



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Tuberculose: Desmistificando uma Doença da Atualidade**

**Marília dos Santos Lima**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Bárbara Rodrigues  
Co-orientadora: Dra. Andreia Monteiro

**Covilhã, maio de 2016**



## Agradecimentos

Aos meus pais, que me geraram e educaram, que deram sempre o seu melhor para que nunca me faltasse nada, e que acima de tudo sempre me amaram, um obrigado especial por todo o carinho e paciência comigo, devo-lhes a minha vida e tudo aquilo que sou hoje.

Ao meu irmão, que sempre esteve a meu lado em todos os momentos da minha vida, que continua a ser para mim um modelo e também um porto de abrigo, um grande obrigado por todo o apoio e companheirismo ao longo destes anos.

Ao Nuno, que pacientemente tem estado a meu lado dia após dia, um especial obrigado por todo o amor, força e confiança que me deu nesta fase tão desafiante da minha vida. A sua presença e o seu apoio incondicional foram cruciais para superar as diversas dificuldades sentidas.

Aos meus amigos de sempre e aos amigos que encontrei na faculdade, obrigado por todo o carinho e companheirismo, sem eles este percurso não teria tido o mesmo encanto.

À Dra. Andreia Monteiro agradeço toda a disponibilidade, simpatia e colaboração dispensadas, a sua ajuda foi fundamental no desenvolvimento desta monografia.

Por último, mas não menos importante, um especial agradecimento à Dra. Bárbara Rodrigues pela preciosa orientação e colaboração na elaboração desta dissertação. A sua disponibilidade, entusiasmo e amizade foram cruciais ao longo deste processo.



## Resumo

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa predominantemente causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido por bacilo de Koch. Após a inalação desta micobactéria, os indivíduos podem desenvolver doença, ou por outro lado, permanecer infetados, com uma forma latente de infecção. Os indivíduos com infecção tuberculose latente são assintomáticos, porém encontram-se em risco de desenvolver doença ativa no futuro.

O envolvimento pulmonar é o mais frequente, contudo, o bacilo da tuberculose pode atingir qualquer órgão ou sistema do organismo. Conhecida por muitos como “a grande simuladora”, a tuberculose carrega frequentemente uma elevada dificuldade diagnóstica, pelas múltiplas apresentações que pode ter. Esta é capaz de simular um número considerável de patologias que cursam com atingimento inespecífico e progressivo do estado geral. Apesar de poder ser prevenida e curada mediante diagnóstico e tratamento adequados e atempados, a tuberculose pode evoluir desfavoravelmente com consequências devastadoras.

A descoberta do seu agente etiológico remonta ao ano de 1882, por Robert Koch. No entanto, apesar dos avanços do conhecimento desde essa época, bem como do advento da antibioterapia, a tuberculose continua a constituir um problema de saúde atual, com grande impacto a nível mundial. No decorrer dos anos noventa do século passado, foi mesmo considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma emergência global, e atualmente o combate desta infecção continua a ser parte integrante da agenda da comunidade nacional e internacional.

Verifica-se nos dias que correm, um significativo desconhecimento sobre esta infecção bem como a frequente associação da mesma a um passado remoto, estando muitas vezes na origem de estigma por parte da sociedade.

Atendendo à realidade da tuberculose, propõe-se com a presente dissertação desmistificar e esclarecer algumas questões relativas a esta doença infecciosa tão atual.

Para a sua elaboração, foi efetuada uma revisão bibliográfica do tema, com recolha de informação em *sites* de organizações e instituições da área em questão, e consulta de artigos científicos. O trabalho incorpora uma contextualização epidemiológica da tuberculose a nível nacional e internacional, uma visão sobre a transmissão e fisiopatologia da infecção, bem como os aspetos fundamentais a conhecer sobre a tuberculose pulmonar e a forma latente da infecção. É abordado sucintamente a apresentação da tuberculose pulmonar e o modo como se processa o seu diagnóstico e tratamento. Relativamente à infecção latente por tuberculose,

esta recebe um especial destaque, pelo facto de representar um dos reservatórios “ocultos” mais significativos de doença ativa no futuro e contágio, sendo abordadas, entre outras questões, as particularidades do seu rastreio.

## Palavras-chave

Infeção por *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose Pulmonar; Infeção Tuberculose Latente; Rastreio de Infeção Tuberculose Latente; Teste de Sensibilidade à Tuberculina; Teste de Doseamento de Interferão Gama.

## Abstract

Tuberculosis is a contagious infectious disease mainly caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*, also known as Koch's bacillus. After inhalation of this mycobacterium, individuals may develop the disease, or otherwise remain infected with a latent form of infection. People with latent tuberculosis infection have no signs or symptoms, but are at risk for developing active disease in the future.

Pulmonary involvement is the most common form, however, tuberculosis infection can affect any organ or system of the human body. Known by many as "the great simulator", tuberculosis often carries a high diagnostic difficulty, due to multiple presentations that it may have. In fact, tuberculosis is able to simulate a number of diseases that occur with non-specific and progressive involvement of the general state. Although it is possible to prevent and cure tuberculosis through a proper and timely diagnosis and treatment, it can progress unfavorably with devastating consequences.

The discovery of its etiologic agent dates back to 1882 by Robert Koch. However, despite advances in knowledge since that time, as well the advent of antibiotics, this infection remains a current health problem with great impact worldwide. During the nineties of the last century, tuberculosis was considered a global emergency by the World Health Organization, and currently, its fight keeps being part of national and international community agenda's.

There is currently a significant lack of knowledge about this infection and a frequent association of tuberculosis to a remote past, being often a cause of social stigma.

Given the reality of tuberculosis, this dissertation proposes to demystify and clarify some issues related to this so contemporary infectious disease.

For the preparation of this dissertation, it was made a bibliographic review of the theme, by collecting information on websites of organizations and institutions of the area, and on scientific articles. The present work incorporates an epidemiological context of tuberculosis at a national and international level, an overview of the transmission of the infection and its pathophysiology, and the fundamental aspects that should be known of the pulmonary tuberculosis and latent form of the infection. It is made a succinct approach of the presentation of pulmonary tuberculosis and how its diagnosis and treatment is carried out. Concerning the latent tuberculosis infection, it gets a particular highlight, once it represents one of the most significant "hidden" reservoirs of future active disease and contagion, being addressed, among other issues, the particularities of its screening.

## Keywords

*Mycobacterium tuberculosis* infection; Pulmonary Tuberculosis; Latent Tuberculosis Infection; Screening of Latent Tuberculosis Infection; Tuberculin Skin Test; Interferon Gamma Release Assay.

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vii
Índice .....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
Capítulo 1. Introdução .....	1
Capítulo 2. Metodologia .....	5
Capítulo 3. Contextualização Epidemiológica da Tuberculose .....	7
3.1 Realidade Mundial .....	7
3.2 Realidade Europeia.....	9
3.3 Realidade Portuguesa .....	11
Capítulo 4. Tuberculose: da Transmissão à Doença .....	15
4.1 Transmissão do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	15
4.2 Patogénese e Imunidade .....	16
4.3 Doença por Tuberculose.....	18
Capítulo 5. Tuberculose Pulmonar.....	21
5.1 Sinais e Sintomas .....	21
5.2 Métodos Diagnósticos .....	21
5.2.1 Imagiologia .....	22
5.2.2 Microbiologia - Microscopia Direta e Cultura .....	22
5.2.3 Métodos Moleculares - Técnicas de amplificação de ácidos nucleicos .....	24
5.2.4 Teste de Suscetibilidade aos Antibacilares .....	25
5.3 Tratamento .....	25
Capítulo 6. Infecção Tuberculose Latente .....	27
6.1 Definição de ITBL .....	27
6.2 Diagnóstico .....	27
6.2.1 Identificação de Grupos de Risco .....	27
6.2.2 Testes Diagnósticos .....	28
a) Teste de Sensibilidade à Tuberculina .....	29
b) Testes de Doseamento do Interferão Gama .....	30
6.2.3 Rastreio de ITBL .....	31
6.3 Tratamento .....	31
Capítulo 7. Rastreio de ITBL e Outros Casos Particulares .....	35
7.1 Rastreio de Contatos de Doentes com Tuberculose Infeciosa .....	35

7.2 Rastreio de Candidatos a Iniciar Tratamento com Inibidores de TNF- $\alpha$ ....	38
7.3 Rastreio de Tuberculose em Indivíduos Infetados pelo VIH .....	40
7.4 Vigilância da Tuberculose nos Profissionais de Saúde .....	41
7.5 Detecção e Prevenção de Tuberculose nos Estabelecimentos Prisionais ....	42
Capítulo 8. Considerações Finais.....	45
Referências Bibliográficas.....	47

## Lista de Figuras

Figura 1 -	Distribuição mundial dos novos casos de tuberculose no ano de 2014.....	7
Figura 2 -	Estimativa da prevalência da infecção por VIH em casos de tuberculose no ano de 2014 .....	8
Figura 3 -	Tendência global das taxas estimadas de incidência e mortalidade por tuberculose .....	9
Figura 4 -	Incidência de tuberculose na região europeia em 2013 (estimada para 100 000 pessoas).....	10
Figura 5 -	Mortalidade por tuberculose estimada para a região europeia no ano 2013 (por 100 000 pessoas) .....	11
Figura 6 -	Taxa de notificação e incidência de tuberculose em Portugal (por 100 000 habitantes) - evolução entre o ano de 2000 e 2014.....	11
Figura 7 -	Distribuição por distritos da taxa de incidência de tuberculose em 2014, por 100 000 pessoas .....	12
Figura 8 -	Comorbilidades nos doentes com tuberculose, em 2014 .....	13
Figura 9 -	Possíveis desfechos após inalação de partículas contendo o <i>Mycobacterium tuberculosis (Mt)</i> .....	18
Figura 10 -	Interpretação do TST e teste IGRA em crianças com idade igual ou superior a 5 anos ou adultos imunocompetentes .....	36
Figura 11 -	Interpretação do TST e do teste IGRA em indivíduos de qualquer idade com imunodepressão.....	37
Figura 12 -	Interpretação do TST e do teste IGRA em crianças com menos de 5 anos de idade .....	37
Figura 13 -	Rastreio de candidatos a iniciar terapêutica imunossupressora com anti-TNF- $\alpha$ .....	39



## Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Número absoluto de mortes por tuberculose a nível global, no ano de 2014, em pessoas infetadas e não infetadas pelo VIH: distribuição por idade e sexo .....	9
------------	--	---



## Lista de Acrónimos

BAAR	Bacilo Ácido-Álcool Resistente
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EUA	Estados Unidos da América
IFN- $\gamma$	Interferão Gama
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
ITBL	Infeção Tuberculose Latente
LED	Emissão de Luz Diiodo
MNT	Micobactérias Não Tuberculosas
<i>Mt</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPD	Derivado Proteico Purificado
SPP	Sociedade Portuguesa de Pneumologia
TAAN	Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucleicos
TAR	Terapia Anti-Retroviral
TC	Tomografia Computorizada
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOD	Toma Observada Diretamente
TST	Teste de Sensibilidade à Tuberculina
TB-MR	Tuberculose Multirresistente
U.T.	Unidades de Tuberculina
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana



# Capítulo 1

## Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*), um bacilo pertencente ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Outras espécies patogénicas fazem parte deste complexo, como o *Mycobacterium bovis* e o *Mycobacterium africanum*, no entanto o *Mt* é o agente com maior importância e mais frequentemente envolvido na doença em seres humanos<sup>1</sup>.

Este é transmitido de pessoa para pessoa predominantemente por via aérea, através de gotículas que transportam o bacilo, produzidas por indivíduos com forma ativa de tuberculose das vias respiratórias. Diversos cenários podem ocorrer após a inalação da partícula infecciosa. Uma pequena percentagem manifesta doença ativa por tuberculose durante o primeiro ano. A grande maioria dos indivíduos desenvolve infeção tuberculose latente (ITBL), um estado assintomático e não contagioso, no qual a resposta imunitária do hospedeiro limita a propagação da infeção. Estes indivíduos encontram-se, no entanto, em risco de desenvolver doença ativa e de se tornarem um foco de infeção, particularmente se tiverem um comprometimento do seu sistema imunitário<sup>2,3</sup>.

De acordo com os órgãos atingidos, a tuberculose pode ser classificada como pulmonar, extrapulmonar ou ambas as formas. O envolvimento pulmonar é o mais frequente. Em 2013, cerca de 80% de todos os casos de tuberculose na região europeia tinha localização pulmonar, domínio que também se verificou em Portugal no ano de 2014, com um envolvimento pulmonar em 71% dos casos<sup>4,5</sup>.

Apesar da evolução tecnológica e dos avanços da antibioterapia desde o século XX, a tuberculose mantém-se nos dias de hoje como um problema de saúde pública de crescente importância a nível global. Calcula-se que cerca de um terço da população mundial se encontre infetada pelo *Mt*, com um risco de progressão para doença ativa, ao longo da vida, de 5 a 10%<sup>6</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima no ano de 2014 tenham ocorrido em todo o mundo 9,6 milhões de novos casos de tuberculose e 1,5 milhões de mortes por esta doença. Nesse mesmo ano, foram notificados em Portugal mais de dois mil novos casos de tuberculose, e uma mortalidade de 11% no decorrer do tratamento de casos de tuberculose confirmados por cultura<sup>4,5</sup>.

Atentas ao contexto epidemiológico e impacto da tuberculose no mundo, diversas entidades de saúde nacionais e internacionais continuam a integrar nas suas agendas, estratégias de controlo e eliminação desta doença infecciosa.

O controlo da tuberculose implica a identificação precoce e tratamento eficaz dos casos de doença, em particular dos indivíduos contagiosos, de modo a reduzir a incidência da infeção<sup>7</sup>. No entanto, para ir mais além no combate deste problema de saúde mundial, tendo em vista a sua eliminação, é necessário reduzir adicionalmente a prevalência da infeção. Esta exige a deteção de casos de infeção latente pelo *Mt* e administração de terapêutica preventiva eficaz, particularmente nos indivíduos com maior suscetibilidade de sofrerem reativação da infeção e progressão para doença ativa<sup>6,7</sup>. A redução do número de casos contagiosos bem como o impedimento da progressão de casos de infeção latente para doença ativa, permitirá diminuir no futuro a transmissão do bacilo da tuberculose e o número de pessoas infetadas por este.

