

TESTE TUBERCULÍNICO

Texto enviado para publicação In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (org.). Prática Pneumológica. 1ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2010, p.p. 148-153.

Fernando Augusto Fiuza de Melo
Diretor do Instituto Clemente Ferreira - Sec.Est.da Saúde - São Paulo
Doutor em Medicina – Disciplina de Pneumologia – EPM-UNIFESP

Denise da Silva Rodrigues
Professora Afiliada da Disciplina de Pneumologia – EPM-UNIFESP
Doutora de Medicina – Disciplina da Infectologia – EPM-UNIFESP
Médica Pesquisadora Responsável pelo Lab.Imunologia – ICF-SP

Fabíola Figueroa
Bióloga
Mestranda em Imunologia – EPM-UNIFESP – ICF-SP

Embora conste como um recurso diagnóstico citado pelos Manuais de Normas para o Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde, desde a sua primeira edição em 1979, as indicações do Teste Tuberculínico (TT) ou Prova Tuberculínica sempre foram limitadas no Brasil. Nessa versão é indicado como método auxiliar no diagnóstico da doença, não sendo por si só definidor. Deveria ser usado apenas em suspeitos e contatos de tuberculose (TB) não vacinados com BCG, com indicação da vacina para os não reatores de qualquer idade e, para os positivos, a quimioprofilaxia apenas para grupo de 0 a 5 anos¹.

As indicações normativas em 2002 o mantém como auxiliar no diagnóstico, compreendendo que isoladamente define a infecção e não o adoecimento; recomenda sua aplicação para todos os infectados pelo HIV com sua repetição, nos inicialmente não reatores após melhora com antirretrovirais; indica que deve fazer parte do exame médico de todos os profissionais de saúde por ocasião de sua admissão; e que seria mais bem aproveitado no diagnóstico da criança e do adolescente não vacinado pelo BCG ou vacinados após dois anos quando acima de 10mm e acima de 15mm nos vacinados a menos de dois anos².

As III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), recentemente publicadas, sugerem a ampliação dessas indicações. Tais orientações são bem menos abrangentes e mais tímidas quando comparadas às propostas de países avançados, exatamente pelas indicações mais amplas da quimioprofilaxia^{4,5}.

O acesso ao exame era e continua sendo restrito e dificultado o seu uso amplo por problemas operacionais e escassez de insumos. O uso rotineiro e sistemático do TCT por especialistas, especialmente em serviços de maior complexidade, e pelas direções nacionais ou locais, que dominam as bases e as possibilidades do TT, pode contribuir para um maior conhecimento sobre o comportamento e desenvolvimento da TB. Estabelecer o “momento” epidemiológico ajudando no planejamento do Programa de Controle da Tuberculose (PCT), contribuindo no diagnóstico, para equacionar e universalizar procedimentos diante de situações não usuais de como se apresenta e evoluiu a doença, no controle de riscos ocupacionais e em condutas terapêuticas. É o que abordaremos em seguida.

AS TUBERCULINAS E O TESTE CUTÂNEO DE MANTOUX

Foi o próprio Koch que observou pela primeira vez uma reação tuberculínica, ao usar filtrado de culturas de bacilos submetidas à cocção que chamou de *old tuberculin* (tuberculina envelhecida) em cobaias previamente infectados. Em 1932, Florence Seibert, isolou uma proteína de baixo peso molecular de um filtrado de culturas do *Mycobacterium tuberculosis* por meio da precipitação com ácido tricloroacético, conhecida como PPD-*Standart* (Derivado Protéico Purificado Padrão). Pequenas modificações nessa técnica para obtenção de um antígeno mais específico resultaram no PPD-RT23 (R do macaco *rhesus*, T de *twin* um conservante e 23 do resultado do 23º experimento), derivado de uma partida da tuberculina de Seibert para o State Serum Institute, na Dinamarca, aplicado na dose de 2 unidades de tuberculina (2UT). Este PPD foi padronizado pela Organização Mundial de Saúde sendo o usado no país^{6,7,8}.

A técnica mais usada para o TT no Brasil é o teste cutâneo de Mantoux, que consiste na injeção intradérmica do antígeno do *M. tuberculosis*, convencionalmente na face ventral do antebraço esquerdo. Em casos de esvaziamento ganglionar usar sempre o antebraço oposto. O resultado da prova é a medida do maior eixo transversal desse nódulo, expressa em milímetros, desprezando-se o eritema que se forma ao redor, embora estudos mostrem uma relação linear entre a enduração e o eritema.

A resposta ao teste é avaliada 72 a 96 horas após a aplicação e classificada segundo o tamanho do nódulo:

- 0 a 4 mm: **não reator** - indivíduo não infectado pelo bacilo, ou anérgico;

- 5 a 9 mm: **reator fraco** - indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias;
- igual ou maior a 10mm: **reator forte** - indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, doente ou não.

