesões e de estenoses na mucosa. Logo, dadas as vantagens, essas duas técnicas são utilizadas como procedimento primário na avaliação de suspeita da doença (MANDAVDHARE; SINGH; SHARMA, 2017; BRASIL, 2019a). Em caso de tuberculose, o exame anatomopatológico demonstra a presença de grande quantidade de granulomas caseosos em qualquer região da parede intestinal e nos linfonodos. Ao redor dessas estruturas, há a presença de linfócitos, plasmócitos e células gigantes. A figura 18 mostra as diferenças relacionadas a DC, na qual são vistos microgranulomas com padrão folicular e infiltrado inflamatório (BAYRAMICLI; DABAK, G.; DABAK, R., 2003).

A cultura do tecido intestinal é uma alternativa para a identificação da bactéria, porém, como em toda manifestação extrapulmonar, o cultivo não representa uma técnica muito confiável, além de ser muito demorada. Estudos afirmam que, se o cultivo e a biópsia forem combinados, a chance de detecção do microrganismo é muito alta (SEKINE *et al.*, 2015).

Figura 19: Em A, corte histológico de um paciente com tuberculose intestinal que evidencia granulomas (círculos) com processo inflamatório e ulceração na mucosa. Em B, paciente com doença de Crohn submetido à colonoscopia para retirada de amostra tecidual. É evidente o infiltrado inflamatório de padrão folicular com predominância de linfócitos e plasmócitos. A visualização foi feita em microscópio óptico e a coloração utilizada nos tecidos foi eosina hematoxilina.



Fonte: (A) Modificado de SILVEIRA; ZAIDAN, 2018; (B) FERNANDES *et al.*, 2009.

Assim como em todas as manifestações extrapulmonares, a tuberculose intestinal também pode ser confirmada com o uso de testes moleculares, como a PCR Xpert MTB/RIF. O teste apresenta uma alta especificidade para distinguir TI de DC, no entanto, devido à sensibilidade ser muito baixa, um resultado negativo não descarta completamente a tuberculose intestinal. Pesquisas apontam uma técnica possível para correção dessa deficiência, que é a PCR multiplex. O procedimento utiliza mais de um marcador molecular, frequentemente o 16S rDNA e IS6110, que, juntos, são capazes de elevar a sensibilidade diagnóstica da infecção por *M. tuberculosis* (JIN *et al.*, 2017; HALLUR *et al.*, 2013).

Levanto em conta que a TI é uma doença rara e que é frequentemente confundida, é importante que os médicos tenham um alto índice de suspeita, especialmente em locais com elevada prevalência da infecção. Uma combinação de modalidades diagnósticas, como biópsia com colonoscopia, raio X, tomografia computadorizada, cultura e PCR Xpert MTB/RIF, deve ser empregada. As diferenças observadas em cada doença, conforme os exames realizados, estão descritas no quadro 2 (KENTLEY *et al.*, 2017).

Quadro 2: Descrição das diferenças observadas durante o manejo e abordagem diagnóstica em pacientes com suspeita de tuberculose intestinal ou doença de Crohn.

Parâmetros	Tuberculose intestinal	Doença de Crohn
Progressão da doença	Curta	Longa
Aspectos clínicos	Febre, ascite, perda de peso, envolvimento pulmonar	Diarreia crônica, hematoquezia, doença perianal, úlceras, colangite
Histologia	Quantidade elevada de granulomas caseosos com necrose e células gigantes	Microgranulomas e colite
Exame de imagem (TC)	Linfonodomegalia com necrose central, ascite, obstrução intestinal e perfuração	Espessamento mural, sinal do pente, lesões intercaladas, abscessos e fístulas

Fonte: Modificado de MANDAVDHARE; SINGH; SHARMA, 2017.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das informações discutidas nesse trabalho, é evidente que o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar permanece um desafio, tanto para os pesquisadores e cientistas, quanto para os profissionais da área da saúde. A dificuldade na conclusão da investigação está diretamente relacionada com as características das manifestações, já que, na maioria dos casos, não há sintomatologia representativa.

Embora as formas extrapulmonares correspondam a uma porcentagem pequena dentro da tuberculose de modo geral, é importante ressaltar que o índice poderia ser maior se a análise fosse feita de maneira correta. Entende-se que a infecção é subestimada e subnotificada em razão da disponibilidade limitada de testes diagnósticos.