De facto, um dos maiores passos para tentar eliminar a tuberculose reside no combate de um dos reservatórios mais significativos de doença ativa no futuro e contágio, a forma latente de infeção<sup>8</sup>. Ainda assim, apesar de ser crucial para a estratégia de erradicação da tuberculose, o diagnóstico de ITBL carece de um teste *gold standard*. Atualmente o diagnóstico da infeção latente baseia-se na deteção de uma resposta imunológica adaptativa do hospedeiro contra os antigénios micobacterianos, após exclusão de doença ativa. Os testes utilizados são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e os mais recentemente desenvolvidos testes de doseamento do interferão gama (*Interferon Gamma Release Assay*, IGRA)<sup>9</sup>.

Levando em consideração o facto de a tuberculose continuar a representar um problema de saúde da atualidade, a presente dissertação tem como principal objetivo desmistificar e esclarecer algumas questões sobre esta doença infecciosa, mediante uma revisão sistemática de alguns aspetos importantes sobre a mesma.

Desta forma, pretende-se:

1. Obter uma visão global do peso da tuberculose a nível mundial, europeu e nacional, mediante a sua contextualização epidemiológica;
2. Compreender o que acontece até ao desenvolvimento da doença por tuberculose, nomeadamente saber como ocorre a transmissão do *Mt* e os fatores que podem ter influência sobre esta, assim como entender a fisiopatologia desta doença infecciosa;
3. Rever de uma forma sistemática e objetiva o que é a tuberculose pulmonar, a sua forma de apresentação, os métodos utilizados para o seu diagnóstico, e as bases do seu tratamento;
4. Definir ITBL e clarificar de que forma esta é diagnosticada e tratada, dando especial enfoque aos métodos de diagnóstico atualmente disponíveis;

5. Analisar algumas particularidades do rastreio de ITBL, clarificando quais os indivíduos elegíveis para rastreio e de que forma este se encontra estruturado, com destaque para o rastreio de contactos de doentes com tuberculose infecciosa e de candidatos a iniciar a terapêutica imunossupressora.



## Capítulo 2

### Metodologia

A metodologia adotada na elaboração da presente dissertação consistiu, numa primeira fase, na recolha de informação sobre o tema em livros da área e nos *sites* da Direção-Geral da Saúde (DGS), OMS, Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

Procedeu-se posteriormente a uma revisão da literatura, com pesquisa de artigos científicos na base de dados *PubMed*, utilizando as seguintes palavras-chave: “*tuberculosis infection*”, “*latent tuberculosis infection*”, “*tuberculosis transmission*”, “*pulmonary tuberculosis*”, “*pulmonary tuberculosis diagnosis*”, “*latent tuberculosis diagnosis*”, “*tuberculosis treatment*” e “*tuberculosis contact investigation*”. Foram considerados os artigos publicados após o ano de 2000, em inglês, português e espanhol. Por cada pesquisa, foram lidos os resumos dos cinquenta primeiros artigos listados, numa ordem estabelecida pelo motor de busca de acordo com a relevância dos mesmos. Procedeu-se depois à consulta dos artigos originais considerados pertinentes para a realização da presente monografia. De referir que apesar de todos os esforços, por questões de restrição de acessibilidade, não foi possível consultar a versão integral de alguns artigos inicialmente selecionados. A partir das referências bibliográficas e citações dos artigos reunidos, foram ainda utilizados artigos adicionais, igualmente importantes.

A recolha de informação nos diversos *sites* e pesquisa de artigos científicos no *PubMed* decorreu entre o dia 18 de setembro de 2015 e o dia 31 de janeiro de 2016.



## Capítulo 3

### Contextualização Epidemiológica da Tuberculose

#### 3.1 Realidade Mundial

A comunidade internacional tem direcionado cada vez mais atenção para o impacto da tuberculose no mundo. No contexto dos objetivos de desenvolvimento do milênio para o ano de 2015 foram criadas metas globais para a redução da incidência, prevalência e mortalidade da tuberculose<sup>10</sup>. As metas estabelecidas não foram alcançadas na sua totalidade, pelo que a luta pelo fim da epidemia da tuberculose continua a fazer parte da agenda da Organização das Nações Unidas, integrada nos objetivos a alcançar até 2030<sup>11</sup>.

Apesar do número de casos incidentes de tuberculose ter diminuído lentamente nos últimos anos, a OMS estima que no ano de 2014 tenham surgido em todo mundo 9,6 milhões de novos casos de tuberculose, o que corresponde a 133 novos casos por 100 000 pessoas. Entre os adultos, o sexo masculino foi o gênero mais afetado, com um total de 5,4 milhões de casos, enquanto o sexo feminino contabilizou 3,2 milhões. Estima-se ainda que 1 milhão dos novos casos a nível mundial tenha ocorrido em crianças (com idade inferior a 15 anos)<sup>12</sup>.

Reconhecida como um problema de saúde pública a nível global, a tuberculose apresenta, no entanto, uma distribuição diversificada. Os denominados países desenvolvidos, como a maioria dos países da Europa Ocidental, os Estados Unidos da América (EUA), o Canadá, a Austrália e a Nova Zelândia apresentam baixas taxas de incidência, contrastando com a elevada incidência da infecção em países pobres e em vias de desenvolvimento como os de África subsaariana e do sudoeste asiático, que possuem piores condições assistenciais e

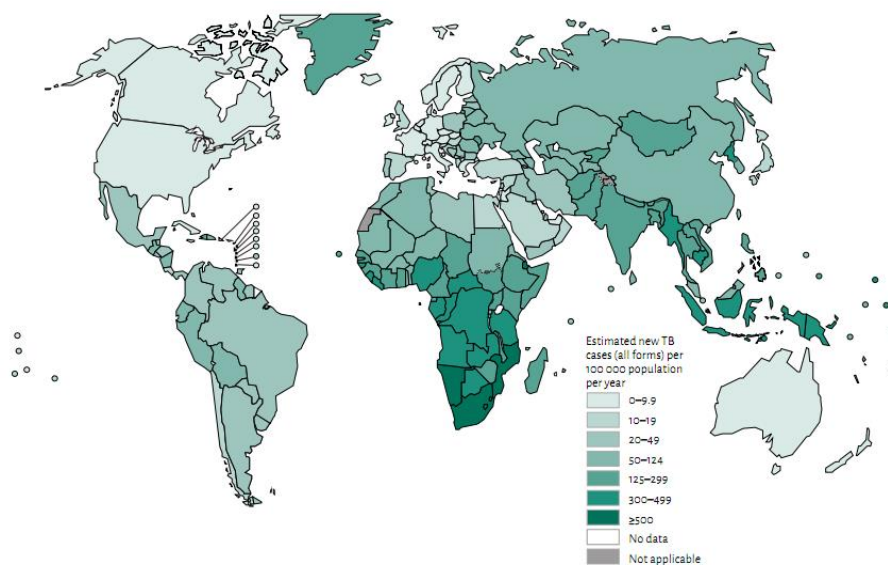


Figura 1 - Distribuição mundial dos novos casos de tuberculose no ano de 2014. Fonte OMS

sanitárias (Figura 1)<sup>12</sup>. Em 2014 a Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul foram os países que apresentaram o maior número de novos casos de tuberculose em todo o mundo<sup>12</sup>.

A infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) apresenta-se como o fator de risco mais importante no desenvolvimento de tuberculose. Em 2014, 11 a 13% dos novos casos de tuberculose (1,1-1,3 milhões) ocorreram em indivíduos VIH positivos, registando-se a maior proporção de casos no continente Africano (Figura 2)<sup>12</sup>.

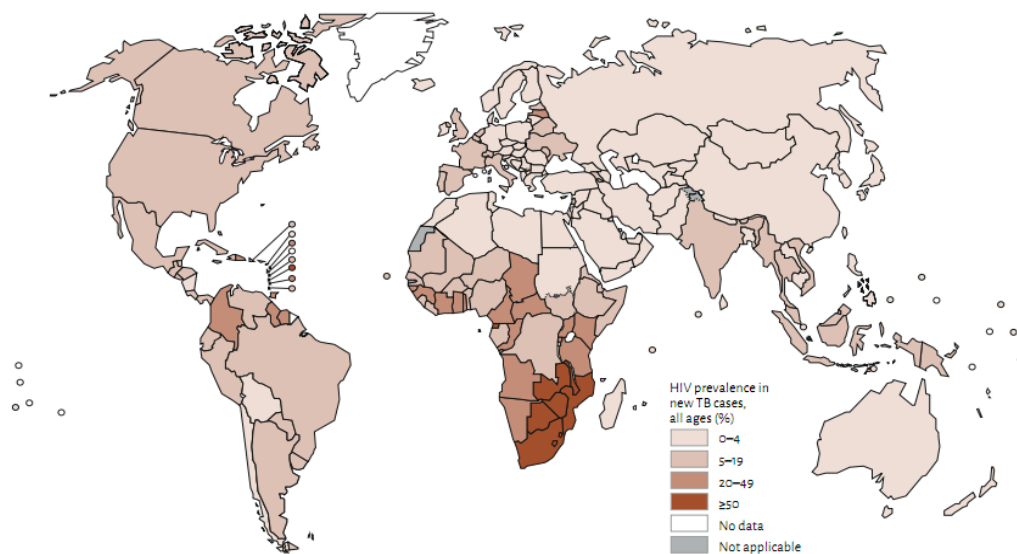


Figura 2 - Estimativa da prevalência da infecção por VIH em casos de tuberculose no ano de 2014.

Fonte OMS

Uma das principais preocupações relativamente à infecção pelo *Mt* diz respeito ao número de casos de tuberculose multirresistente (TB-MR). Apesar de a nível mundial este número se ter mantido virtualmente constante nos últimos anos, calcula-se que 3,3% de novos casos e 20% de casos de infecção previamente tratados, apresentem multirresistência. Estima-se que no ano de 2014 tenham ocorrido 480 000 de casos TB-MR e cerca de 190 000 mortes em todo o mundo por esta forma resistente da infecção<sup>12</sup>.

Ainda que quase todos os casos de tuberculose possam ser curados mediante um diagnóstico atempado e tratamento adequado, continua-se a registar um elevado número de mortes por esta doença infecciosa em todo o mundo. A OMS estima que em 2014 tenham ocorrido 1,5 milhões de mortes por tuberculose: 1,1 milhões em pessoas não infetadas pelo VIH e 390 000 em pessoas co-infetadas por este vírus (Tabela 1). Verificou-se que a grande maioria destas mortes ocorreram no continente africano e no sudeste asiático. A distribuição geográfica da mortalidade apresenta também uma variação considerável. A maioria dos países da Europa Ocidental, EUA, Austrália e Nova Zelândia apresentou menos de uma morte por 100 000 habitantes, enquanto um número considerável de países africanos e asiáticos apresentaram mais de 40 mortes por 100 000 pessoas<sup>12</sup>.

Tabela 1 - Número absoluto de mortes por tuberculose a nível global, no ano de 2014, em pessoas infectadas e não infectadas pelo VIH: distribuição por idade e sexo

	VIH negativo	VIH positivo
<b>HOMENS</b> (≥15 anos de idade)	700 000	190 000
<b>MULHERES</b> (≥15 anos de idade)	340 000	140 000
<b>CRIANÇAS</b> (<15 anos de idade)	81 000	55 000

Relativamente à evolução dos indicadores, globalmente a taxa de incidência de tuberculose manteve-se relativamente estável desde 1990, e após o ano 2000 começou a regredir, aproximando-se das metas estabelecidas para 2015. No que respeita à taxa de mortalidade por tuberculose, em pessoas não infectadas pelo VIH houve uma diminuição de cerca de 47% desde 1990 (Figura 3)<sup>12</sup>.

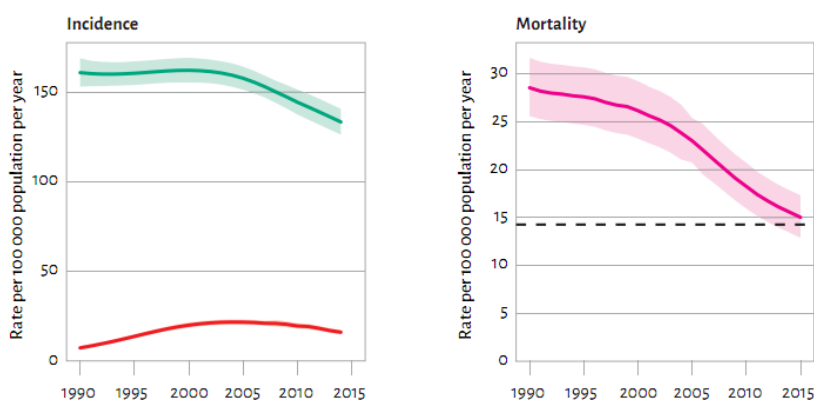


Figura 3 - Tendência global das taxas estimadas de incidência e mortalidade por tuberculose. Fonte OMS

Gráfico à esquerda: linha verde - taxa estimada de incidência de tuberculose; linha vermelha - taxa estimada de incidência de tuberculose em pessoas co-infectadas por VIH.

Gráfico à direita: linha rosa - taxa de mortalidade por tuberculose em pessoas não infectadas por VIH; linha horizontal a tracejado - meta estabelecida para redução da mortalidade em 50%.