Esta classificação é válida para doentes com sorologia anti-HIV negativa. Os portadores do vírus HIV e outros portadores de imunodeficiência importante são considerados infectados pelo bacilo da TB quando apresentam enduração igual ou maior que 5mm^{2,8}.

Testes repetidos quando em estudos populacionais e alguns casos clínicos específicos podem expressar um aumento de tamanho da enduração conhecido como fenómeno *booster* ou reação anamnésica (ana = não + amnésia = esquecimento), que é um retorno da memória imunológica adormecida estimulada pelo TT inicial, não sendo portanto um procedimento rotineiro^{3,5,6}.

A REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE

O fenómeno da hipersensibilidade tardia (HST) ou alergia tuberculínica, como denominavam antigos tisiologistas, ocorre concomitantemente com o estabelecimento da imunidade específica da TB, portanto relacionado à atividade de células linfocitárias. Após 2 a 8 semanas da infecção pelo *M. tuberculosis*, os linfócitos-T tornam-se sensibilizados aos componentes do bacilo e, a partir daí, a injeção de um antígeno tuberculínico desencadeia uma reação de vaso dilatação, edema e acúmulo de células no local. Entre 48 a 72 horas as células mobilizadas formam um nódulo que caracteriza a HST, marcadora de como o organismo reage à presença do bacilo infectante^{6,7,8}.

Dannenberg definiu o fenómeno de hipersensibilidade tardia como um estado imunológico em que linfócitos e macrófagos são direta ou indiretamente sensíveis a tuberculina. A tuberculina em baixas e adequadas concentrações produz ativação de macrófagos, causando migração dessas células da corrente sanguínea para o sítio inflamatório⁹.

Embora a hipersensibilidade e imunidade sejam relacionadas e desenvolvam-se quase simultaneamente, ambas resultam da resposta imunológica a diferentes componentes do bacilo. Produtos protéicos, como a tuberculina, são responsáveis pela hipersensibilidade. Lipoproteínas e lipopolissacarídeos vão produzir uma resposta de

imunidade celular. Os macrófagos são considerados células de primeira linha na defesa contra o *M. tuberculosis*. Por causa da hipersensibilidade os antígenos bacilares tornam-se um estímulo a macrófagos. Uma vez fagocitados por macrófagos alveolares, o bacilo pode ser totalmente destruído ou multiplica-se intracelularmente. Nesse caso, os macrófagos também se multiplicam e a lesão tuberculosa primária se estabelece. Cerca de duas semanas após a formação do tubérculo tanto a imunidade celular quanto a hipersensibilidade se desenvolvem. Com o surgimento da imunidade celular os macrófagos se ativam aumentando sua capacidade bactericida contra o bacilo^{8,9,10}.

A liquefação do foco caseoso, que leva a formação da cavidade no pulmão, é, em parte, associada à hipersensibilidade. A lesão pulmonar pode fibrosar, calcificar ou mesmo cicatrizar sem sequelas. Em humanos a hipersensibilidade pode persistir por muitos anos após a cicatrização da lesão primária ou mesmo durar por toda a vida do indivíduo. A razão para tal acontecimento é que tanto linfócitos quanto macrófagos têm memória imunológica para a tuberculina. Outra razão seria que os bacilos ou seus antígenos podem persistir dentro do foco caseoso ou na lesão cicatrizada. Escapes ocasionais de bacilo ou de seus produtos podem manter a hipersensibilidade por anos^{9,10}.

A hipersensibilidade é altamente específica. Um TT positivo é indicativo de exposição prévia ou presente unicamente a micobactérias. A magnitude da reação, expressa pelo tamanho da endureção reflete, de certo modo, a magnitude do processo inflamatório, como já afirmava Rich¹¹ (Figura 1) na década de 1940, confirmada por observações de morbidade e características genéticas^{12,13}.

APLICAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

Estudos epidemiológicos com base em inquéritos populacionais exigem planejamento e programação de custos, e devem ser estabelecidos e controlados pelas direções nacional, estaduais e municipais. O seguimento tuberculínico, entretanto, realizado por unidades de referência, poderia indicar rumos para estudos populacionais. Compete às direções do PCT estabelecer condições operacionais com treinamento de pessoal e fornecimento de insumos para que isso possa ser uma realidade.

1) Avaliação da taxa de contágio

Estudos acompanhando inquéritos populacionais tuberculínicos e a prevalência de doença transmissível (escarro positivo) permitem estimar a taxa de contágio, ou seja, o número de contatos infectado por doente eliminador de bacilos num período de tempo. Até as últimas décadas do século passado, tinha-se que o menor cálculo que um caso transmissor desconhecido pode infectar seja no mínimo 10 pessoas por ano. A taxa de contágio, entretanto, varia de acordo com a prevalência da doença, a situação sócio-econômica, a qualidade do PCT além de outros fatores como os relacionados à virulência do bacilo, à relação da TB com a pandemia do HIV/AIDS e à prevalência de formas multirresistentes. No Brasil, essa taxa estimada em torno de 0,5% necessita de atualização^{2,14,15,16}.