Além da carência de recursos, outro fator importante que atrasa o diagnóstico é a falta de conhecimento dos especialistas. Como a doença não é muito frequente, muitos profissionais acabam não lidando com indivíduos portadores da infecção diariamente e, por isso, não tem o hábito de suspeitar dela. Outro aspecto que complica a abordagem é a semelhança dos sintomas presentes nas manifestações extrapulmonares com outras patologias mais recorrentes. Essa característica contribui, de forma significativa, para o aumento da taxa de erros durante a avaliação do paciente.

Nesse sentido, é fundamental que os responsáveis pela avaliação e diagnóstico dos doentes conheçam todas as possibilidades de apresentações extrapulmonares, assim como os principais sintomas e a conduta clínica que deve ser realizada. É importante um alto índice de suspeita para incluir a doença dentre as demais, para estabelecer o diagnóstico diferencial.

Quando a condução da investigação é feita de maneira correta e eficiente, a terapia se inicia precocemente e, com isso, os números relacionados com a morbidade e mortalidade tendem a diminuir. Tendo em vista que a tuberculose extrapulmonar é um importante problema de saúde pública, é necessário investimento do Estado em técnicas mais avançadas para detecção do *Mycobacterium tuberculosis*. Isso resultaria, a longo prazo, no aumento da sobrevida do paciente assim como na redução de gastos com tratamentos equivocados.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. K. *et al.* Tubercular cervical adenitis: clinicopathologic analysis of 180 cases. **Journal of otolaryngology - head & neck surgery**, Hamilton, v. 38, n. 5, p. 521-525, out. 2009. Doi: 10.2310/7070.2009.080212.

ALMADI, M. A.; GHOSH, S.; ALJEBREEN, A. M. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. **The American journal of gastroenterology**, Nova Iorque, v. 104, n. 4, p. 1003-1012, abr. 2009. Doi: 10.1038/ajg.2008.162.

ANNUNZIATA, M. L. *et al.* Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. **Digestives diseases and sciences**, Nova Iorque, v. 57, n. 6, p. 1618-1623, jun. 2012. Doi: 10.1007/s10620-012-2072-0.

ANTONANGELO, L. *et al.* É possível diferenciar derrames pleurais linfocíticos secundários a tuberculose ou linfoma através de variáveis clínicas e laboratoriais?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 181- 187, mar/abr. 2012. Doi: 10.1590/S1806-37132012000200006.

ANTONANGELO, L.; FARIA, C. S.; SALES, R. K. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. **Expert Review of Respiratory Medicine**, Londres, v. 13, n. 8, p. 747-759, ago. 2019. Doi: 10.1080/17476348.2019.1637737.

ÁVILA-CHOEZ, A. M. *et al.* Tuberculosis extrapulmonar en paciente inmunocompetente. **Revista Científica Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública Leopoldo Izquieta Pérez**, Guayaquil, v. 2, n. 1, maio 2018. Doi: 10.31790/inspilip.v2i1.42.g47.

BARRETO, J. B. P. *et al.* Tuberculose Entérica com fístula colo-cutânea espontânea: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 108-111, 2003. Disponível em: https://www.sbcpr.org.br/revista/nbr232/P108_111.htm. Acesso em: 28 out. 2020.

BAYRAMICLI, O. U.; DABAK, G.; DABAK, R. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. **World journal of gastroenterology**, Pequim, v. 9, n. 5, p. 1098-1101, maio. 2003. Doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1098.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento Diretamente Observado da Tuberculose na Atenção Básica: Protocolo de Enfermagem**. Brasília: Ministério da Saúde. Brasília, 1ª edição. 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento_diretamente_observado_tuberculose.pdf. Acesso em: 26 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica**. Brasília, 1ª edição. 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculinica.pdf. Acesso em: 24 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2ª edição. 2019a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 6 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. SINAN. **Tuberculose – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Brasília, 2019b. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>. Acesso em: 6 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial – Tuberculose**. Brasília, 1ª edição. 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>. Acesso em: 7 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Dados Epidemiológicos da Tuberculose no Brasil**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/23/APRES-PADRAO-JAN-2020.pdf>. Acesso em: 03 set. 2020.

BETHLEM, E. P. Manifestações Clínicas da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Geniturinária e do Sistema Nervoso Central. **Revista Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 19-22, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/05.pdf. Acesso em: 24 ago. 2020.

BURLIN, S. *et al.* Avaliação da doença de Crohn por meio da enterografia por tomografia computadorizada: qual o impacto da experiência dos examinadores na reprodutibilidade do método?. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 13-18, jan./fev. 2017. Doi: 10.1590/0100-3984.2015.0131.