### 3.2 Realidade Europeia

Um pouco diferente da realidade mundial, a tuberculose tem um peso significativamente menor a nível europeu. A OMS estima que tenham ocorrido 360 000 novos casos ou recaídas de tuberculose na região europeia durante o ano de 2013, o que corresponde a cerca de 39 casos por 100 000 pessoas. Isto representa aproximadamente 4% do peso da infeção a nível mundial. Países como a Rússia, Ucrânia, Cazaquistão e Uzbequistão apresentaram o maior número absoluto de casos incidentes de tuberculose. Quando comparados relativamente à

população, a Moldávia, Quirguistão, Cazaquistão, Geórgia e Tadjiquistão, foram os países que apresentaram a maior taxa de incidência da infecção (Figura 4)<sup>4</sup>.

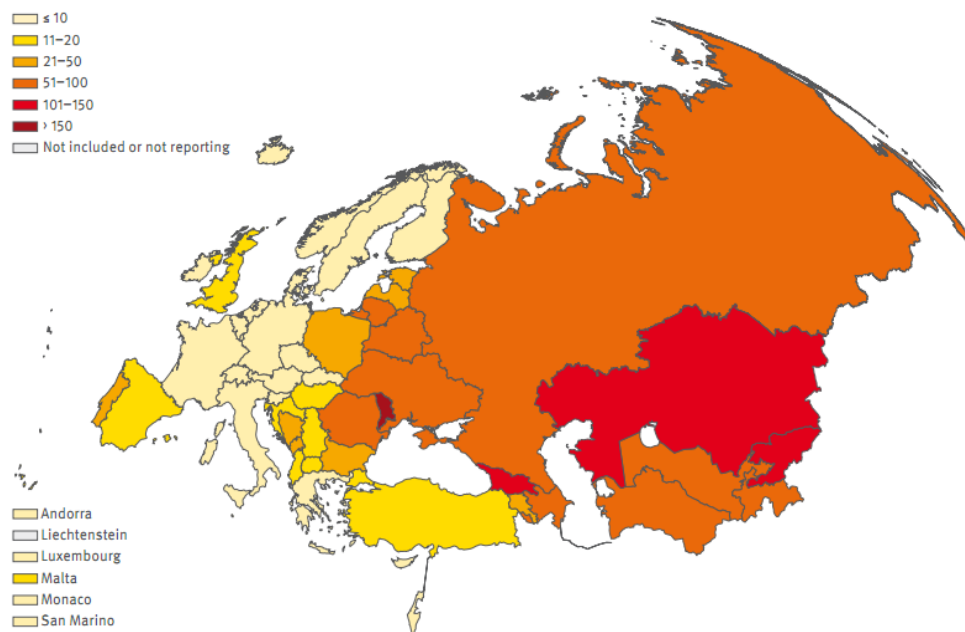


Figura 4. Incidência de tuberculose na região europeia em 2013 (estimada para 100 000 pessoas). *Fonte ECDC*

No decorrer do mesmo ano, 5,8% de todos os casos incidentes de tuberculose (novos ou recaídas) deveram-se à infecção por VIH. Portugal encontrava-se entre o grupo de países com maior proporção estimada de infecção por VIH, juntamente com a Letónia, Ucrânia, Estónia e França<sup>4</sup>.

Após o rápido aumento durante os anos 90, com um pico entre o ano de 1999 e 2000, a taxa de incidência de tuberculose na região europeia começou a diminuir a partir de 2001, num ritmo de aproximadamente de 4,5% por ano, traduzindo o declínio mais acentuado em todo o mundo. Em 2013 o número absoluto de casos incidentes de tuberculose na região europeia diminuiu 20 000 comparativamente ao ano de 2012, o que reflete esse mesmo decréscimo<sup>4</sup>.

Embora a prevalência da tuberculose na região europeia tenha vindo a diminuir desde 1998, a OMS estima que no ano de 2013 esta tenha sido de 460 000 casos, equivalendo a 51 casos de tuberculose por 100 000 indivíduos<sup>4</sup>.

Relativamente à mortalidade, apesar da tendência decrescente desde o início do presente século, no decorrer de 2013 morreram por tuberculose 38 000 pessoas que não se encontravam infetadas pelo VIH (4,1 mortes por 100 000 pessoas) e 3 800 pessoas VIH positivas. A taxa de mortalidade foi elevada em países como o Turquemenistão, Moldávia e Ucrânia. Em termos absolutos, a Rússia contabilizou 45% da totalidade das mortes na região

européia. Verificou-se que na união europeia e na área económica europeia esta foi inferior a 1 caso por 100 000 indivíduos (Figura 5)<sup>4</sup>.

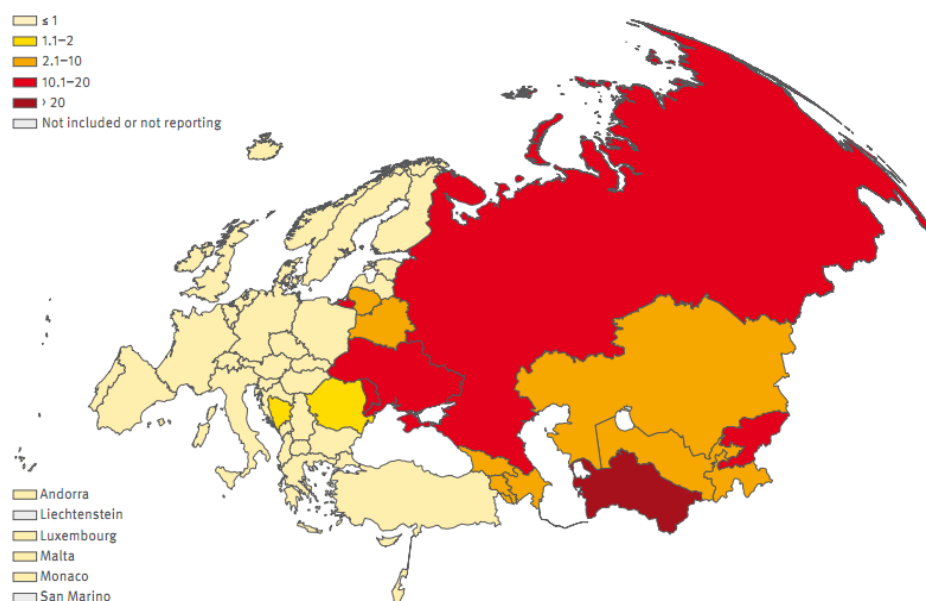


Figura 5. Mortalidade por tuberculose estimada para a região europeia no ano 2013 (por 100 000 pessoas). Fonte ECDC

### 3.3 Realidade Portuguesa

A incidência da tuberculose em Portugal tem vindo a decrescer ao longo dos últimos anos, aproximando-se do número limite que define um país de baixa incidência, menos de 20 casos de tuberculose por 100 000 habitantes.

Segundo dados da DGS, durante o ano de 2014 foram notificados 2264 casos de tuberculose, dos quais 2080 eram novos casos, correspondendo respetivamente a uma taxa de notificação de 21,8 por 100 000 habitantes e uma taxa de incidência de 20,0 por 100 000 habitantes (Figura 6). De 2013 para 2014 observou-se a nível nacional uma diminuição das taxas de notificação e incidência de tuberculose de cerca de 5%<sup>5</sup>.

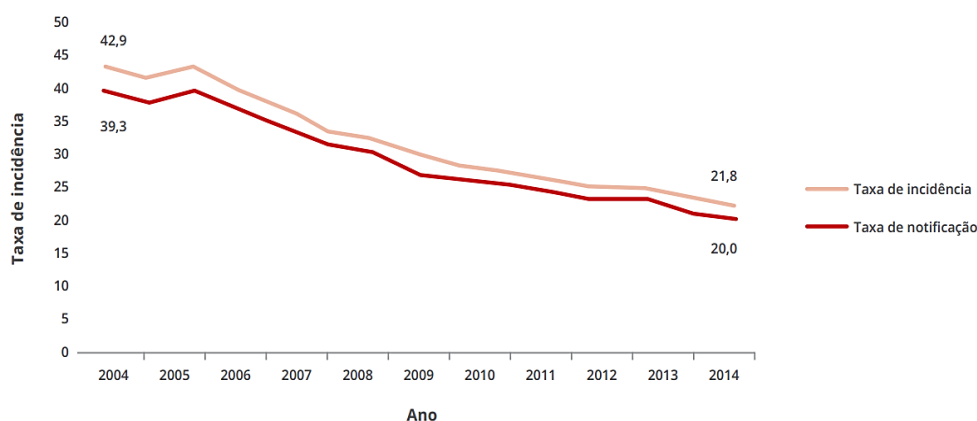


Figura 6 - Taxa de notificação e incidência de tuberculose em Portugal (por 100 000 habitantes): evolução entre o ano de 2000 e 2014. Fonte DGS

Relativamente à distribuição geográfica dos casos de tuberculose, nos últimos anos observou-se uma extinção das regiões de alta incidência ( $\geq 50$  casos por 100 000 habitantes), não existindo atualmente nenhum distrito neste grupo. Todavia, distritos como o Porto, Lisboa e Setúbal e a região do Algarve apresentam uma incidência intermédia de tuberculose ( $>20$  e  $<50$  casos por 100 000 habitantes) (Figura 7)<sup>5</sup>.

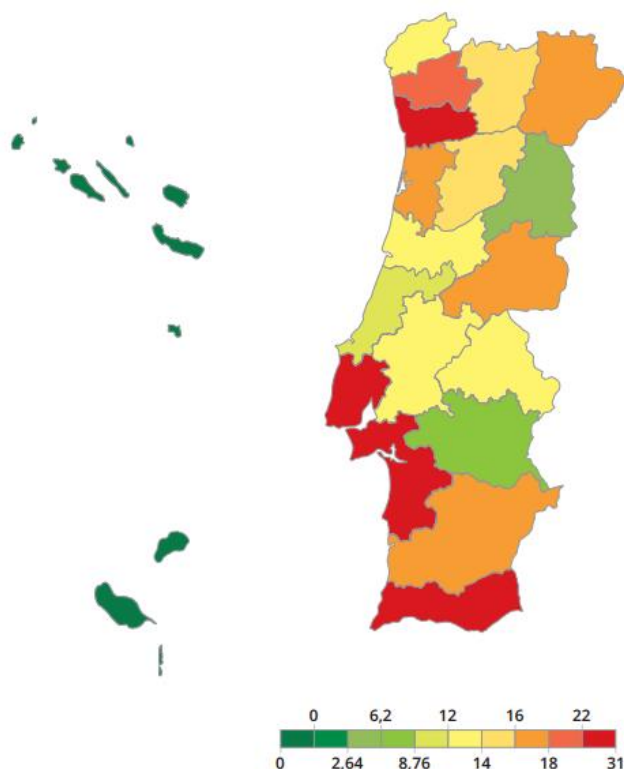


Figura 7 - Distribuição por distritos da taxa de incidência de tuberculose em 2014, por 100 000 pessoas. *Fonte DGS*

O sexo masculino foi o género mais afetado, com 63,4% dos casos de tuberculose. O grupo etário com maior representação encontrava-se entre os 35 e os 54 anos (total de 39,8% dos doentes), e a idade média dos doentes nos 48,5 anos<sup>5</sup>.

Uma percentagem considerável dos doentes, 38%, apresentavam comorbilidades reconhecidas como fatores de risco para tuberculose, sendo a mais significativa a infeção pelo VIH, com um total de 13,3% (Figura 8). É de notar, no entanto, que o estado serológico relativamente à infeção por VIH não é conhecido em todos os doentes com tuberculose<sup>5</sup>.

Um grupo para o qual deve ser direcionada alguma atenção é a população reclusa, uma vez que apesar de só se terem registado 51 casos de tuberculose em 2014 (um peso de 2,5% do total de casos a nível nacional), este grupo apresenta um elevado risco de transmissão da doença. Mesmo com a diminuição da incidência da infeção pelo *Mt* na população reclusa, em 2014 ainda se verificou uma taxa de incidência quase 19 vezes superior aos restantes dados nacionais<sup>5</sup>.

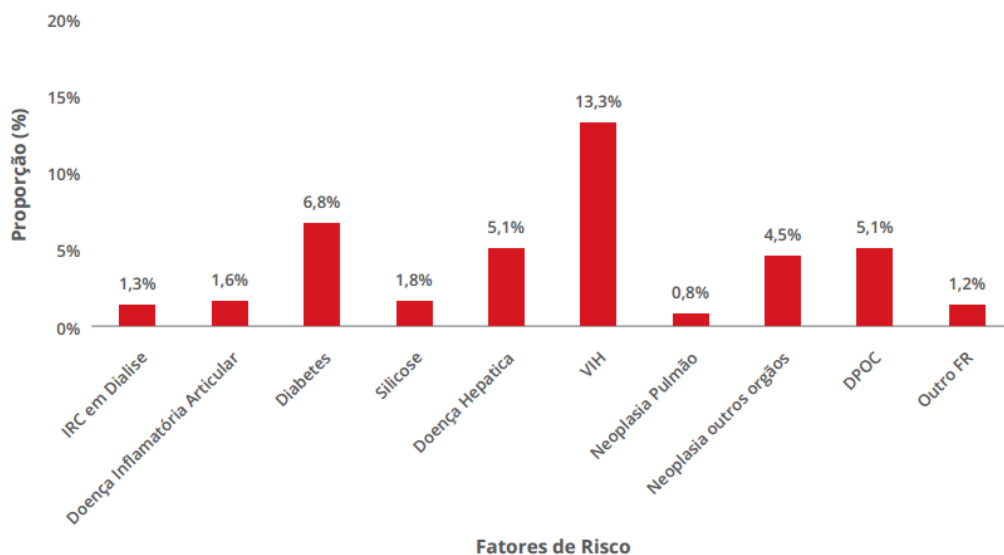


Figura 8 - Comorbilidades nos doentes com tuberculose, em 2014. *Fonte DGS*

Em 2014 também houve registo em Portugal de casos de TB-MR, um total de 23 casos, correspondendo a 2,5% dos casos testados e 1% dos casos de tuberculose notificados. É de notar, no entanto, que o sucesso terapêutico dos casos de TB-MR tem vindo a aumentar, segundo informação da DGS<sup>5</sup>.