2) Determinação da TB contagiosa após a infecção

Outra aplicação é a que determinou o desenvolvimento de TB contagiosa após a infecção que teve como base uma revisão do estudo que avaliou a proteção vacinal do BCG e *volle bacillus* (*Mycobacterium microtti*), envolvendo cerca de 32.280 adolescentes e adultos jovens, com quase 12.290, escolhidos ao acaso, não vacinados. Parte desse último grupo, que usaram placebo, foi acompanhada por 10 anos. Entre os que adoeceram, notou-se uma baixa frequência de TB pulmonar cavitária e bacilífera (contagante) nos tuberculinos negativos com menos de 5 anos da viragem (Adoecimento Primário); e maior número de casos contagiantes nos que adoeceram com infecção maior que 5 anos (Adoecimento Secundário). Observar que a classificação é do adoecimento e não da forma da doença, ainda que acabem em muitos casos se sobrepondo. Assim, as formas mais contagiantes são as de adoecimento tardio, mais cavitária e eliminadora de bacilos do que formas precoces, geralmente formas paucibacilíferas^{10,14,17,18}.

3) Prevalência de MNT e suas inter-relações com a tuberculose

A reação cruzada com antígenos de outras micobactérias que não o *M. tuberculosis* (MNT) pode determinar um resultado falso positivo para infecção, especialmente em reatores fracos². De sua parte, uma maior incidência de MNT em uma

região pode, na avaliação da taxa de infecção, repercutir sobre a vacinação e outras políticas do PCT daí a importância de identificar essa diversidade^{6,19}. Dois modelos de estudo epidemiológicos envolvendo a PT foram usados e podem ser tomados como exemplo para identificar tal diversidade e avaliar sua influência:

a) estudos dirigidos avaliando o tamanho das endurações da PT podem apresentar uma curva unimodal ou bimodal, sendo que a presença desta última define bem a presença importante de MNT^{2,19} (Figura 2).

b) outra aplicação original foi realizada na tentativa de avaliar as primeiras observações que mostravam um fracasso da vacinação BCG, na região de Chingleput, no Sul da Índia. Uma das hipóteses foi que a presença de MNT na região poderia conferir um grau de proteção populacional que minimizava a cobertura vacinal ou que serviria de proteção para a infecção pelo BCG impedindo sua esperada ação. Foram avaliadas as médias de enduração do TT antes e após a vacinação BCG. As médias foram semelhantes mostrando que a infecção predominante foi pelo *M. tuberculosis*, mais potente indutor em enduração que o BCG, uma cepa do *M. bovis*. Se a média posterior fosse maior, significaria que antígenos do BCG sobrepujaram antígenos de MNT presentes na região^{20,21} (Figura 3).

Os resultados de Chingleput foram explicados com a observação continuada sobre o grau de proteção entre menores de 15 anos após sua nulidade antes dos 5 anos, que progressivamente foi aumentando com o passar do tempo. O erro foi metodológico ao acompanhar o padrão britânico de fechar a observação com 5 anos, que se mostrava falho pela baixa virulência da cepa do *M. tuberculosis* na região, comprovada em estudos com cobaias que conferia um padrão quiescente da tuberculose, com infecção em idade precoce e adoecimento tardio^{21,22}.

APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO

1) Diagnóstico da infecção tuberculosa ou tuberculose latente (TBL)

A indicação diagnóstica básica do TT é da infecção tuberculosa. Sua aplicação teria como finalidade básica identificar os portadores da infecção tuberculosa candidatos ao uso de quimioprevenção ou tratamento da TB latente (TBL) como vem sendo modernamente nominada^{2,4}.

Com a ampliação da indicação da quimioprevenção no país, especialmente em adultos, amplia também o uso do TT. Em 2002, o Ministério da Saúde² recomendava a quimioprevenção para indivíduos sem doença ativa, afastada pela clínica e exames complementares, sendo fundamentais a baciloscopia de escarro, o RX de tórax e TT com $\geq 10\text{mm}$ (exceto os HIV-positivos onde o corte será de $\geq 5\text{mm}$):

a) recém-nascidos coabitantes de foco tuberculosos ativo. Quimioprevenção primária por 3 meses, quando deve ser realizado um TT, que se negativo vacinar com BCG, se positivo continuar por mais 3 meses. Atenção, TT não deve ser realizado nos 2 primeiros meses de vida visto que podem se apresentar positivos devido a antígenos maternos filtrados pela placenta e cordão umbilical.