CABRAL, M. M. L. *et al.* Espondilite tuberculose em adolescente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 261-264, maio/jun. 2005. Doi: 10.1590/S1806-37132005000300013.

CĂLĂRAȘU, C. *et al.* Lymph node tuberculosis after melanoma treatment – sometimes the patient is lucky. **Romanian Journal of Morphology & Embryology**, Bucareste, v. 57, n. 4, p. 1383-1388, dez. 2016. Disponível em: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/57041613831388.pdf>. Acesso em: 5 out. 2020.

CAPONE, D. *et al.* Tuberculose Extrapulmonar. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, ano 5, jul/dez. 2006. Disponível em: http://revista.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/234_pt.pdf. Acesso em: 27 out. 2020.

CHANG, M. C. *et al.* Tuberculous spondylitis and pyogenic spondylitis: comparative magnetic resonance imaging features. **Spine**, Hagerstown, v. 31, n. 7, p. 782-788, abr. 2006. Doi: 10.1097/01.brs.0000206385.11684.d5.

CONSTANTIN, A. *et al.* Crohn's Disease or Intestinal Tuberculosis. A Diagnostic Challenge. **Modern Medicine**, Bucareste, v. 23, n. 3, p. 239-242, set. 2016. Disponível em: <https://medicinamoderna.ro/wp-content/uploads/2018/12/2016-03-239.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2019.

COSTA, R. R.; SILVA, M. R.; GONÇALVES, I. C. Diagnóstico laboratorial da tuberculose: Revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 28, supl. 5, p. 197-206, 2018. Disponível em: <http://rmmg.org/exportar-pdf/2457/v28s5a30.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2020.

CRAPO, J. D. *et al.* **Bone's Atlas of Pulmonary Medicine**. 3 ed. Londres: Current Medicine Group, 2005.

CLEVENBERGH, P. *et al.* Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. **La Presse Médicale**, Paris, v. 39, n. 10, p.233-230, out. 2010. Doi: 10.1016/j.lpm.2010.02.055.

DALDON, P. E. C.; ARRUDA, L. H. F. Granulomas não-infecciosos: sarcoidose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 6, p. 559-571, nov/dez. 2007. Doi: 10.1590/S0365-05962007000600010.

DAS, K. *et al.* Crohn's disease in India: a multicenter study from a country where tuberculosis is endemic. **Digestives diseases and sciences**, Nova Iorque, v. 54, n. 5, p. 1099-1107, maio 2009. Doi: 10.1007/s10620-008-0469-6.

DONOGHUE, H. D.; HOLTON, J. Intestinal tuberculosis. **Current opinion in infectious diseases**, Londres, v. 22, n. 5, p. 490-496, out. 2009. Doi: 10.1097/QCO.0b013e3283306712.

DUKARE, S. R. *et al.* Fine needle aspiration cytology of cervical lymphadenopathy - a study of 510 cases. **Asian Journal of Science and Technology**, Índia, v. 5, n. 9, p. 537-40, set. 2014. Disponível em: <https://www.journalajst.com/sites/default/files/issues-pdf/1687.pdf>. Acesso em: 3 out. 2020.

FANLO, P.; TIBERIO, G. Tuberculosis extrapulmonar. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, Pamplona, v. 30, supl. 2, p. 143-162, 2007. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original10.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2020.

FARGA, V.; CAMINERO, J. **Tuberculosis**. 3 ed. Santiago: Mediterráneo, 2011.

FERNANDES, M. D. A. *et al.* Doença de Crohn metastática sem manifestação clínica intestinal. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, nov./dez. 2009. Doi: 10.1590/S0365-05962009000600011.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 2, p. 192-198, mar/abr. 2009. Doi: 10.1590/S0037-86822009000200020.

FISKE, C. T. *et al.* Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. **BMC Infectious Disease**, Londres, v. 10, n. 16, p. 1-8, jan. 2010. Doi: 10.1186/1471-2334-10-16.

FONTANILLA, J. M.; BARNES, A.; REYN, C. F. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 53, n. 6, p. 555–562, set. 2011. Doi: 10.1093/cid/cir454.

GARG, R. K.; SOMVANSHI, D. S. Spinal tuberculosis: A review. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, Jackson Heights, v. 34, n. 5, p. 440–454, set. 2011. Doi:10.1179/2045772311y.0000000023.