Através da análise dos casos de tuberculose confirmada por cultura, 1174 no total, verificou-se que 105 destes doentes (11%) faleceram no decorrer do tratamento para a tuberculose em 2014<sup>5</sup>.



# Capítulo 4

## Tuberculose: da Transmissão à Doença

### 4.1 Transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*

A tuberculose é uma doença infecciosa transmitida de pessoa para pessoa quase exclusivamente por via aérea<sup>13</sup>. A transmissão ocorre através de gotículas contendo o *Mt*, com 1 a 5 µm de diâmetro, que podem permanecer em suspensão durante horas. Estas partículas são produzidas por indivíduos com a forma ativa de tuberculose das vias respiratórias, ou seja, com tuberculose pulmonar ou laríngea, e aerossolizadas quando os doentes tosse, espirram, falam, cantam, ou são submetidos a determinadas manobras respiratórias, como por exemplo broncofibroscopia<sup>14</sup>.

A probabilidade de transmissão do *Mt* depende de diversos fatores, como a densidade de partículas infecciosas num dado ambiente, assim como o tempo que um indivíduo permanece exposto a esse ambiente<sup>13,15</sup>. Em ambientes exteriores, nos quais os bacilos se dispersam de forma imediata e são mortos pela ação da radiação solar, é muito pouco provável que haja transmissão da micobactéria, salvo situações de grande proximidade entre a fonte de infecção e indivíduos suscetíveis. Em contrapartida, em ambientes interiores, os bacilos ficam retidos e dispersam-se por áreas menores, podendo permanecer em suspensão por um tempo prolongado, sem perderem a sua viabilidade. Nestas situações, o tamanho das divisões assim como a circulação do ar, particularmente a ventilação, têm um papel fulcral na dispersão dos bacilos e diminuição da sua concentração aérea<sup>16</sup>. Espaços pequenos, fechados e com pouca renovação do ar aumentam a probabilidade de transmissão do microrganismo<sup>13,15</sup>.

Vários fatores podem influenciar o comportamento das partículas aéreas, incluindo o tamanho e composição das mesmas, bem como as condições do ar ambiente.

O tamanho das gotículas tem grande importância no que concerne à transmissão da infecção, uma vez que esta só pode ocorrer quando as partículas infecciosas permanecem em suspensão no ar, e partículas grandes têm uma rápida deposição no chão e noutras superfícies<sup>13</sup>. Apesar dos doentes produzirem partículas infecciosas maiores, estas não são um veículo efetivo para a transmissão da infecção, pois para além de se depositarem mais rapidamente, no caso de serem inaladas, são captadas pelo sistema mucociliar da árvore traqueobrônquica, não conseguindo alcançar as vias respiratórias inferiores<sup>14</sup>.

Alguns estudos têm sugerido que a composição das partículas que são aerossolizadas poderá ter influência no potencial de contágio, não só pelos efeitos no tamanho e movimento das mesmas, mas também pela presença de determinadas substâncias que podem ter um papel na

proteção dos microrganismos contra a radiação ultravioleta e contra as defesas do hospedeiro. O aumento da coesão do muco, principalmente em expetorações mucoides, associa-se a um menor potencial de aerossolização. As propriedades do fluido das partículas também podem ter um papel significativo<sup>17</sup>.

Outros fatores apresentam adicionalmente alguma influência no tempo que as partículas infecciosas permanecem em suspensão, como a humidade e a temperatura. Atmosferas húmidas são responsáveis por uma deposição mais acentuada de gotículas<sup>13</sup>.

Existe também uma boa correlação entre número de bacilos presentes na expetoração de um indivíduo com a doença ativa e o potencial de infecciosidade. Doentes com tuberculose respiratória, principalmente com doença cavitária, e baciloscopia positiva em exame direto são as fontes de infeção mais potentes na comunidade. Contudo, não se deve excluir a possibilidade de transmissão da micobactéria por doentes com baciloscopia negativa e cultura positiva; estes indivíduos apesar de terem um menor potencial de contágio, são capazes de transmitir o *Mt*<sup>2</sup>.

## 4.2 Patogénese e Imunidade

A maioria das partículas infecciosas inaladas fica retida nas vias respiratórias superiores, sendo posteriormente eliminada pelo sistema mucociliar. Apenas uma pequena parcela de bacilos consegue atravessar as vias respiratórias e alcançar os bronquíolos ou alvéolos, onde se aloja. Os bacilos são então fagocitados por macrófagos alveolares residentes. A destruição dos microrganismos está dependente da virulência destes e da capacidade microbicida das células fagocitárias<sup>18</sup>.

As micobactérias que conseguem sobreviver à interação inicial, isto é, à destruição por parte dos macrófagos, proliferam dentro dos macrófagos alveolares, estimulando-os a produzir diversas quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>19</sup>. Entre outras funções, o TNF- $\alpha$  aumenta a capacidade fagocitária dos macrófagos, promove a morte intracelular de bacilos viáveis e estimula a acumulação de células imunitárias no local da infeção<sup>20</sup>. Os macrófagos acabam por sofrer lise, fruto do aumento do número de bacilos<sup>19</sup>.

Os monócitos, como células do sistema imune, encontram-se em circulação sanguínea, e ao passarem para os tecidos diferenciam-se em macrófagos. No caso de uma infeção em que ocorre destruição tecidual dos macrófagos, como é o caso da infeção pelo *Mt*, novos monócitos são recrutados da periferia para o pulmão, por mecanismos de comunicação celular, e diferenciam-se em macrófagos. Estes novos macrófagos vão ingerir os restos celulares dos macrófagos destruídos e os bacilos que estavam contidos nestes. Gera-se então um ciclo de infeção no qual as células fagocitárias, que são progressivamente recrutadas e que se acumulam no pulmão, são também infetadas pela população de micobactérias em

expansão<sup>21</sup>. Estes eventos iniciais levam ao desenvolvimento de um “granuloma inato”. O *Mt* apresenta um papel ativo na formação deste granuloma, promovendo o seu crescimento, bem como tira proveito dessa estrutura para seu próprio benefício<sup>22</sup>.

Seguidamente à ativação da resposta imunitária inata, as células dendríticas são recrutadas para o pulmão. Estas células apresentadoras de antígenos são responsáveis pelo transporte da micobactéria ou dos respetivos antígenos para os gânglios linfáticos mediastínicos, nos quais linfócitos T específicos são ativados<sup>19</sup>. Esta fase marca o início da imunidade adaptativa mediada por células, que apenas surge 2 a 12 semanas após a infeção, período de tempo durante o qual pode haver disseminação dos bacilos por via linfática para os gânglios linfáticos hilares ou por via hematogénea para locais mais distantes do organismo<sup>14</sup>.

Os bacilos e os seus antígenos são apresentados pelo complexo major de histocompatibilidade (MHC) classe II, facilitando a ativação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> que se dirigem para o pulmão. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> após ativação dão início à produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente interferão gama (IFN- $\gamma$ ), levando a uma posterior indução e ativação significativa dos linfócitos T CD8<sup>+</sup><sup>19</sup>.

A chegada dos linfócitos T aos pulmões e o estabelecimento do “granuloma imunitário” está associada a um *plateau* no crescimento bacteriano. Estes linfócitos rodeiam os macrófagos, ativam-nos, mediante a produção contínua de citocinas, para melhorar a sua função bactericida, e limitam a sua mobilidade, de forma a reduzir disseminação bacteriana<sup>22</sup>. O IFN- $\gamma$ , uma das citocinas produzidas pelos linfócitos T CD4<sup>+</sup> que ativa os macrófagos, tem um papel central na eliminação do *Mt*<sup>21</sup>.

É alcançado um período imunitário quiescente com a formação do “granuloma imunitário”. A morfologia e o funcionamento do granuloma podem ser alterados de forma considerável pela ativação imunitária crónica. A evolução do granuloma é desta forma extremamente dinâmica podendo-se observar um amplo espectro de lesões no pulmão dos indivíduos que têm contato com o *Mt*, desde lesões totalmente calcificadas sem um único bacilo presente no seu interior, a granulomas necróticos encapsulados por fibrose contendo um grande número de micobactérias<sup>22</sup>.

A competência do sistema imunitário do indivíduo, quer o sistema imunitário inato como o celular adaptativo, detém um papel fulcral na evolução da infeção por *Mt* e da consequente doença. Exemplo disto é a infeção pelo VIH, que pode ter um grande impacto nos indivíduos simultaneamente infetados pelo bacilo da tuberculose. O VIH infecta os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e leva a uma diminuição do seu número absoluto, o que condiciona a resposta do hospedeiro ao *Mt*<sup>14</sup>.

### 4.3 Doença por Tuberculose

Diversos cenários podem ocorrer após as partículas infecciosas inaladas alcançarem o sistema bronquíolo-alveolar (Figura 9).

Se a resposta imunitária inicial for eficaz, os bacilos são destruídos pelos macrófagos alveolares e não se desenvolve uma infecção efetiva.

Por outro lado, é possível que o *Mt* resista às defesas imunitárias inatas e permaneça no organismo como complexo primário, como acontece em até cerca de 20 a 50% dos casos<sup>23</sup>.

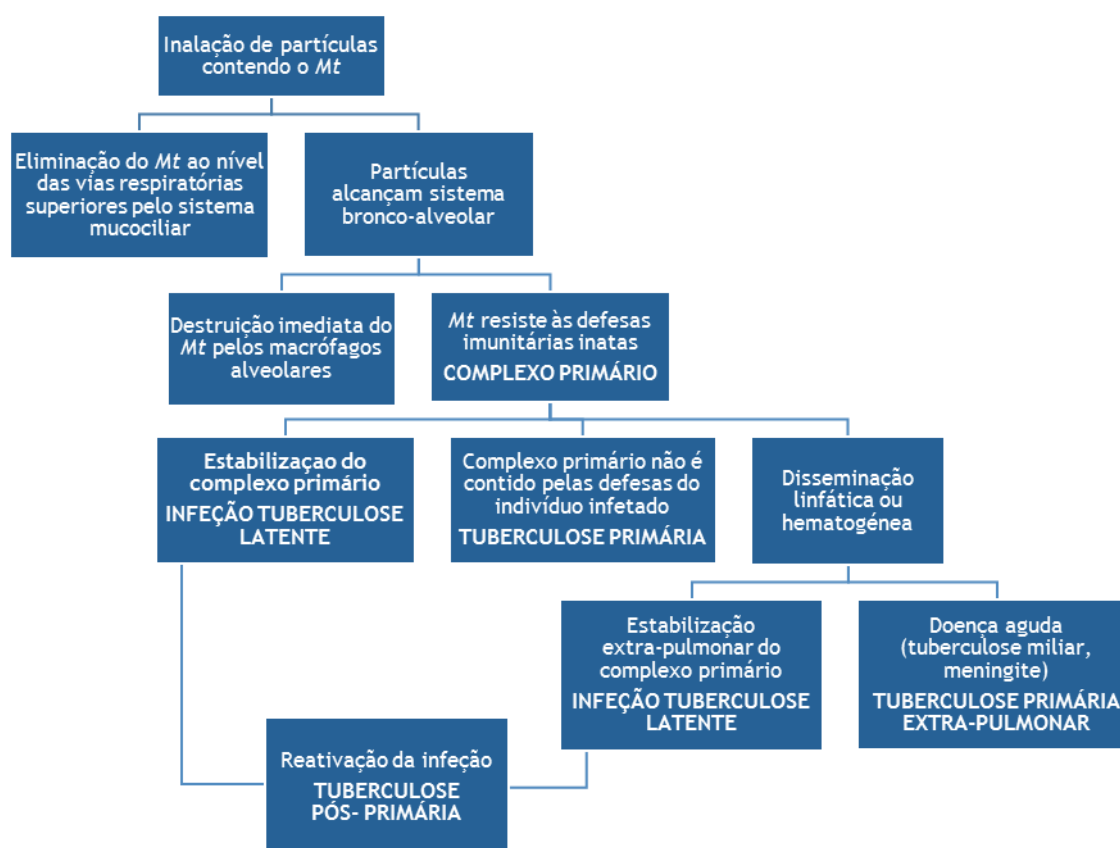


Figura 9 - Possíveis desfechos após inalação de partículas contendo o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*).

O que ocorre posteriormente depende de diversos fatores, entre os quais o estado imunitário do indivíduo, particularmente a imunidade celular que detém uma importância extrema.

A maioria dos indivíduos é capaz de conter a infecção e ser bem sucedida na inibição do crescimento da micobactéria, estabilizando o complexo primário. O bacilo permanece num estado dormente, designado por ITBL, podendo mais tarde ser reativado e dar origem a doença, a tuberculose pós-primária<sup>18</sup>.

Por outro lado, o complexo primário, se não for contido pelas defesas do indivíduo, pode originar doença sintomática e clinicamente evidente no momento imediato após inoculação do *Mt*, sob a forma de tuberculose primária. Isto verifica-se na minoria dos casos. A forma primária de tuberculose tem tendência a ser mais frequente em crianças nos seus primeiros anos de vida e em pessoas com o sistema imunitário comprometido<sup>18</sup>. Determinadas condições como história de infecção recente, presença de lesões fibróticas, infecção por VIH, diabetes mellitus, silicose e outras comorbilidades, assim como ser fumador ou estar desnutrido aumentam o risco de desenvolver tuberculose primária<sup>16</sup>.

Se ocorrer disseminação do complexo primário por via linfática ou hematogénea, é possível que haja desenvolvimento de formas graves de tuberculose extrapulmonar, como meningite e tuberculose miliar. É igualmente possível que após disseminação, a micobactéria seja contida pelo sistema imunitário, com estabilização do complexo primário em diversos locais fora do pulmão sob a forma de ITBL extrapulmonar, que também poderá ser reativada a qualquer momento e originar tuberculose pós-primária<sup>18</sup>.



# Capítulo 5

## Tuberculose Pulmonar

O pulmão é o órgão acometido com maior frequência pelo bacilo da tuberculose. A tuberculose pulmonar pode ocorrer no momento da inoculação do *Mt*, como tuberculose pulmonar primária, ou por reativação de tuberculose latente no pulmão, sob a forma de tuberculose pós-primária, que contabiliza cerca de 90% dos casos de tuberculose pulmonar<sup>2</sup>.