b) crianças menores de 15 anos não vacinadas com BCG (sem “sinal de pega”) com TT com $\geq 10\text{mm}$ ou vacinadas com TT $\geq 15\text{mm}$. Em caso de contato recente o TT pode ser inicialmente negativo (fase pré-tuberculínica) e deve ser repetido 40 a 60 dias. Se positivo quimioprevenção, se negativo aplicar BCG.

c) indivíduos com viragem tuberculínica recente (até 12 meses), com no mínimo um aumento de 10mm.

d) População indígena. Todos os contatos de TB bacilífera com TT reator forte, independente da idade e da vacinação prévia.

e) Co-infectados pelo HIV e *M. tuberculosis* com TT com $\geq 5\text{mm}$. Em pacientes tuberculino positivos portadores de AIDS, investigar criteriosamente a presença de TB doença (pulmonar e extrapulmonar) antes de realizar a quimioprevenção.

f) Imunodeprimidos por uso de drogas ou doenças imunossupressoras não AIDS, contato intradomiciliar, sob criteriosa decisão médica (*sic*).

g) reatores fortes no TT, com condições clínicas associadas a alto risco de desenvolver TB, como: alcoolismo, diabetes insulino dependente, silicose, sarcoidose, nefropatias graves, linfomas, submetidos a corticoterapia prolongada em doses imunodepressivas e tratamento com imunossupressores e portadores de imagens radiológicas inativas.

As III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia incorporam o conceito de tratamento da TBL e sugerem uma ampliação destas indicações³.

a) Com TT $\geq 5\text{mm}$: contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos; indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax, pacientes candidatos a transplantes ou

transplantados, imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona ≥ 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- α).

b) Com TT ≥ 10 mm: contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos, usuários de drogas injetáveis, gastrectomizados, submetidos a hemodiálise, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia, hemodiálise e, *by-pass* gastrointestinal.

c) Viragem tuberculínica (= a aumento da enduração do TT ≥ 10 mm em relação a um TT realizado entre 2 semanas e 2 anos): trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos, pessoal de laboratórios de micobactérias, profissionais da área da saúde e contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade.

Algumas questões e observações poderiam ser comentadas quanto a estas indicações.

Uma primeira é o conceito de TBL, que para especialistas experimentados faz um corte simples entre o que é a TBL e a TB doença. Acreditamos que esse limite é mais amplo que uma linha e melhor seria conceber, de forma figurada, como uma área. Melo e Rodrigues²³, discutindo o assunto ampliam a TBL com imagens radiológica em infecções localizadas (p.ex. um nódulo calcificado isolado) e infecções extensas com disseminações antes da imunidade celular (linfonódiomegalia hilar, para traqueais e nódulos apicais). Mesmo na fase de TB doença, há apresentações de imagens radiológicas mais ou menos extensas típicas de atividade porém assintomáticas (Figura 4). Esta condição é conhecida há tempos como TB inaparente ou inapercepta, brilhantemente estudada por Aloysio de Paula em sua Livre Docência²⁴. Isso pode determinar, para especialistas experimentados, opções diferenciadas entre o uso de uma droga (terapia preventiva) ou associação de drogas (tratamento de doença). É claro, que o seguimento destes pacientes deve ser feito de forma criteriosa em referências ambulatoriais terciárias ou hospitalares para casos mais complicados e na fase inicial.

A emergência de novas terapias para processos inflamatórios relacionados a imunidade inata, pode acabar por facilitar o desenvolvimento de lesões tipo granulomatosas, próprias de processos onde o organismo não sendo capaz de destruir ou eliminar o agente agressor o controla com um cerco de células imunologicamente competentes, principalmente macrófagos. Um exemplo recente desta situação foi o aparecimentos de bloqueadores de TNF-alfa, quimeras gênicas de alta eficácia para processos inflamatórios encontrados na artrite reumatóide, psoríase, doença de Chron e

outros. Testado em países avançados, com baixa prevalência de TB, foram observados alguns casos de infecções com resposta granulomatosa, principalmente a TB. Seu uso em países de maior prevalência pode incrementar o surgimento de formas graves e extensas da doença. Desse modo, torna-se necessário, além de alertar especialistas das áreas, estabelecer protocolos para seu uso frente a casos de TBL ou mesmo TB curadas, com algoritmos didáticos (Figura 5)^{4,25,26,27,28}.

2) Diagnóstico da Tuberculose Doença

O TT é um método auxiliar no diagnóstico da TB doença. Sua utilidade aumenta especialmente nas formas abacilíferas entre elas a TB extrapulmonar, lembrando que, embora raras, há formas anérgicas da doença².

Sabendo que TT expressa infecção anterior pode o especialista relacionar sua positividade entre outras evidências para estabelecer um diagnóstico presuntivo. Importa ainda mais se outros diagnósticos foram afastados e/ou tentativas inespecíficas fracassaram. Isso autorizaria o início de uma terapia de prova com cuidadosa observação de seus resultados concluídos necessariamente no terceiro mês, definindo pela sua interrupção ou continuidade^{2,10}.