GARRIDO, V. V. *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. **Archivos de Bronconeumologia**, Madri, v. 50, n. 6, p. 235-249, jun. 2014. Doi: 10.1016/j.arbres.2014.01.016.

GIOULEME, O. *et al.* Intestinal tuberculosis: a diagnostic challenge – case report and review of the literature. **European journal of gastroenterology & hepatology**, Londres, v. 23, n. 11, p. 1074-1077, nov. 2011. Doi: 10.1097/MEG.0b013e32834a9470.

GOLDEN, M. P.; VIKRAM, H. R. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. **Revista American Family Physician**, Kansas City, v. 72, n. 9, p. 1761-1768, nov. 2005. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/f8b9/855ed1a696ab409ebb9e85cf29bd49f82dfb.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2019.

GOMES, T. **Tuberculose extrapulmonar: uma abordagem epidemiológica e molecular**. 117f. Dissertação (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufes.br/bitstream/10/4557/1/tese_6376_Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Teresa-27maio.pdf. Acesso em: 26 ago. 2020.

GOYAL, P. *et al.* Imaging in discriminating intestinal tuberculosis and Crohn's disease: past, present and the future. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, Londres, v. 13, n. 10, p. 995-1007, out. 2019. Doi: 10.1080/17474124.2019.1673730.

GREENE R. J.; HARRIS, N. D. **Patologia e Terapêuticas para Farmacêuticos: Bases para a Prática da Farmácia Clínica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HALLUR, V. *et al.* Development and evaluation of multiplex PCR in rapid diagnosis of abdominal tuberculosis. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, Nova Iorque, v. 76, n. 1, p. 51-55, maio 2013. Doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.022.

HANDA, U. *et al.* Role of fine-needle aspiration cytology in tuberculosis of bone. **Diagnostic cytopathology**, Nova Iorque, v. 38, n. 1, p. 1-4, jan. 2010. Doi: 10.1002/dc.21150.

- HANDA, U.; MUNDI, I.; MOHAN, S. Nodal tuberculosis revisited: a review. **Journal of Infection in Developing Countries**, Itália, v. 6, n. 1, p.6-12, jan. 2012. Doi: 10.3855/jidc.2090.
- HUMMEL, T. Z. *et al.* Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Filadélfia, v. 54, n. 6, p. 753-757, jun. 2012. Doi: 10.1097/MPG.0b013e318243e3e3.
- IPPOLITO, D. *et al.* MR enterography with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease: comparison with CT enterography. **Abdominal Imaging**, Nova Iorque, v. 35, n. 5, p. 563-570, out. 2010. Doi: 10.1007/s00261-009-9557-0.
- JAMESON, L. *et al.* **Manual de medicina de Harrison**. 18 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- JIN, T. *et al.* The Diagnostic Value of Polymerase Chain Reaction for Mycobacterium tuberculosis to Distinguish Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease: A Meta-analysis. **Saudi journal of gastroenterology**, Riad, v. 23, n. 1, p. 3-10, jan./fev. 2017. Doi: 10.4103/1319-3767.199135.
- JUNG, N. Y. *et al.* Discrimination of Tuberculous Spondylitis from Pyogenic Spondylitis on MRI. **American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 182, n. 6, p. 1405-1410, jun. 2004. Doi: 10.2214/ajr.182.6.1821405.
- JUNIOR, C. T. S. Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Renal e de Sistema Nervoso Central. **Revista Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 32-35, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/08.pdf. Acesso em: 5 out. 2020.
- JUTTE, P. C. VAN LOENHOUT-ROOYACKERS, J. H. Routine surgery in addition to chemotherapy for treating spinal tuberculosis. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 1, jan. 2006. Doi: 10.1002/14651858.CD004532.
- JØRSTAD, M. D. *et al.* Diagnostic delay in extrapulmonary tuberculosis and impact on patient morbidity: A study from Zanzibar. **Plos One**, Thiruvapur, v. 13, n. 9, set. 2018. Doi: 10.1371/journal.pone.0203593.
- KATO, T *et al.* Cervical tuberculous lymphadenitis in the elderly: comparative diagnostic findings. **The Journal of Laryngology and Otology**, Londres, v. 123, n. 12, p.1343-1347, dez. 2009. Doi: 10.1017/S0022215109990880.
- KEDIA, S. *et al.* Imaging of the small intestine in Crohn's disease: Joint position statement of the Indian Society of Gastroenterology and Indian Radiological and Imaging Association. **Indian Journal of Gastroenterology**, Bombay, v. 36, n. 6, p. 487-508, nov. 2017. Doi: 10.1007/s12664-017-0804-y.
- KETATA, W. *et al.* Les tuberculoses extrapulmonaires. **Revue de Pneumologie clinique**, Paris, v. 71, n. 2-3, p. 83-92, abr. 2015. Doi: 10.1016/j.pneumo.2014.04.001.
- KENTLEY, J. *et al.* Intestinal tuberculosis: a diagnostic challenge. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, Oxford, v. 22, n. 8, p. 994-999, ago. 2017. Doi: 10.1111/tmi.12908.