### 5.1 Sinais e Sintomas

Mais de 60% dos indivíduos com tuberculose pulmonar primária são assintomáticos. Os doentes sintomáticos apresentam febres baixas, sem outros sintomas relevantes ou alterações significativas ao exame objetivo<sup>2</sup>.

A tuberculose pulmonar que se desenvolve por reativação da forma latente, manifesta-se de forma inespecífica e insidiosa ao longo de várias semanas. Os doentes podem apresentar tosse produtiva, hemoptises, toracalgia e sintomas sistêmicos, como febrícula ou febre, suores noturnos, astenia, anorexia e perda ponderal. Indivíduos que tenham o seu sistema imunitário comprometido podem ter uma apresentação diferente da doença<sup>24</sup>.

As manifestações clínicas da tuberculose são relativamente variáveis e dependentes de diversos fatores, nomeadamente alguns inerentes ao indivíduo afetado, como a idade, o seu estado imunitário, a coexistência de outras patologias assim como a seu estado de imunização com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG). Fatores relativos à micobactéria, assim como à interação que se estabelece entre o hospedeiro e o microrganismo também influenciam a forma como a doença se manifesta<sup>14</sup>.

### 5.2 Métodos Diagnósticos

Para se conseguir realizar um diagnóstico precoce de tuberculose pulmonar é necessário que haja um elevado grau de suspeita perante indivíduos com sintomas sugestivos da doença, uma vez que a sintomatologia da tuberculose pulmonar não é específica<sup>24</sup>. A valorização do contexto epidemiológico pode ser uma mais-valia para essa suspeita.

O estudo da doença deve ser iniciado quando um indivíduo apresenta clínica suspeita, nomeadamente tosse com evolução superior a duas ou três semanas, febre crónica inexplicável, suores frios e perda ponderal<sup>25</sup>.

### 5.2.1 Imagiologia

A realização de radiografia torácica em incidência postero-anterior é o primeiro passo na investigação diagnóstica.

Indivíduos com tuberculose pulmonar primária podem apresentar adenopatia hilar e infiltrados parenquimatosos nos campos pulmonares médios e inferiores. Podem surgir atelectasias resultantes da compressão das vias aéreas pelos gânglios linfáticos aumentados, ou outros achados menos comuns<sup>14</sup>.

A tuberculose pós-primária provoca habitualmente alterações nos lobos superiores dos pulmões. Destas, a mais comum é a cavitação, encontrada com maior frequência nos segmentos apical e posterior do lobo superior direito, e no segmento apico-posterior do lobo superior esquerdo<sup>14</sup>. As sequelas da doença também se podem traduzir radiologicamente por fibrose, diminuição do volume do parênquima pulmonar, calcificações, bronquiectasias, entre outras alterações menos frequentes, dependendo da evolução da doença<sup>24</sup>. O envolvimento de gânglios linfáticos é mais comum em crianças, não sendo frequente em idades adultas. Indivíduos com acentuada depressão do sistema imunitário, nomeadamente doentes com infeção VIH em estágio avançado, apresentam achados atípicos ou até mesmo nenhuma alteração radiológica<sup>2</sup>.

Nenhuma das alterações radiológicas observadas na tuberculose pulmonar é patognomónica. Ainda assim, apesar da radiografia torácica não ser específica para o diagnóstico de tuberculose pulmonar, pode ser útil, pela possibilidade de revelar achados sugestivos da doença<sup>25</sup>.

A radiografia torácica é utilizada com maior frequência, no entanto a tomografia computadorizada (TC), particularmente a TC de alta resolução, é o método imagiológico mais sensível na identificação de lesões parenquimatosas precoces ou aumento dos gânglios linfáticos mediastínicos. Esta permite também determinar a atividade da doença<sup>26</sup>. A observação de opacidades brônquicas, cavitações ou consolidações na TC são sugestivas de tuberculose. Contudo, a alteração mais significativa é o padrão *tree-in-bud*, caracterizado por opacidades ramificadas linearmente que representam disseminação broncogénica com necrose caseosa ao nível dos bronquíolos e alvéolos. Este padrão é considerado uma marca de atividade da doença<sup>25,26</sup>.

### 5.2.2 Microbiologia - Microscopia Direta e Cultura

As alterações que podem surgir nos métodos de imagem não são suficientes para estabelecer o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Desta forma, está também indicado realizar, durante o estudo inicial, colheita de expectoração para observação microscópica direta e exame cultural<sup>2</sup>.

São colhidas pelo menos três amostras de expectoração, preferencialmente de manhã, em dias distintos<sup>14</sup>. Tendo por base recentes estudos que revelaram que a maioria (95 a 98%) dos casos de microscopia direta positiva para tuberculose são identificados através da observação de duas amostras de expectoração consecutivas, a OMS recomenda que se realizem apenas duas colheitas, desde que se assegure a existência de avaliação externa adequada e microscopia de boa qualidade<sup>27</sup>. Da mesma forma, a OMS recomenda que nos países em que se encontre implementada a estratégia de colheita de duas amostras de expectoração, esta passe a ser efetuada no mesmo dia, principalmente em doentes que beneficiem de uma instituição terapêutica precoce<sup>27</sup>. Doentes que apresentem dificuldade em expectorar podem beneficiar de indução da expectoração por nebulização ultra-sónica de solução hipertónica<sup>14</sup>.

A observação direta de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) por microscopia é a primeira evidência da presença da micobactéria nas amostras de expectoração<sup>14</sup>.

O método convencional de microscopia ótica em preparações com coloração de Ziehl-Neelsen, apesar de bastante específico e de se encontrar largamente disponível em locais com recursos limitados, é atualmente um método pouco satisfatório pela sensibilidade variável que apresenta (20-80%) e tempo que consome<sup>25</sup>. A microscopia por fluorescência convencional detém vantagem relativamente ao método anterior, pela maior sensibilidade e menor gasto de tempo, no entanto tem um custo elevado<sup>25</sup>. A microscopia por emissão de luz diodo (LED) é atualmente, de todas, a alternativa mais vantajosa, pois tem uma maior sensibilidade comparativamente ao método tradicional com a coloração de Ziehl-Neelsen e possui vantagens em termos qualitativos, operacionais e económicos relativamente aos restantes métodos de microscopia<sup>25</sup>. Como resultado, nos últimos anos tem se observado uma substituição dos métodos convencionais por este método mais recente que utiliza LED<sup>28</sup>.

A baciloscopia direta é um método simples e barato que permite uma deteção rápida da maioria dos casos infecciosos de tuberculose pulmonar. Um resultado positivo estabelece o diagnóstico presuntivo de tuberculose pulmonar<sup>14</sup>. No entanto, apesar de ser relativamente específica, a baciloscopia direta apresenta uma sensibilidade baixa e variável. Não é capaz de distinguir o *Mt* de outras micobactérias não tuberculosas (MNT), não permite identificar microrganismos viáveis de não viáveis, assim como não consegue diferenciar entre micobactérias sensíveis a fármacos e micobactérias resistentes a estes<sup>28</sup>. Desta forma, só é possível estabelecer um diagnóstico definitivo de tuberculose pulmonar ativa através do isolamento e identificação do *Mt* mediante cultura das amostras de expectoração.

Comparativamente à microscopia direta, a cultura permite detetar um maior número de casos de tuberculose; a deteção de tuberculose pode aumentar 30 a 50%. O crescimento da micobactéria pode ser identificado mediante a visualização de características específicas ou pela deteção automática do seu metabolismo<sup>28</sup>.

Encontram-se disponíveis diferentes meios de cultura, com tempos de crescimento distintos. A cultura em meio líquido apresenta-se como a hipótese mais vantajosa pelo menor tempo de crescimento das micobactérias (dez a catorze dias) e pela maior sensibilidade comparativamente ao meio sólido, no qual as micobactérias levam quatro a oito semanas a crescerem. A utilização do meio líquido é adicionalmente mais favorável pela possibilidade de obter de forma mais precoce resultados dos testes de suscetibilidade aos antibióticos. Em contrapartida, o meio líquido é mais suscetível de ser contaminado por outros microrganismos<sup>25,28</sup>. Dependendo da disponibilidade de meios, é prática habitual semear as amostras em meio líquido e em meio sólido, de forma paralela.

### 5.2.3 Métodos Moleculares - Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucleicos

Nos últimos anos têm sido disponibilizados diversos sistemas de teste utilizando técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) micobacterianos. A maior utilidade destas técnicas aplicadas a amostras broncopulmonares, como expectoração ou lavado broncoalveolar, prende-se com a sua rápida deteção do *Mt*<sup>25</sup>. Isto pode ter implicações importantes na forma como se lida com o doente, uma vez que a capacidade destes testes de obter resultados em 24 horas possibilita em certos casos uma intervenção mais precoce e efetiva<sup>26</sup>.

As TAAN apresentam algumas vantagens comparativamente aos métodos de microbiologia. Em relação à microscopia direta, estes testes tem um valor preditivo positivo bastante superior (>95%) nas amostras positivas à observação microscópica em locais onde as MNT são comuns, e adicionalmente possibilitam uma confirmação rápida da presença do *Mt* em 50 a 80% das amostras negativas à baciloscopia mas com cultura positiva. Comparativamente à cultura, verifica-se que em 80 a 90% dos indivíduos com suspeita de tuberculose pulmonar, que mais tarde é confirmada por cultura, as TAAN são capazes de detetar o microrganismo de forma mais precoce, semanas antes do resultado cultural<sup>25</sup>.

Existem recomendações a nível mundial, nomeadamente nos EUA pelo CDC, no sentido de estes testes serem realizados em todos os indivíduos que apresentem sinais e sintomas sugestivos de tuberculose pulmonar sem terem, no entanto, o diagnóstico estabelecido, e em indivíduos em que o resultado do teste altere as atividades de controlo da doença. Devem ser realizadas TAAN pelo menos em uma amostra de expectoração de cada indivíduo suspeito. Se estes testes detetarem o *Mt* e a microscopia direta também for positiva, presume-se que o indivíduo tenha tuberculose e inicia-se o tratamento para a mesma enquanto se aguarda os resultados da cultura. Se os resultados forem discordantes ou ambos negativos, a decisão sobre o que fazer até se obterem os resultados culturais deve ser tomada de acordo com o discernimento clínico. Um resultado negativo nestes testes de amplificação do ácido nucleico não pode ser usado para excluir definitivamente a existência de tuberculose, principalmente se há uma forte suspeita clínica<sup>29,30</sup>.

### 5.2.4 Teste de Suscetibilidade aos Antibacilares

Perante o isolamento do *Mt*, este deve ser testado quanto à sua suscetibilidade aos agentes antibacilares de modo a detetar possíveis resistências a fármacos ou até mesmo formas multirresistentes da micobactéria. A utilização de testes de suscetibilidade devidamente standardizados e aprovados permite guiar a abordagem terapêutica do doente. Quando se obtém um resultado indicador de bacilo resistente, há grande probabilidade do tratamento com os fármacos testados falhar, devendo-se optar por fármacos alternativos, chamados de segunda linha. A identificação de resistências o mais precoce possível é crucial para assegurar a efetividade da terapêutica<sup>14,31</sup>.

Estão disponíveis métodos fenotípicos que implicam a realização de culturas do *Mt* na presença de agentes antibacilares nos quais se deteta o crescimento da micobactéria ou inibição do mesmo, e métodos genotípicos que identificam mutações moleculares específicas associadas a resistência individual a fármacos contra a tuberculose<sup>28</sup>.

Os resultados podem ser obtidos de forma mais rápida através da utilização de sistemas de cultura em meio líquido, com resultados disponíveis em dez dias, comparativamente aos sistemas de cultura em meio sólido, que demoram mais de três semanas<sup>14,28</sup>.

Atualmente os testes existentes com maior precisão permitem detetar a suscetibilidade da micobactéria à rifampicina e isoniazida. Os métodos de referência para detetar resistência à rifampicina são os culturais fenotípicos. Se esta for verificada, devem ser realizados testes de suscetibilidade adicionais à isoniazida e agentes antibacilares de segunda linha<sup>28</sup>.

Doentes que não respondem adequadamente ao tratamento ou que apresentam culturas positivas três meses após terem iniciado o tratamento, devem repetir os testes de suscetibilidade<sup>14</sup>.

## 5.3 Tratamento

O tratamento de tuberculose pulmonar ativa assenta no uso de múltiplos fármacos numa duração mínima de seis meses, de forma a alcançar uma *clearance* micobacteriana efetiva com cura dos doentes e prevenção dos efeitos imediatos e tardios da doença. Adicionalmente, pretende-se com o tratamento diminuir o risco de transmissão de tuberculose, assim como prevenir a ocorrência de recidivas e evitar o desenvolvimento de resistências farmacológicas<sup>32</sup>.

O esquema terapêutico é composto por duas fases, com diferentes objetivos. Na fase inicial usa-se uma combinação de quatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) durante dois meses, com o objetivo de alcançar uma rápida morte dos bacilos e melhoria da sintomatologia. Numa segunda fase de continuação, usam-se dois fármacos (isoniazida e rifampicina) durante pelo menos quatro meses, com o intuito de eliminar bacilos

residuais, potenciais fontes de recidiva. Situações como uma evolução bacteriológica mais lenta ou presença de cavitações na radiografia torácica inicial condicionam um prolongamento desta última fase para sete meses<sup>33,34</sup>.

Uma vez que alguns dos fármacos utilizados podem apresentar efeitos adversos significativos, a sua utilização pode estar limitada em casos particulares. Situações como a co-infecção por VIH, casos de tuberculose na criança, casos de insuficiência hepática, gravidez ou amamentação levam a que o esquema terapêutico habitualmente adotado seja alterado. Casos de resistência aos fármacos de primeira linha ou multirresistência condicionam uma adaptação da terapêutica de acordo com a suscetibilidade micobacteriana<sup>33,34</sup>.