Um estudo recente, no Instituto Clemente Ferreira²⁹ avaliou retrospectivamente uma coorte de 1.248 casos de TB com 52 menores que 15 anos de idade. Apenas 546 (44%) dos adultos realizaram TT e entre as crianças 41 (79%) o que consideramos pouco para uma referência tida como terciária e com fácil acesso ao teste realizado na própria instituição. Entre os adultos 396 com TB pulmonar 45 (11%) apresentaram TT não reatores e 335 reatores fortes. Na TB pulmonar foram respectivamente 11 (7%) e 135 (90%). Entre os menores de 15 anos os achados foram de 6(18%) e 27(79%) em 34 casos de TB pulmonar todos reatores fortes em 8 casos de TB Extrapulmonar, respectivamente. Note-se que os 6 casos negativos não tiveram repetição do TT para evidenciar possível fase pré-tuberculínica. O estudo considerou que na TB extrapulmonar em adultos foi maior a contribuição entre os casos positivos onde ocorreram menos troca de diagnóstico e de abandonos do que entre os negativos e os que não realizaram o TT (Tabelas 1 e 2).

OUTRAS APLICAÇÕES TESTE TUBERCULÍNICO

1) Avaliação de exacerbações da infecção e no curso da doença

Anteriormente denominada reação paradoxal e atualmente como SIRI (Síndrome da Reconstituição Imune) era um fenômeno raro onde as lesões tuberculosas se exacerbam e se ampliavam após a melhora dos sintomas com fortes suspeitas que fossem relacionadas a fenômenos imunológicos^{30,31,32}.

Atualmente desde o trabalho de Narita e cols.³³, estudando estas reações em co-infectados de TB-HIV/AIDS que ficou bem documentado a relação do adoecimento e das exacerbações sintomáticas mesmo em uso de um tratamento aparentemente exitoso, com o retorno ou incremento da resposta de hipersensibilidade tuberculínica. Tal constatação sugere a necessidade, principalmente entre os co-infectados TB-HIV, portadores de outras imunodepressões ou tratamentos redutores da imunidade, de realização de TT antes do tratamento preventivo da TBL ou da TB doença.

2) Aplicações em saúde ocupacional

O TT constitui um bom recurso para acompanhar alguns grupos de trabalhadores com alto risco de contágio e adoecimento, especialmente de formas multirresistentes, como profissionais da saúde, funcionários de presídio e cuidadores de idosos. Levantamentos tuberculínicos podem indicar o grau de riscos de contágio e determinar a insalubridade especialmente se realizados na admissão e em controles periódicos como indicado no país por diversas orientações. Nestes estudos e levantamento deve ser sempre que possível se realizar uma repetição do TT se baixo ou negativo para identificar reações do tipo *booster*^{2,3,34,35,36}.

Por fim, um comentário sobre novas técnicas de diagnóstico da TBL com especialmente o uso de gama-interferon. Ainda que alguns trabalhos comparando este método imunológico mostrem uma superioridade seja pela detecção precoce como pela maior sensibilidade e especificidade, estes estudos foram em grande parte usados em países de baixa prevalência da infecção e da doença. É preciso avaliar sua aplicabilidade em países de alta prevalência, inclusive com dimensionamento de custo-benefício. Um estudo recente realizado no país por Machado Jr e cols. não mostrou uma

contribuição relevante expressiva do método imunológico sobre o TT no diagnóstico da TBL As III Diretrizes da SBPT consideram que o método imunológico não foi validado para uso corrente entre nós^{3,37,38,39}.