KHANNA, R. *et al.* Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. **World Journal of Surgical Oncology**, Londres, v. 9, n. 1, p. 1-4, fev. 2011. Doi: 10.1186/1477-7819-9-29.

KOHLI, M. *et al.* Xpert ® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 8, n. 8, ago. 2018. Doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.

KOTIL, K.; ALAN, M. S.; BILGE, T. Medical management of Pott disease in the thoracic and lumbar spine: a prospective clinical study. **Journal of Neurosurgery Spine**, Charlottesville, v. 6, n. 3, p. 222-228, mar. 2007. Doi: 10.3171/spi.2007.6.3.222.

KOZAKEVICH, G. V.; SILVA, R. M. Tuberculose: revisão de literatura. **Revista Arquivos Catarinenses de Medicina**, Florianópolis, v. 44, n. 4, p. 34-47, out/dez. 2015. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/46/42>. Acesso em: 6 nov. 2019.

LIMSRIVILAI, J. *et al.* Meta-Analytic Bayesian Model For Differentiating Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease. **The American journal of gastroenterology**, Nova Iorque, v. 112, n. 3, p. 415-427, mar. 2017. Doi: 10.1038/ajg.2016.529.

LOPES, A. J. *et al.* Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. **Revista Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 253-261, 2006. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_educacao_continuada/curso_tuberculose_5.pdf. Acesso em: 25 ago. 2020.

MACARI, M.; MEGIBOW, A. J.; BALTHAZAR, E. J. A pattern approach to the abnormal small bowel: observations at MDCT and CT enterography. **American journal of roentgenology**, Springfield, v. 188, n. 5, p. 1344-1355, maio 2007. Doi: 10.2214/AJR.06.0712.

MADIGAN, M. T. *et al.* **Microbiologia de Brock**. 14 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAKHARIA, G. K. *et al.* Survey of inflammatory bowel diseases in India. **Indian Journal of Gastroenterology**, Bombay, v. 31, n. 6, p. 299-306, dez. 2012. Doi: 10.1007/s12664-012-0258-1.

MALHOTRA, B.; NAGARAJA, C. L.; D'SA, R. P. Tuberculosis presenting as a sclerosis of bone: A case report. **Indian Journal of Tuberculosis**, India, v. 62, n. 3, p. 178-179, jul. 2015. Doi: 10.1016/j.ijtb.2015.09.007.

MAMO, J. P.; BRIJ, S. O.; ENOCH, D. A. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of cases presenting to a UK district hospital. **QJM : monthly journal of the Association of Physicians**, Oxford, v. 106, n. 4, p. 347-354, abr. 2013. Doi: 10.1093/qjmed/hct003.

MANDAVDHARE, H. S.; SINGH, H.; SHARMA, V. Recent advances in the diagnosis and management of abdominal tuberculosis. **European Medical Journal Gastroenterology**, Londres, v. 6, n. 1, p. 52-60, dez. 2017. Disponível em: <https://www.emjreviews.com/gastroenterology/article/editors-pick-recent-advances-in-the-diagnosis-and-management-of-abdominal-tuberculosis/>. Acesso em: 29 out. 2020.

MATOS, A. S. C. **Tuberculose Ganglionar**. 64f. Dissertação (Mestrado) da área científica de pneumologia do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2013. Disponível em:

<https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/36422/1/tuberculose%20ganglionar%20final.pdf>.

Acesso em: 30 set. 2020.

MEDEIROS, R. S. *et al.* Tratamento da tuberculose da coluna vertebral: conservador ou cirúrgico?. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 128-131, 2007. Doi: 10.1590/S1413-78522007000300001.

MEGIBOW, A. J. *et al.* Evaluation of bowel distention and bowel wall appearance by using neutral oral contrast agent for multi-detector row CT. **Radiology**. Illinois, v. 238, n. 1, p. 87-95, jan. 2006. Doi: 10.1148/radiol.2381041985.