Idealmente, o tratamento da tuberculose pulmonar deve ocorrer em regime de ambulatório, o que se verifica na maioria dos casos. Em Portugal, o tratamento é realizado em toma única diária em regime de toma observada diretamente (TOD), uma estratégia recomendada pela OMS que assegura uma maior regularidade e rigor no tratamento, reforça a motivação para continuar a terapêutica e contraria a tendência que por vezes existe para a interromper<sup>32</sup>. O tratamento em regime de TOD é coordenado por centros específicos, os Centros de Diagnóstico Pneumológico, que se articulam com outras instituições do sistema nacional de saúde, como por exemplo os centros de saúde e hospitais, de modo a oferecer tratamento para a tuberculose tão próximo quanto possível do domicílio ou local de trabalho dos doentes<sup>32</sup>.

O internamento hospitalar para tratar casos de tuberculose pulmonar fica reservado para situações cuja gravidade o justifique, como por exemplo, casos de instabilidade clínica associada à doença e/ou comorbilidades, casos de insuficiência hepática grave, e doentes contagiosos sem condições psicológicas, familiares e/ou familiares para cumprirem restrição de contactos ou a medicação prescrita. O internamento de um doente com suspeita de tuberculose ou de um caso de tuberculose contagiosa confirmada deve ser efetuado num quarto individual, sob medidas de isolamento respiratório. Este isolamento pode ser suspenso assim que é verificada melhoria clínica, cumprimento de quinze dias de tratamento antibacilar e baciloscopia negativa, exceto em casos de tuberculose multirresistente, nos quais se aplica um prolongamento do período mínimo de isolamento. A duração do internamento deve ser limitada ao tempo suficiente para estabilizar o doente e otimizar o seu tratamento. Desta forma, o doente deve ter alta hospitalar quando se verifica melhoria da situação clínica que motivou o internamento, mesmo que o exame direto positivo para BAAR se mantenha positivo, desde que existam condições familiares/sociais para cumprimento do plano terapêutico em regime de ambulatório e não haja suspeita de TB-MR<sup>35</sup>.

# Capítulo 6

## Infeção Tuberculose Latente

### 6.1 Definição de ITBL

A ITBL caracteriza-se por ser um estado de contenção da multiplicação do *Mt* pelas defesas do hospedeiro, que impedem o desenvolvimento de lesões orgânicas com significado patológico, no qual existe uma resposta imunológica persistente à estimulação pelos antígenos da micobactéria, que se encontra num estado quiescente<sup>36</sup>.

Apesar de se verificar um espectro dinâmico entre a doença ativa e a forma latente da infeção pelo bacilo da tuberculose, os indivíduos com ITBL não apresentam sinais e sintomas de doença ativa nem têm capacidade de transmitir a infeção<sup>9,37</sup>.

Estes indivíduos encontram-se, contudo, em risco de desenvolver doença tuberculose ativa e de se tornarem contagiosos, uma vez que o bacilo permanece viável. Estima-se que uma pessoa com infeção latente tem um risco de 5 a 10% de sofrer reativação da mesma ao longo da sua vida, ocorrendo a maioria dos casos nos primeiros cinco anos após a infeção inicial. A progressão para doença ativa depende de diversos fatores, sendo que a depressão do estado imunitário do indivíduo contribui com o maior peso para essa reativação<sup>37,38</sup>.

A grande parcela de novos casos de tuberculose em países de baixa incidência deve-se à reativação da infeção, o que destaca a importância do diagnóstico e tratamento preventivo de casos ITBL no combate da tuberculose nestes locais<sup>37</sup>.

### 6.2 Diagnóstico

Tendo em consideração que os indivíduos com ITBL são assintomáticos, a sua identificação é baseada na realização de testes sistemáticos em grupos que apresentam risco acrescido perante uma infeção pelo *Mt*<sup>39</sup>.

#### 6.2.1 Identificação de Grupos de Risco

A pesquisa de ITBL tem como objetivo identificar os indivíduos com risco aumentado de desenvolver doença ativa a partir da infeção latente, e que podem obter benefício com o tratamento da mesma. Apenas se devem rastrear indivíduos que possam obter benefícios com o tratamento. Da mesma forma, a decisão de pesquisa de ITBL deve *a priori* implicar a decisão de tratar, caso o resultado seja positivo e o tratamento se justifique<sup>9</sup>.

Não é adequado pesquisar a ITBL em pessoas ou grupos saudáveis e com baixo risco de progressão para doença ativa, dado o valor preditivo positivo do rastreio ser baixo e os riscos do tratamento poderem ultrapassar os potenciais benefícios<sup>40</sup>.

Assim, de acordo com os dados sobre a prevalência de ITBL, o risco de progressão para tuberculose ativa bem como a incidência de tuberculose ativa em grupos particulares, e os benefícios que podem advir do seu diagnóstico e tratamento, a OMS fez algumas recomendações sobre a realização de rastreios em determinados grupos.

A OMS recomenda que nos países com uma taxa de incidência estimada de tuberculose inferior a 100 casos por 100 000 habitantes, independentemente de serem países desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento, a ITBL seja testada de forma sistemática nos indivíduos que apresentem qualquer uma das seguintes condições: estar infetado pelo VIH, ter tido contacto com casos de tuberculose pulmonar, ser candidato a tratamento anti-TNF, a realizar diálise, estar em fase de preparação para transplante de órgão sólido ou hematológico, e ter silicose<sup>37</sup>.

Deve ser considerada a possibilidade de se testar a ITBL em presos, profissionais de saúde, imigrantes oriundos de países com grande incidência de tuberculose, indivíduos sem abrigo e usuários de drogas ilícitas<sup>37</sup>.

Não existindo nenhuma das condições anteriores, a OMS não recomenda a pesquisa sistemática de infeção latente em indivíduos com diabetes *mellitus*, indivíduos com grandes consumos de álcool, fumadores ou pessoas de baixo peso<sup>37</sup>.

Apesar das recomendações da OMS serem claras e objetivas quanto à pesquisa sistemática e organizada de ITBL, estas representam orientações de atuação em larga escala, que não devem colocar em causa a avaliação do risco de uma forma individualizada. Outras condições podem justificar o rastreio da infeção latente, nomeadamente a realização de terapêutica imunossupressora diferente dos antagonistas do TNF. Indivíduos que se encontrem sob corticoterapia sistémica prolongada, como por exemplo prednisolona ou equivalente em doses iguais ou superiores a 15 mg por dia, ou outro tipo de imunossupressão, podem ter um risco de desenvolver doença ativa por reativação de ITBL que legitime o seu rastreio<sup>41</sup>.

### 6.2.2 Testes Diagnósticos

O diagnóstico de ITBL carece de um teste *gold standard*. Os testes que se encontram disponíveis são aproximações indiretas que detetam uma resposta imunológica do hospedeiro contra os antigénios do *Mt*. Atualmente os testes aceites para a identificação da infeção latente são o TST e os testes IGRA. Ambos os métodos são imperfeitos na identificação de ITBL e nenhum deles consegue distinguir de forma clara entre infeção latente e tuberculose ativa<sup>9</sup>.

#### a) Teste de Sensibilidade à Tuberculina

Desenvolvido por volta dos anos 30 do século passado, o TST, também conhecido por teste tuberculínico ou teste cutâneo de *Mantoux*, era até ao início do século XXI o único método disponível para detetar a ITBL<sup>42</sup>.

Baseado na técnica de *Mantoux*, este teste consiste na administração intradérmica de uma pequena dose de proteínas purificadas derivadas do bacilo da tuberculose, na face anterior do terço médio do antebraço: injetam-se 0,1 ml de 5 unidades de tuberculina (U.T.) de derivado proteico purificado (PPD) de tuberculina, ou uma dose equivalente, 2 U.T. de PPD-S RT23<sup>7,30</sup>. Os indivíduos que apresentam imunidade celular para estes antigénios de tuberculina, por exposição prévia ao bacilo ou aos seus antigénios, desenvolvem uma reação de hipersensibilidade retardada, que se traduz por induração da pele localizada no sítio da injeção decorridas 48 a 72 horas<sup>9</sup>.

Mede-se o diâmetro transversal da induração em milímetros, preferencialmente após 72 horas, e interpreta-se o resultado de acordo com *cut-offs* que têm em consideração o tamanho da induração, o risco do indivíduo estar infetado por micobactérias e o risco de progredir para doença ativa em caso de infeção<sup>30</sup>.

Em Portugal consideram-se não reativos à tuberculina, todos os indivíduos com indurações <5 mm. Aceitam como resultados positivos ao teste tuberculínico, traduzindo um estado de infeção, as seguintes condições<sup>7</sup>:

- crianças não vacinadas com BCG ou indivíduos imunocomprometidos com indurações  $\geq 5$  mm;
- indivíduos que tiveram contacto recente com doente com tuberculose infecciosa, sem história de vacinação com BCG, com induração  $\geq 10$  mm;
- qualquer indivíduo que tenha uma induração  $\geq 15$  mm, qualquer que seja o seu estado vacinal e história de contactos com tuberculose;
- aumento de 10 mm entre dois testes tuberculínicos realizados num intervalo máximo de dois anos;
- conversão tuberculínica recente, em que se verificou passagem de um estado não reativo para reativo.

Apesar deste método ser economicamente acessível e de fácil execução, apresenta diversas limitações, nomeadamente problemas técnicos e logísticos<sup>36</sup>. O teste tuberculínico implica pelo menos duas deslocações ao serviço de saúde e quando é realizado de forma repetida num mesmo indivíduo pode levar ao efeito *boosting*, isto é, potenciação da reação à tuberculina resultante de um efeito de memória da imunidade celular<sup>41,43</sup>.

Podem surgir resultados falsos negativos por diversos motivos, entre os quais, problemas técnicos (manuseamento incorreto da solução de PPD, má execução técnica ou leitura incorreta dos resultados), défice imunitário (crianças muito jovens,

indivíduos em idade avançada, por terapêutica imunossupressora com corticosteroides sistêmicos em elevadas doses ou citostáticos, por infecção pelo VIH ou por doenças linfoproliferativas), tuberculose muito grave ou disseminada, doenças crónicas graves, história de recente infecção vírica ou vacinação com vírus vivos (há menos de um mês), desnutrição, ou realização do teste no período de janela para a manifestação de resposta imunológica à infecção por *Mt*<sup>16,40,44</sup>.

Também é possível que ocorram resultados falsos positivos em indivíduos não infetados devido à vacinação prévia com BCG ou ao contacto ambiental com MNT<sup>7</sup>. A reação cruzada com a vacina BCG é consequência da presença de alguns dos antigénios encontrados no PPD de tuberculina no bacilo desta vacina<sup>45</sup>. O impacto da vacina BCG no TST depende do número de doses, bem como da altura em que a vacina é administrada: múltiplas administrações de BCG e/ou administração numa fase mais tardia da infância ou posteriormente a esta, pode comprometer a especificidade do teste tuberculínico<sup>9</sup>.

Independentemente dos fatores anteriores, deve-se ter em consideração que os próprios indivíduos testados podem também apresentar variabilidade na reação de hipersensibilidade e no tamanho da induração<sup>45</sup>.

#### b) Testes de Doseamento de Interferão Gama

Com os avanços científicos dos últimos anos foi possível desenvolver no início do século XXI novas técnicas capazes analisar a resposta imunológica mediada por células à infecção pelo *Mt*, os testes IGRA<sup>38</sup>.

Os testes IGRA são testes sanguíneos *in vitro* que detetam a libertação de IFN- $\gamma$  pelos linfócitos T após estimulação com determinados péptidos que mimetizam as proteínas ESAT-6 (*early secreted antigenic target 6*) e CFP10 (*culture filtrate protein 10*) codificadas na região RD1 das estirpes patogénicas do complexo *Mt*<sup>7,36,39</sup>. A região RD1 está ausente nos genomas da estirpe BCG vacinal e da maioria das MNT, conferindo a estes testes uma maior especificidade comparativamente ao TST<sup>16,45</sup>.

Encontram-se disponíveis duas formas comerciais de IGRA, o *QUANTIFERON®-TB Gold* que utiliza o método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) para medir a quantidade de INF- $\gamma$  libertado em resposta à estimulação pelos antigénios codificados na região RD1 e por um antigénio adicional não codificado nessa região (TB7.7), e o *T-SPOT®.TB*, um teste baseado no método ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot*) que contabiliza o número de células T produtoras de INF- $\gamma$  em resposta ao contato com os antigénios ESAT-6 e CFP10<sup>3,9</sup>.

Os *cut-offs* que definem se um resultado é positivo, negativo ou indeterminado são estabelecidos pelo fabricante. Ambas as formas comercializadas utilizam controlos

positivos e negativos, assegurando uma distinção entre resposta negativa verdadeira e anergia (controlo positivo) e descartando a existência de reatividade não específica de base (controlo negativo)<sup>16</sup>.

Os testes IGRA estão disponíveis em Portugal desde 2007, sendo o *QUANTIFERON®-TB Gold* a forma comercial mais utilizada<sup>36</sup>.

À semelhança do que acontece com o teste tuberculínico, os testes IGRA não conseguem distinguir entre a forma latente e forma ativa de tuberculose<sup>44</sup>. Ainda assim, estes testes apresentam algumas mais valias, a destacar<sup>9,36,46</sup>:

- uma interpretação mais reprodutível pelo facto dos resultados serem qualitativos (positivo, negativo ou indeterminado), independentes do operador;
- não são afetados pela vacinação BCG ou pela existência de MNT no ambiente, com redução dos resultados falsos positivos;
- têm maior especificidade, particularmente em pessoas imunocompetentes;
- não apresentam efeito *boosting*, ou seja, a sua realização não afeta o resultado de testes posteriores;
- implica apenas uma deslocação ao serviço de saúde para colheita de amostra sanguínea.