BIBLIOGRAFIA

01. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária/Ministério da Saúde/Brasil. Manual de normas para o controle da tuberculose, 1ª Ed. Brasília 1979;14p.
02. Ministério da Saúde/FUNASA/Brasil. Tuberculose - guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 2002;99p.
03. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Comissão de Tuberculose da SBPT. Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. J Brasil Pneumol 2009;35:1018-1048
04. American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Academy of Pediatrics. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection Am J Respir Crit Care Med 2000;161:5221-5247.
05. Caminero-Luna JA. Guia de la tuberculosis para médicos especialistas. Diagnóstico de la infección tuberculosa. Prueba tuberculínica. UICTER, França 2003;Cap 6:60-76.
06. Daniel TM. The immunology of tuberculosis. Clin Chest Med 1980;1:189-201.
07. Hernández-Pando R, Chacón-Salinas R, Serafin-López J, Estrada I. Immunology, pathogenesis, virulence. *in* Tuberculosis 2007 – from basic science to patient care. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V [Ed] 2007;Cap 5:157-205.
08. Barreto AMW, Melo FAF, Campos HS, Castello-Branco LR, Caldas PCS, Antas PRZ. Etiopatogenia e diagnóstico da tuberculose: o adoecimento, *in* Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço, 6ª Ed, Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca 2008;107-130.
09. Dannenberg Jr AM Jr. Pathophysiology: basic aspect *in* Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections 4a Ed. Schlossberg D [Ed] W B Saunders Co Philadelphia 1999;Cap 2:17-45.
10. Melo, FAF, Afiune JB, Hijjar MA, Gomes M, Rodrigues DS, Klautau GB. Tuberculose *in* Veronesi- tratado de infectologia 3a Ed Focaccia R [Ed. Cient.] 2005;Cap.70:139-1200.
11. Rich, AR. Patogenia de la tuberculosis. Editorial Alfa, Buenos Aires, 1948.
12. Lenzini L, Rottoli P, Rottoli L. The spectrum of human tuberculosis. Clin Exper Immunol 1977;27:230-237.
13. Takiff HE. Host genetics and susceptibility. *in* Tuberculosis 2007 – from basic science to patient care. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V [Ed] 2007;Cap 6:207-262.
14. Styblo K. Estado del arte: epidemiologia de la tuberculosis. Bol UICT 1978;53:145-157

15. Hijjar MA, Mourão GT, Natal S, Porto OM, Rocha JL. A epidemiologia da tuberculose, *in* Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço, 6ª Ed, MS/Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca 2008;7-106.
16. Arnadottir T. The Stublo model 20 years later: what holds true. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:672-690
17. Barnett GD, Styblo K. Bacteriological and X-ray status of tuberculosis following primary infection acquired during adolescence or later. *Bull IUT* 1977;52:5-16.
18. Bates JH. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:167-174
19. Edwards LB, Comstock GW, Palmer CE. Contributions of northern populations to the understanding of tuberculin sensitivity. *Arch Environ Health* 1968;17:507-516.
20. Ten Dam HG, Pio A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle* 1982;63:225-233.
21. Ten Dam HG. Estudios de los contactos para evaluar la eficacia de la vacunación BCG en el niño. *Bol UCTER* 1987;62:77-80
22. Tripathy SP. Fifteen-year follow-up of the Indian BCG-vaccines seed lot strains: Results of an international cooperative study, *Tubercle*, 59:139-142, 1978.
23. Melo FAF, Rodrigues DS. (Encarte de atualização) Sub-Cap.70.5. Melo, FAF, Afiune JB, Hijjar MA, Gomes M, Rodrigues DS, Klautau GB. Tuberculose *in* Veronesi-tratado de infectologia 3ª Ed Focaccia R [Ed. Cient.] 2005;Cap.70:139-1200.
24. De Paula A. Tuberculose inaparente. Livraria Odeon, Rio de Janeiro 1945;175p
25. Kaufmann SH. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 Suppl 2:ii54-8.
26. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose [Editorial]. *Rev Brasil Reumatol* 2003;43:XI-XV.
27. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 Suppl 2:ii37-42.
28. Brassard P, et al. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.
29. Figuerôa F, Rodrigues DS, Santos SR, Oliveira DA, Okamura LH; Moreira RFS, Afiune JB, Saviol MTG, Ogata IS, Melo, FAF. O valor do teste tuberculínico no diagnóstico da tuberculose. (*in press*)
30. Choremis CB, Padiatellis C, Zoumboulakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tubercul* 1955;72:527-536.
31. Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony SG. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. *Quart J Med* 1987;63:449-460.
32. Hill AR, Mateo F, Hudak A. Transient exacerbation of tuberculosis lymphadenitis during chemotherapy in patients with AIDS. *Clin Inf Dis* 1994;19:774-776.

33. Melo FAF. Reações paradoxais no tratamento da tuberculose. *Rev Soc Brasil Med Trop* 2002;35: 73-76.
33. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenick AE. Paradoxal worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1988;158:157-161.
34. Melo FFA, Afiune JB. Tuberculose, uma doença ocupacional. Infecção, adoecimento e proteção dos profissionais de saúde em serviços de atenção à tuberculose. *Bol Pneumol Sanit* 1995;3:56-68.
35. WHO. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health-care facilities in resource-limited settings. Geneve 1999.
36. Campos HS, Rocha JL, Rocha ALC, Milagres JAS, Porto OM. Prevenção *in* Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço, 6ª Ed, MS/Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca 2008;263-293.
37. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Intereron-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-776.
38. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infections: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-354.
39. Machado Jr A, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, Cavalcanti L, Santos G, Tavares M, Mota M, Barreto F, Reis MG, Arruda S, Riley LW. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma releasy assay. *Int J tubec Lung Dis* 2009;13:44t6-453.