MITTAL, P. *et al.* Comparative evaluation of fine needle aspiration cytology, culture, and PCR in diagnosis of tuberculous lymphadenitis. **Diagnostic cytopathology**, Nova Iorque, v. 39, n. 11, p. 822-826, nov. 2010. Doi: 10.1002/dc.21472.

MITTAL, S. *et al.* Comparison of Magnetic Resonance Imaging Findings between Pathologically Proven Cases of Atypical Tubercular Spine and Tumour Metastasis: A Retrospective Study in 40 Patients. **Asian Spine Journal**, Seoul, v. 10, n. 4, p. 734-743, ago. 2016. Doi: 10.4184/asj.2016.10.4.734.

MOLLO, B. *et al.* Biomarqueurs pour le diagnostic de pleurésie tuberculeuse. **Annales de Biologie Clinique**, Paris, v. 75, v. 1, p. 19-27, jan/fev. 2017. Doi: 10.1684/abc.2016.1201.

MORISSON, P. NEVES, D. D. Avaliação da adenosina desaminase no diagnóstico da tuberculose pleural: uma metanálise brasileira. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 217-224, abr. 2008. Doi: 10.1590/S1806-37132008000400006.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 21, n. 1, p. 42-48, 2010. Disponível em: <http://rmmg.org/exportar-pdf/289/v21n1a08.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2020.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

NENO, M. *et al.* Tuberculose Ganglionar: Desafio Diagnóstico. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 28, n. 1, p. 2-4, fev. 2014. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132014000100001. Acesso em: 30 set. 2020.

NEVES, D. D. *et al.* Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 409-416, ago. 2004. Doi: 10.1590/S1806-37132004000400005.

NG, S. C. *et al.* Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. **Journal of gastroenterology and hepatology**, Melbourne, v. 29, n. 9, p. 1664-1670, set. 2014. Doi: 10.1111/jgh.12645.

NUÑEZ, J. R. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* complex detected by modified fluorescent in situ hybridization in lymph nodes of clinical samples. **Journal of infection in developing countries**, Itália, v. 6, n. 1, p. 58-66, jan. 2012. Doi: 10.3855/jidc.1752.

OLIVEIRA, G. M.; PETRONI, T. F. Avaliação de indicadores epidemiológicos da tuberculose no Brasil. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba, v. 1, n. 1, p. 134-146, mar/ago. 2017. Disponível em: <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2443#>:. Acesso em: 24 ago. 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Dia mundial da tuberculose – III Fórum mundial de tuberculose, Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro. 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3936:dia-mundial-da-tuberculose-iii-forum-mundial-de-tuberculose-rio-de-janeiro-2&Itemid=812. Acesso em: 25 set. 2019.

PALLOTTA, N. *et al.* Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in crohn's disease: a prospective comparative study versus intraoperative findings. **Inflammatory Bowel Disease**, Nova Iorque, v. 18, n. 1, p. 74-84, jan. 2012. Doi: 10.1002/ibd.21678.

PANDEY, V. *et al.* The role of polymerase chain reaction in the management of osteoarticular tuberculosis. **International orthopaedics**, Berlim, v. 33, n. 3, p. 801-805, jun. 2009. Doi: 10.1007/s00264-007-0485-8.

PAULSEN, S. R. *et al.* CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. **Radiographics**, Easton, v. 26, n. 3, p. 641-657, maio/jun. 2006. Doi: 10.1148/rg.263055162.

PETO, H. M. *et al.* Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993–2006. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 49, n. 9, p. 1350-1357, nov. 2009. Doi: 10.1086/605559.

PILLER, R. V. B. Epidemiologia da Tuberculose. **Revista Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 4-9, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/02.pdf. Acesso em: 17 ago. 2020.

PINHEIRO, R. L. *et al.* Tuberculose vertebral – Relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 15, n. 4, p. 252-254, 2006. Disponível em: <http://rmmg.org/exportar-pdf/1390/v15n4a12.pdf>. Acesso em: 12 out. 2020.

PINTO, M. F. T. *et al.* Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 9, p. 1-13, out. 2017. Doi: 10.1590/0102-311x00214515.

POLLEY, P; DUNN, R. Noncontiguous spinal tuberculosis: incidence and management. **European Spine Journal**, Heidelberg, v. 18, n. 8, p. 1096-101, ago. 2009. Doi: 10.1007/s00586-009-0966-0.