As principais desvantagens deste método prendem-se com a necessidade de equipamento laboratorial mais sofisticado e profissionais especializados, custo mais elevado, bem como a obtenção de resultados ser dependente da competência do sistema imunitário dos indivíduos<sup>36</sup>. A utilização dos testes IGRA encontra-se condicionada em doentes imunodeprimidos com marcada diminuição do número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, pela produção nula ou insuficiente de INF- $\gamma$ .

### 6.2.3 Rastreio de ITBL

Apesar da OMS recomendar o rastreio ITBL num número considerável de grupos, na prática clínica portuguesa este é realizado com maior frequência em dois contextos que envolvem pessoas em elevado risco de desenvolver tuberculose: indivíduos que tiveram contato próximo e persistente com um caso de tuberculose infecciosa e doentes sob terapêutica imunossupressora<sup>36</sup> (Capítulo 7).

## 6.3 Tratamento

A identificação e tratamento dos casos de infeção tuberculose latente com risco acrescido de reativação, parte integrante da estratégia de controlo da tuberculose, permite reduzir de forma substancial o risco de desenvolvimento de doença ativa assim como de transmissão da doença na comunidade<sup>9</sup>.

A instituição da terapêutica para a ITBL deve ser, no entanto, realizada de forma cautelosa. A aceitação e adesão ao tratamento por parte dos indivíduos, bem como os custos e possíveis efeitos colaterais devem ser considerados<sup>37,47</sup>. Antes de iniciar o tratamento de ITBL é fundamental que se tenha excluído tuberculose ativa e que o diagnóstico de ITBL tenha sido corretamente estabelecido<sup>6</sup>.

Encontram-se disponíveis diversos regimes terapêuticos, com eficácia comparável. Na prática clínica portuguesa, está preconizado optar por um dos seguintes esquemas<sup>37,47</sup>:

- isoniazida, diariamente durante 6 ou 9 meses;
- rifampicina, diariamente por 3 a 4 meses;
- rifampicina combinada com isoniazida, diariamente por 3 a 4 meses.

A escolha deverá ser efetuada de acordo com o perfil dos indivíduos a tratar e possíveis efeitos adversos dos fármacos.

A isoniazida pode provocar diversos efeitos adversos, sendo o mais importante a toxicidade hepática. Esta tende a desenvolver-se na maioria dos casos nos primeiros três meses de tratamento, e tem maior risco de ocorrer com a idade e consumo de bebidas alcoólicas<sup>47</sup>. Outros efeitos secundários menos significativos que podem estar associados a este fármaco são o *rash*, hipersensibilidade, toxicidade neurológica, assim como interações farmacológicas<sup>48</sup>. Para reduzir os efeitos da isoniazida sobre o sistema nervoso, pode-se administrar vitamina B6. Esta encontra-se particularmente indicada em grupos vulneráveis, nomeadamente, indivíduos com história de alcoolismo, grávidas, mulheres pós-parto, lactentes, malnutridos, infetados com VIH, pessoas com neoplasia, doença hepática, insuficiência renal, diabetes ou neuropatia periférica prévia<sup>2,47</sup>.

No que diz respeito à rifampicina, esta é relativamente segura. Ainda assim, podem ocorrer interações medicamentosas quando é administrada em simultâneo com outros fármacos, nomeadamente anticoagulantes, contraceptivos orais, metadona, inibidores da protease e inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa<sup>48</sup>. O uso de rifampicina em indivíduos infetados pelo VIH sob tratamento anti-retroviral deve ser por este motivo realizado com precaução<sup>36</sup>. Podem surgir ainda outros efeitos adversos, como trombocitopenia, anemia hemolítica, lesões renais e síndrome *flu-like*, mais frequentes quando o fármaco é administrado de forma intermitente e possivelmente em doses elevadas<sup>48</sup>.

Recomenda-se que em indivíduos imunocompetentes, o tratamento da infeção latente seja realizado apenas uma vez na vida<sup>49</sup>.

Deve existir uma monitorização regular de todos os indivíduos em tratamento para a ITBL, que contemple exame clínico, estudo analítico (caso se justifique) e educação sobre sinais e sintomas de reações adversas aos fármacos<sup>37,47</sup>. Durante o acompanhamento deve ser dado ênfase à importância de completar o tratamento, uma vez que a adesão à terapêutica até ao

seu fim é fulcral para a obtenção de benefícios clínicos. A opção por regimes terapêuticos mais curtos pode ser um fator estimulante e facilitador de uma maior adesão à terapêutica<sup>37</sup>.



# Capítulo 7

## Rastreio de ITBL e Outros Casos Particulares

Apesar do rastreio de ITBL em Portugal ser realizado com maior frequência em indivíduos que tiveram contato próximo e persistente com um caso de tuberculose infecciosa e em doentes candidatos a iniciar terapêutica biológica, outros contextos poderão ter um interesse especial pelo risco que acarretam, como os indivíduos infetados pelo VIH, profissionais de saúde e indivíduos em estabelecimentos prisionais.

### 7.1 Rastreio de Contatos de Doentes com Tuberculose Infecciosa

Perante um caso de tuberculose infecciosa, isto é, tuberculose ativa do aparelho respiratório, o rastreio de contactos permite detetar precocemente outros casos de doença e de infeção na forma latente. A deteção precoce destes casos e instituição de terapêutica adequada é essencial para o controlo da tuberculose, permitindo prevenir a transmissão da infeção e o desenvolvimento de novos casos na comunidade<sup>16</sup>. Não é necessário proceder a investigação de contactos em casos de tuberculose extrapulmonar isolada, no entanto o envolvimento pulmonar deve ser excluído em todos os doentes que apresentem tuberculose extrapulmonar<sup>50</sup>.

A extensão do rastreio dependerá do grau de infecciosidade do caso índice, do período de infecciosidade, dos locais de transmissão, bem como da probabilidade que os contactos têm de vir a desenvolver doença<sup>16</sup>. É essencial conhecer as características dos indivíduos a rastrear, de forma a dar prioridade a grupos que, uma vez infetados, têm elevado risco de progredirem para doença ativa<sup>50</sup>.

Numa fase inicial, num prazo máximo de quinze dias após o caso índice ter sido diagnosticado, deve-se rastrear todos os contactos próximos deste, bem como todos os indivíduos que tiveram um contacto esporádico que apresentem algum estado de imunodepressão, nomeadamente, crianças com idade inferior a 5 anos, e indivíduos infetados pelo VIH ou a fazerem tratamento imunossupressor<sup>36,50</sup>.

Um contacto próximo é definido como aquele que habita a mesma casa ou em condições similares, ou que apresenta contacto persistente e recorrente com o doente com tuberculose infecciosa num espaço confinado durante o seu período de contagiosidade, por um tempo cumulativo de pelo menos oito horas, se o doente tiver baciloscopia positiva, ou de quarenta ou mais horas, se a baciloscopia for negativa e a cultura positiva<sup>35,36,50</sup>. O período de contagiosidade pode ser estimado pela data de início dos sintomas, particularmente a tosse. Quando o caso índice não apresenta tosse, este estima-se pela data do primeiro sintoma do

aparelho respiratório atribuível à tuberculose ou de outros achados consistentes com a doença. Assim, se o caso índice for sintomático, o período provável de contagiosidade abrange os três meses anteriores ao surgimento do primeiro sintoma ou achado consistente com a doença; se o indivíduo for assintomático, considera-se que esse período teve início um mês antes da suspeita de tuberculose<sup>35,50</sup>. É importante ter em consideração que a contagiosidade diminui de forma significativa ao fim de duas semanas de tratamento adequado para a tuberculose, desde que não haja indícios de resistência do bacilo aos fármacos utilizados<sup>16</sup>.

Inicia-se o rastreio pelo interrogatório de sintomas e a realização de radiografia torácica com o objetivo de excluir doença ativa. Se for verificada sintomatologia ou alterações radiológicas sugestivas de tuberculose ativa, procede-se ao estudo do indivíduo de acordo com os passos diagnósticos de doença por tuberculose<sup>50</sup>.

Excluída a doença ativa, prossegue-se o rastreio com a realização de TST e teste IGRA (Figuras 10, 11 e 12).

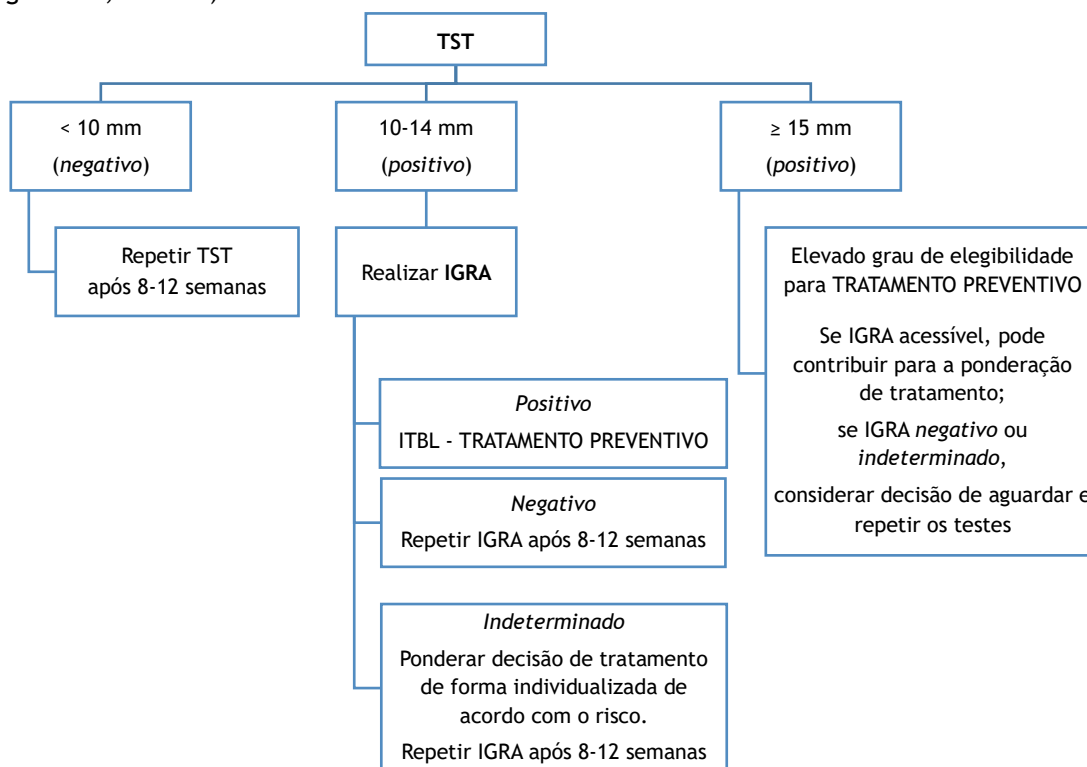


Figura 10 - Interpretação do TST e teste IGRA em crianças com idade igual ou superior a 5 anos ou adultos imunocompetentes.

Se o teste tuberculínico for positivo, deverá ser realizado o teste IGRA. O resultado do teste IGRA dita a decisão final: se for positivo, há elegibilidade para tratamento preventivo; se for negativo deve-se suspender a decisão. Se o resultado do teste IGRA for indeterminado, a decisão de tratamento deve ser ponderada de forma individualizada, de acordo com o risco, devendo repetir-se o teste IGRA depois de oito a doze semanas. Em casos de elevado risco ou

vulnerabilidade e suspeita de ITBL, o diagnóstico é confirmado por qualquer um dos testes positivos, tornando assim o caso elegível para tratamento. Testes tuberculínicos negativos num primeiro rastreio devem ser repetidos pelo menos oito semanas após o último contacto com o caso índice, permitindo que haja tempo suficiente para o desenvolvimento de uma resposta celular e conversão tuberculínica<sup>36,50</sup>.

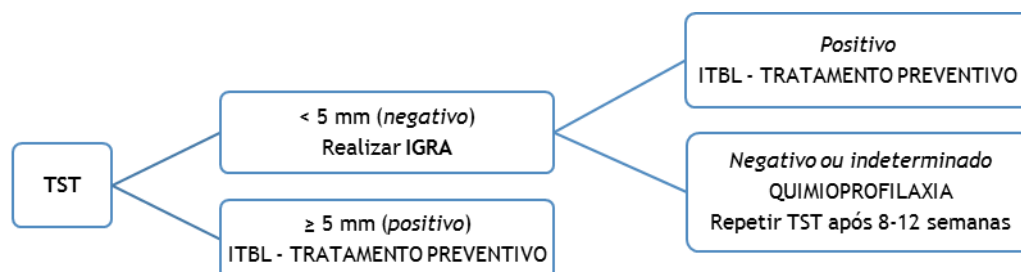


Figura 11 - Interpretação do TST e do teste IGRA em indivíduos de qualquer idade com imunodepressão.

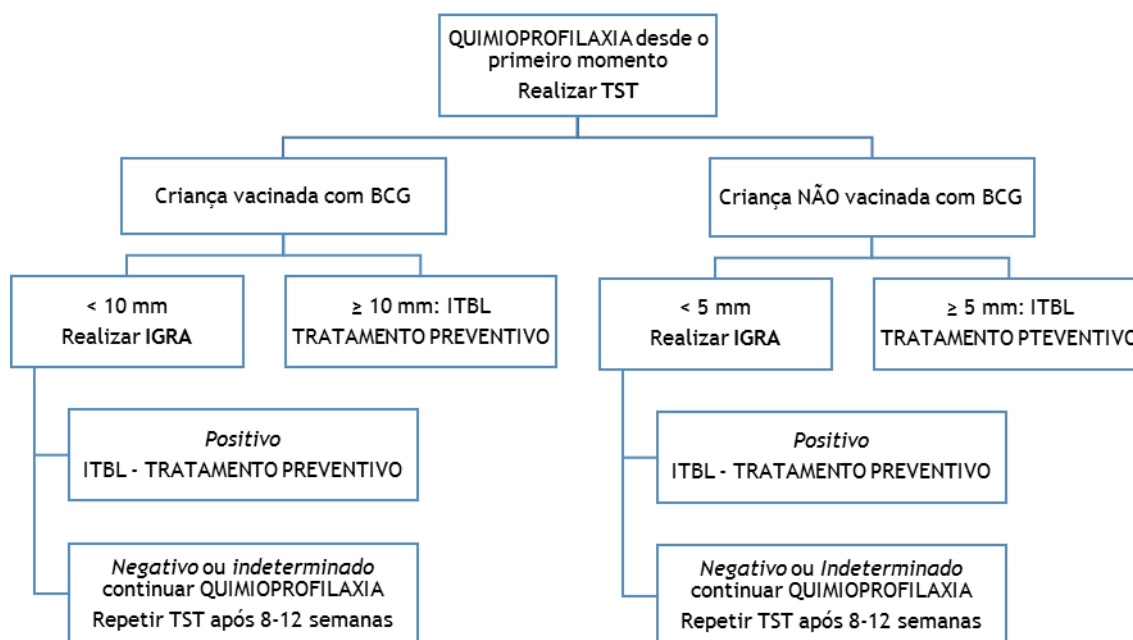


Figura 12 - Interpretação do TST e teste IGRA em crianças com menos de 5 anos de idade.