Figura 1 - Condicionantes da lesão tuberculosa
Equação de Rich (1943)

$$L = \frac{N \cdot V \cdot Hy}{Rn \cdot Ra}$$

L = Lesão

N = Número de bacilos

V = Virulência da cepa

Hy = Hipersensibilidade

Rn = Resistência natural

Ra = Resistência adquirida

Figura 2 - Modelo de curva bimodal do teste tuberculínico
típica das regiões com alta incidência de MNT

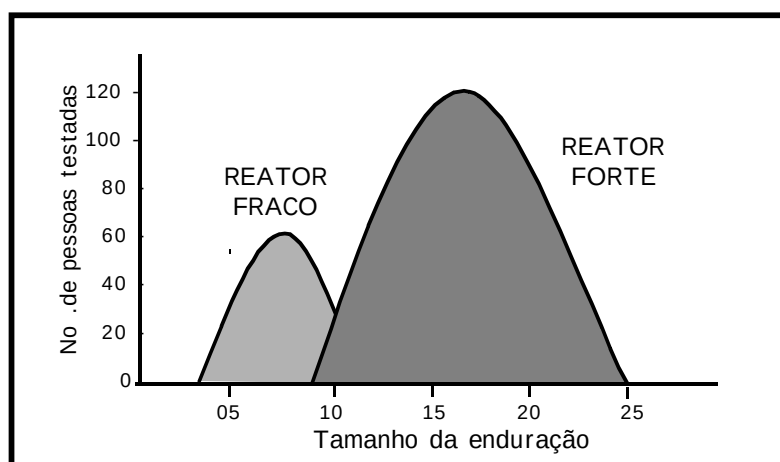


Figura 3 - Modelo para identificar a presença de MNT em uma determinada região

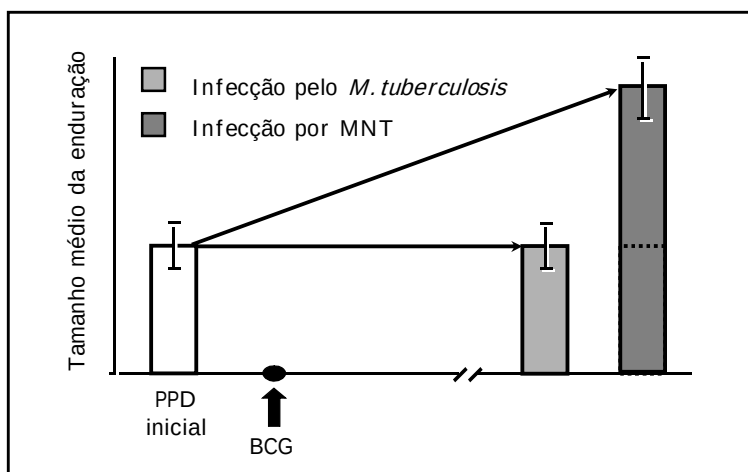


Figura 4 - Tentativa de classificar a TB segundo estágios da infecção e da doença.