- PUROHIT, M. R. *et al.* Gender differences in the clinical diagnosis of tuberculous lymphadenitis – a hospital-based study from central India. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p.600-605, set. 2009. Doi: 10.1016/j.ijid.2008.06.046.
- QIAN, X. *et al.* Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis, **Emerging Microbes & Infections**, Nova Iorque, v. 7, n. 1, p. 1-14, jun. 2018. Doi: 10.1038/s41426-018-0106-1.
- ROCHA, E. L. *et al.* Tuberculose abdominal: uma revisão radiológica com ênfase em achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 181-191, maio/jun. 2015. Doi: 10.1590/0100-3984.2013.1801.
- RODRÍGUEZ, J. F. G. *et al.* Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. **Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Madri, v. 29, n. 7, p. 502-509, ago/set. 2011. Doi: 10.1016/j.eimc.2011.03.005.
- SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 33, n. 4, p. 294-301, 2013. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2013.v33n4/294-301/pt>. Acesso em: 24 ago. 2020.
- SANCHES, I.; CARVALHO, A.; DUARTE, R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis?. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Lisboa, v. 21, n. 2, p. 90-93, fev. 2015. Doi: 10.1016/j.rppnen.2014.06.010 2173-5115.
- SBTP. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, out. 2009. Doi: 10.1590/S1806-37132009001000011.
- SCHEEL, F. *et al.* Ossäre Tuberkulose als seltene Differenzialdiagnose der Femurkopfnekrose. **Der Orthopäde**, Berlim, v. 43, n. 7, p. 681–684, jul. 2014. Doi: 10.1007/s00132-014-2314-2.
- SCHIRMER, P.; RENAULT, C. A.; HOLODNIY, M. Is spinal tuberculosis contagious? **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 14, n. 8, p. 659-666, ago. 2010. Doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.009.
- SCHULTZ, M. Paleohistopathology of bone: a new approach to the study of ancient diseases. **American journal of physical anthropology**, Hoboken, v. 44, supl. 33, p. 106-147, 2001. Doi: 10.1002/ajpa.10024.
- SCHULTZ, M.; SCHMIDT-SCHULTZ, T. H. Is it possible to diagnose TB in ancient bone using microscopy?. **Tuberculosis**, Edimburgo, v. 95, supl. 1, p. 80-86, jun. 2015. Doi: 10.1016/j.tube.2015.02.035.
- SEICENTO, M.; CONDE, M. B.; DALCOMO, M. M. P. Tuberculose Pleural. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, supl. 4, p. 174-181, ago. 2006. Doi: 10.1590/S1806-37132006000900003.
- SEKINE, K. *et al.* Combined identifying granuloma and biopsy culture is useful for diagnosing intestinal tuberculosis. **International journal of colorectal disease**, Heidelberg, v. 30, n. 7, p. 939-945, jul. 2015. Doi: 10.1007/s00384-015-2208-8.

- SELLAMIN, M. *et al.* Punção não aspirativa com agulha fina para o diagnóstico de tuberculose linfonodal cervical: experiência de centro único. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 85, n. 5, p. 617-622, set/out. 2019. Doi: 10.1016/j.bjorl.2018.05.009.
- SELLAR, R. S. *et al.* Treatment for lymph node tuberculosis. **British Medical Journal**, Londres, v. 340, p. 653-655, mar. 2010. Doi: 10.1136/bmj.c63.
- SHARMA, V.; SINGH, H.; MANDAVDHARE, H. S. Defining 'satisfactory response' to therapy in abdominal tuberculosis: A work in progress. **Infectious Disorders Drug Targets**, Saif Zone, v. 20, n. 2, p. 111-114, out. 2018. Doi: 10.2174/1871526518666181022111323.
- SHAW, J. A.; DIACON, A. H.; KOEGELENBERG, C. F. N. Tuberculous pleural effusion. **Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology**, Australia, v. 24, p. 962-971, ago. 2019. Doi: 10.1111/resp.13673.
- SILVA, G. A. *et al.* Tuberculose pseudotumoral, criptococose e silicose no mesmo lobo pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n. 5, p. 620-626, set/out. 2013a. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2013_39_5_13_portugues.pdf. Acesso em: 24 ago. 2020.
- SILVA, C. T. *et al.* Evaluation of adenosine deaminase activity for the diagnosis of pleural TB in lymphocytic pleural effusions. **Biomarkers in Medicine**, v. 7, n. 1, p. 113-118, fev. 2013b. Doi: 10.2217/bmm.12.89.
- SILVA, M. E. N. *et al.* Aspectos gerais da tuberculose: uma atualização sobre o agente etiológico e o tratamento. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 3, p. 228-232, nov. 2018. Doi: 10.21877/2448-3877.201800717.
- SILVEIRA, K; ZAIDAN, B. **Tuberculose intestinal**. Dr. Pixel, Campinas. 2018. Disponível em: <https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/tuberculose-intestinal>. Acesso em: 28 out. 2020.
- SOUZA, C. G. *et al.* Espondilodiscites piogênica e tuberculosa: aspectos na ressonância magnética para o diagnóstico diferencial. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 173-177, maio/jun. 2013. Doi: 10.1590/S0100-39842013000300012.
- SOUZA, G. F. Doença da arranhadura do gato: relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 21, n. 1, p. 75-78, 2011. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/295>. Acesso em: 12 out. 2020.
- SREEJIT, G. *et al.* The ESAT-6 Protein of *Mycobacterium tuberculosis* Interacts with Beta-2-Microglobulin (β 2M) Affecting Antigen Presentation Function of Macrophage. **Plos Pathogens**, São Francisco, v. 10, n. 10, p. 1-19, out. 2014. Doi: 10.1371/journal.ppat.1004446.
- TURUNC, T. *et al.* A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. **The Journal Infection**, Londres, v. 55, n. 2, p. 158-163, ago. 2007. Doi: 10.1016/j.jinf.2007.04.002.