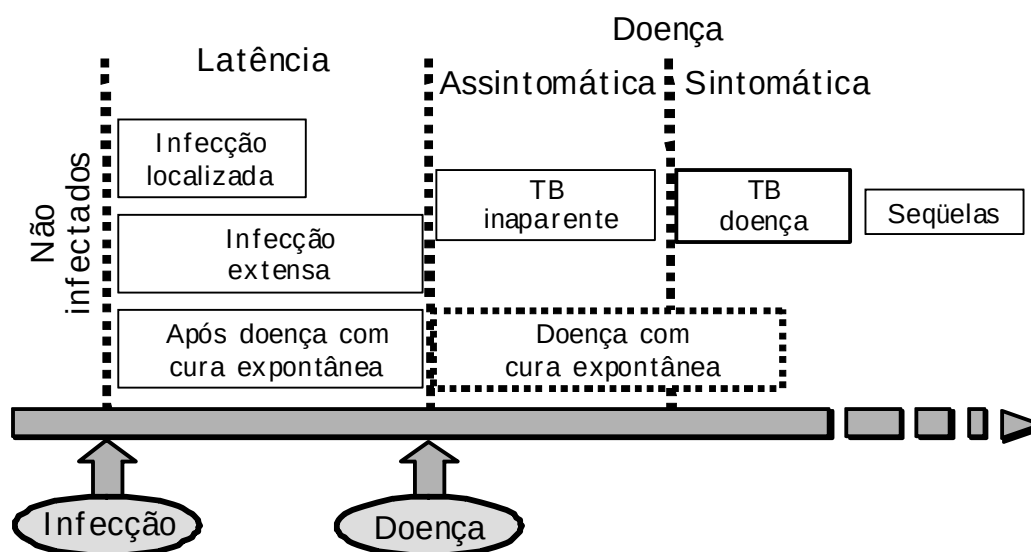
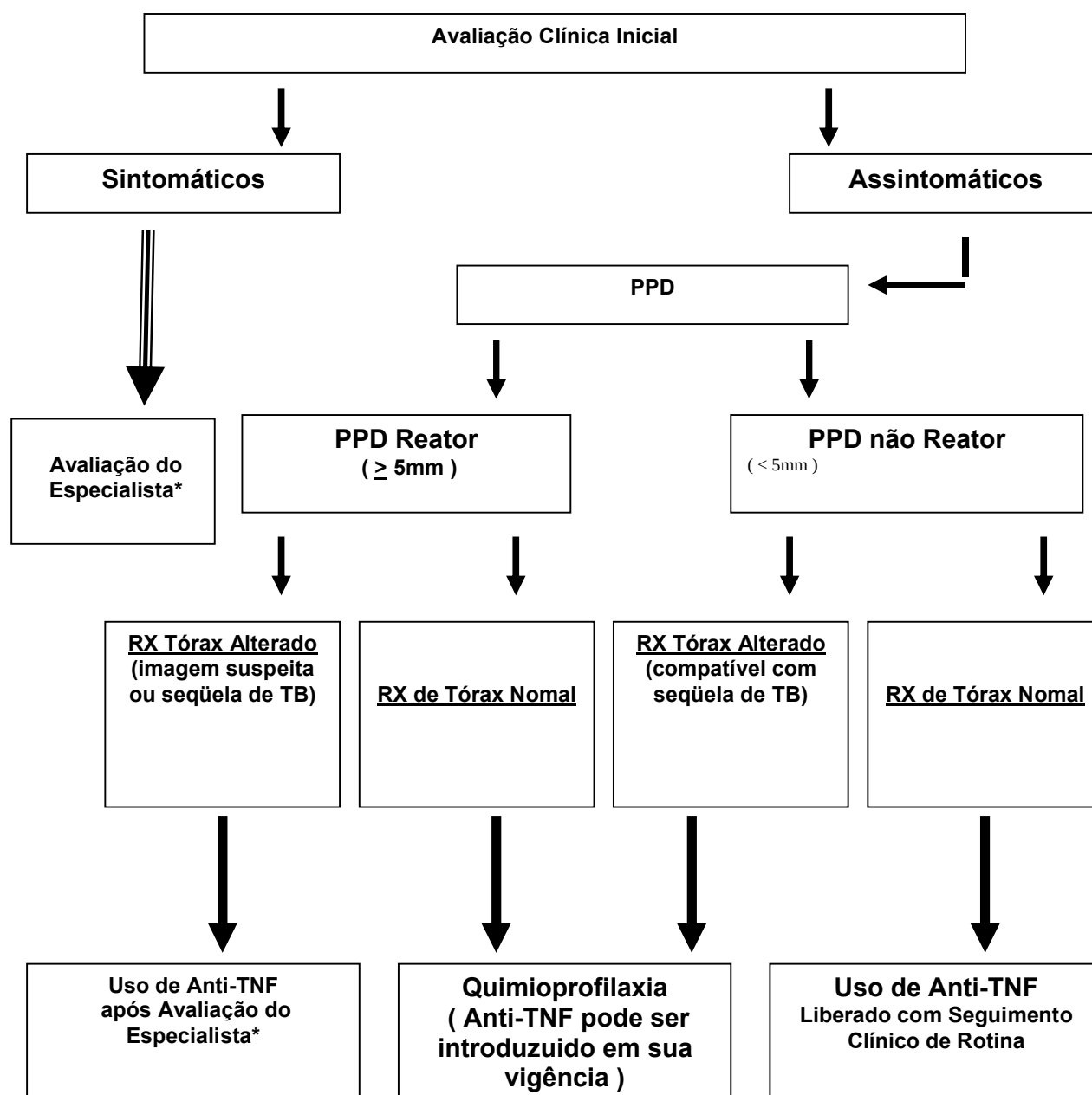


Figura 5: Fluxograma de avaliação do status de tuberculose para pacientes portadores de AR e candidatos a terapia Imunossupressora como uso de Anti-TNF.



- Especialista: Pneumologista, Infectologista ou médico do Programa de Tuberculose da Rede Básica de Saúde.

Tabela 1. Comparação entre TB pulmonar e TB extrapulmonar com em relação aos resultados do teste tuberculínico em adultos.

TT	TB Pulmonar	TB Extrapulmonar
Não reator	45 (11%)	11 (7%)
Reator fraco	16 (4%)	4 (3%)
Reator forte	335 (85%)	135 (90%)
Total	396 (100%)	150 (100%)

Tabela 2. Comparação entre TB pulmonar e TB extrapulmonar com em relação aos resultados do teste tuberculínico em crianças.

TT	TB Pulmonar	TB Extrapulmonar
Não reator	6 (18%)	
Reator fraco	1 (3%)	
Reator forte	27 (79%)	8 (100%)
Total	34 (100%)	8 (100%)