UNESP. **Tipos de Revisão de Literatura**. Faculdade de Ciências Agrônômicas. Botucatu, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 21 out. 2019.

UNICAMP. Universidade Estadual de Campinas. **Tuberculose óssea**. Departamento de Anatomia Patológica, Campinas, 2020. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lamosso2.html>. Acesso em: 15 out. 2020.

UNIMED. **Tuberculose Extrapulmonar – TBEP**. Centro de Inovação. Belo Horizonte, 2016. Disponível em: <https://www.acoesunimedbh.com.br/sessoesclinicas/wordpress/wp-content/uploads/2016/01/Tuberculose-Extrapulmonar.pdf>. Acesso em: 05 set. 2019.

WANG, D. Diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis (TVO) in a developed country and literature review. **Spinal Cord**, Houndmills, v. 43, n. 9, p. 531-542, set. 2005. Doi: 10.1038/sj.sc.3101753.

WIRATNAYA, G. E.; SUSILA, W. R. B.; SINDHUGHOSA, D. A. Osteomielite tuberculosa imitando um tumor ósseo lítico: Relato de dois casos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 731-735, nov/dez. 2019. Doi: 10.1016/j.rboe.2017.11.015

YILMAZ, M. H. *et al.* Tuberculous, brucellar and pyogenic spondylitis: comparison of magnetic resonance imaging findings and assessment of its value. **Southern Medical Journal**, Birmingham, v. 100, n. 6, p. 613-614, jun. 2007. Doi: 10.1097/SMJ.0b013e3180600eaa.

YOON, H. J. *et al.* Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis, **Yonsei Medical Journal**, Seoul, v. 45, n. 3, p. 453-461, jun. 2004. Doi: 10.3349/ymj.2004.45.3.453.

YOUNG, B. M. *et al.* Head-to-head comparison of oral contrast agents for cross-sectional enterography: small bowel distention, timing, and side effects. **Journal of computer assisted tomography**, Nova Iorque, v. 32, n. 1, p. 32-38, jan./fev. 2008. Doi: 10.1097/RCT.0b013e318061961d.

ZAVALA, D. R. C. **Factores de riesgo asociados al desarrollo de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes de la red de salud del municipio de Choloma, Cortés, Honduras de 2014 al 2016**. 57 f. Dissertação (Mestrado) do Centro de Investigaciones y Estudios de La Salud da Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Ocotal, 2018. Disponível em: <http://cies.edu.ni/cedoc/digitaliza/t991/t991.pdf>. Acesso em: 7 nov. 2019.

ZAVIALOV, A. V.; ENGSTROM, A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. **Biochemical Journal**, Londres, v. 391, n. 1, p. 51-57, set/out. 2005. Doi: 10.1042/BJ20050683.

ZHANG, M. *et al.* Neoplasm-like abdominal nonhematogenous disseminated tuberculous lymphadenopathy: CT evaluation of 12 cases and literature review. **World Journal of Gastroenterology**, Pequim, v. 17, n. 35, p.4038-4043, set. 2011. Doi: 10.3748/wjg.v17.i35.4038.