Crianças com idade inferior a 5 anos e indivíduos imunocomprometidos têm indicação para iniciar quimioprofilaxia com isoniazida (desde que o caso índice seja suscetível a esta), mesmo que o TST e o teste IGRA se revelem negativos<sup>36,50</sup>. Esta particularidade do rastreio justifica-se pela elevada vulnerabilidade que estes grupos apresentam. A quimioprofilaxia deve ser mantida até oito a doze semanas após cessar a exposição ao doente contagioso e repetição do rastreio, desde que este permaneça negativo<sup>36</sup>.

Nos casos de tuberculose extrapulmonar o rastreio pode ser interrompido após a exclusão de envolvimento pulmonar no caso índice. Relativamente à tuberculose em crianças com idade

inferior a 5 anos, só se deve suspender o rastreio depois de se cumprir o seu principal objetivo que é a descoberta do caso primário, uma vez que todos os casos de tuberculose nestas idades são tradução de infeção recente<sup>50</sup>.

Nas situações de tuberculose com localização respiratória, em que são diagnosticados casos adicionais de doença durante o rastreio ou há evidência de transmissão recente, o rastreio deve ser alargado a contactos esporádicos, nos quinze dias subsequentes. Os contactos esporádicos caracterizam-se por tempos cumulativos de contacto com o doente, durante o seu período de contagiosidade, inferiores aos dos contactos próximos. A seleção destes indivíduos deve ser feita de acordo com a probabilidade de contágio<sup>50</sup>.

## 7.2 Rastreio de Candidatos a Iniciar Tratamento com Inibidores de TNF- $\alpha$

Diversas citocinas estão envolvidas na resposta imunitária contra o bacilo da tuberculose, entre as quais o TNF- $\alpha$  que, à semelhança do que acontece em outros processos infecciosos, desempenha um papel central no estabelecimento e manutenção da resposta inflamatória durante a infeção<sup>51</sup>. O TNF- $\alpha$ , para além de ser importante na resposta imunitária contra o *Mt* e iniciação do granuloma, tem um papel crítico na manutenção da integridade deste, permitindo a contenção da infeção latente no seu interior<sup>20</sup>.

Tem-se assistido nos últimos anos a uma crescente utilização de fármacos biológicos no tratamento de doenças inflamatórias articulares, como a artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, bem como no tratamento de outras patologias que cursam com inflamação crónica, como a psoríase e a doença inflamatória intestinal. Verificou-se que o uso destes compostos, em particular os inibidores do TNF- $\alpha$ , constituem um fator de risco para a reativação de tuberculose em indivíduos com ITBL: estes indivíduos podem ter um aumento até cerca de vinte e cinco vezes do risco relativo de desenvolver tuberculose, dependendo da situação clínica e do antagonista TNF- $\alpha$  utilizado<sup>20,52</sup>. Verificou-se também que a reativação da infeção latente é responsável pela maioria dos casos de tuberculose nos indivíduos a fazerem terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . A doença tende a surgir no decorrer dos primeiros meses do tratamento imunológico, habitualmente com apresentação atípica, o que por vezes dificulta o seu diagnóstico<sup>53</sup>.

Face às possíveis consequências que podem advir do tratamento com fármacos imunossuppressores, particularmente no que respeita à tuberculose, surgiram a nível nacional, nomeadamente por parte da DGS, recomendações específicas para o rastreio sistemático da forma ativa e latente desta doença infecciosa nos indivíduos com doenças inflamatórias crónicas em vias de iniciar terapêutica imunológica com anti-TNF- $\alpha$ <sup>36</sup>. Após exclusão de doença ativa, pelo inquérito de sintomas e radiografia pulmonar, procede-se à avaliação da memória imunológica contra o *Mt*, com o TST e o teste IGRA<sup>54</sup> (Figura 13).

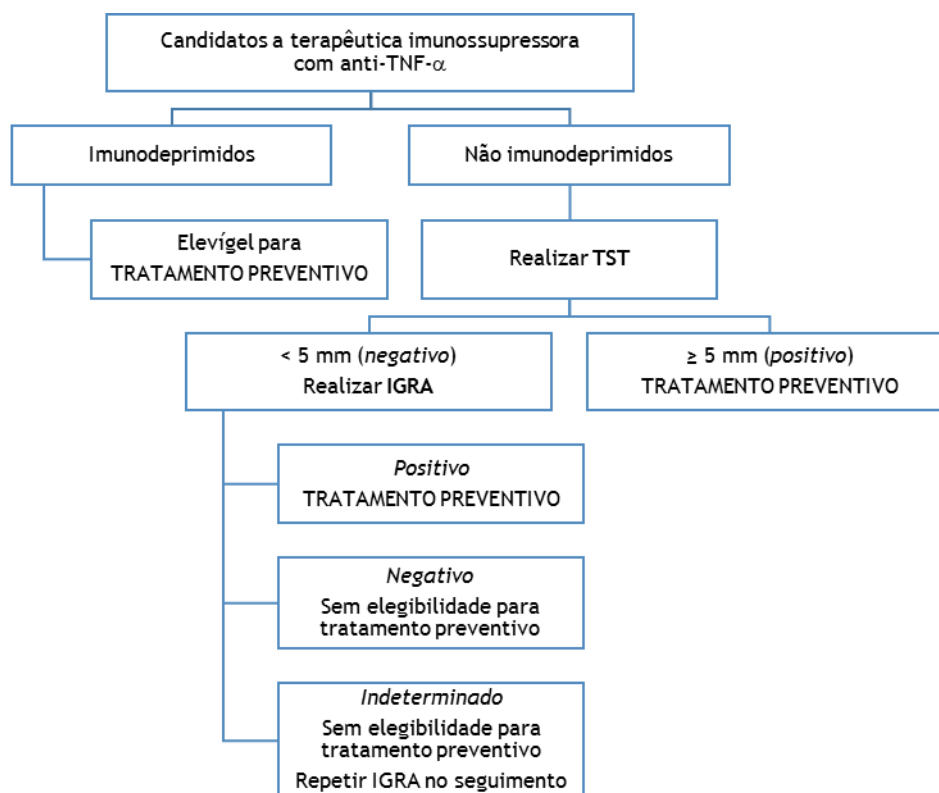


Figura 13 - Rastreio de candidatos a iniciar terapêutica imunossupressora com anti-TNF- $\alpha$

Todos os indivíduos candidatos a tratamento com anti-TNF- $\alpha$  que à partida se encontrem imunocomprometidos devem receber tratamento preventivo para a ITBL, independentemente dos resultados do teste tuberculínico, dada a sua grande vulnerabilidade<sup>36</sup>.

Indivíduos não imunodeprimidos que tenham um teste tuberculínico positivo, isto é, com uma induração de pelo menos de 5 mm, são elegíveis para tratamento preventivo da ITBL. A realização do teste IGRA nestas situações pode ser vantajosa para confirmar a infeção. Caso o TST seja negativo e o teste IGRA negativo ou indeterminado em indivíduos imunocompetentes, é razoável reforçar a vigilância clínica sistemática no decorrer do tratamento com o agente imunossupressor. Deve-se considerar a possibilidade de indicação para tratamento nos casos em que se detete sequelas de tuberculose ou nódulos de Gohn, sem história de tratamento prévio contra a tuberculose<sup>36</sup>.

O tratamento preventivo para a ITBL deve ser administrado pelo menos durante um a dois meses antes de iniciar a terapêutica com os agentes imunossupressores<sup>54</sup>.

No decorrer do tratamento com agentes anti-TNF- $\alpha$  é fundamental manter uma vigilância clínica sistemática de todos os doentes, como pesquisa de sintomas sugestivos de tuberculose, de modo a detetar casos de reativação de tuberculose o mais precocemente possível<sup>36,54</sup>. Da mesma forma, o rastreio deve ser repetido anualmente nos indivíduos que se mantêm sob

terapêutica imunológica e que tiveram resultado inicial negativo, bem como em caso de ter ocorrido exposição a casos de tuberculose infecciosa<sup>35</sup>.

### 7.3 Rastreio de Tuberculose em Indivíduos Infetados pelo VIH

Os indivíduos que se encontram concomitantemente infetados pelo *Mt* e pelo VIH são mais suscetíveis de desenvolver doença por tuberculose, fruto da imunodeficiência provocada pelo vírus<sup>46</sup>. Comparativamente à população geral não infetada pelo VIH, os indivíduos com ITBL simultaneamente seropositivos para este vírus têm cerca de cinquenta vezes maior probabilidade de evoluir para tuberculose ativa<sup>55</sup>. A evolução clínica da co-infecção é heterogénea, variando de acordo com o momento de aparecimento e natureza da doença por tuberculose, contagens de linfócitos T CD4+, acesso ao tratamento para a tuberculose e adesão à terapia anti-retroviral (TAR)<sup>46</sup>.

Apesar dos esforços reunidos nos últimos anos no diagnóstico e tratamento destas infeções, a tuberculose é atualmente a doença de apresentação e a causa de morte mais comum nos indivíduos infetados pelo VIH, incluindo aqueles sob TAR<sup>55</sup>.

Entre as causas para a elevada mortalidade que se observa nos indivíduos simultaneamente infetados pelo bacilo da tuberculose e o VIH, estão o não diagnóstico de tuberculose entre os indivíduos seropositivos para o VIH, o não diagnóstico da infeção por VIH nos indivíduos com tuberculose e consequente falha na oferta de cuidados e tratamentos necessários para travar a sua progressão, e a intervenção numa fase tardia quando as duas infeções são diagnosticadas<sup>56</sup>.

Atualmente a nível nacional está indicado realizar rastreio de tuberculose em todos os indivíduos infetados pelo VIH, da mesma forma que se deve oferecer o rastreio da infeção por VIH em todos os indivíduos diagnosticados com tuberculose<sup>57,58</sup>.

O rastreio de tuberculose latente nos indivíduos seropositivos para o VIH é efetuado tão precocemente quanto possível após o diagnóstico de infeção pelo VIH, mediante exclusão de doença ativa e realização do TST e teste IGRA. Se o primeiro rastreio for realizado com contagens de linfócitos T CD4+ inferior a 200/mm<sup>3</sup>, deve-se repetir o rastreio logo que as contagens sejam superiores a 200/mm<sup>3</sup> (idealmente superiores a 400/mm<sup>3</sup>)<sup>57</sup>.

Quando o resultado inicial é negativo, o rastreio deverá ser repetido de forma anual, ou antes caso ocorra contacto com tuberculose infecciosa. É importante que durante o seguimento destes indivíduos sejam inquiridos sintomas sugestivos de tuberculose bem como história de exposição a doentes com tuberculose<sup>57</sup>.

Após a exclusão de doença ativa, está recomendado iniciar tratamento preventivo para a ITBL mediante induração superior a 5 mm no TST ou teste IGRA positivo, presença de sequelas de tuberculose na radiografia pulmonar sem história de tratamento apropriado, existência de

história prévia de tuberculose sem tratamento completo, ou história de contacto recente com tuberculose<sup>57</sup>.

A redução da probabilidade de progressão de ITBL para doença ativa é conseguida pela TAR, que é responsável pela melhoria da resposta imunológica do indivíduo infetado pelo VIH, bem como pelo tratamento preventivo de ITBL com isoniazida<sup>56,57</sup>.

Os indivíduos infetados pelo VIH, aparentemente sem tuberculose ativa, que tenham critérios para iniciar TAR e critérios para iniciar tratamento preventivo para a tuberculose latente, devem iniciar a TAR em primeiro lugar, devendo o outro tratamento ser adiado por três meses após o início da terapêutica contra o VIH. Estas recomendações baseiam-se no facto da exclusão de tuberculose ativa nestes doentes nem sempre ser fácil quando a imunossupressão é avançada e no facto da TAR dar a possibilidade de formas subclínicas de tuberculose se tornarem clinicamente evidentes, devido à melhoria da resposta imunológica que esta proporciona três meses após o seu início, conhecida pela síndrome da reconstituição imunológica<sup>57</sup>.

## 7.4 Vigilância da Tuberculose os Profissionais de Saúde

Os profissionais de saúde são um grupo com risco acrescido de infeção pelo bacilo da tuberculose. Isto deve-se à exposição significativa que podem apresentar relativamente a pacientes com doença ativa em condições promotoras de transmissão, como por exemplo o trabalho em locais sem ventilação apropriada e a realização de procedimentos que envolvem aerossóis contaminados. Apesar de a nível nacional não existirem registos oficiais sobre a incidência e prevalência da tuberculose em profissionais de saúde, um estudo conduzido entre o ano de 2005 e 2010 revelou uma incidência estimada de tuberculose neste grupo três a sete vezes superior à população em geral<sup>59</sup>. Os casos de tuberculose ativa entre profissionais de saúde devem ser considerados doenças profissionais, com provável origem no local de trabalho<sup>49</sup>.

A prevalência local de tuberculose bem como a efetividade dos programas de controlo da infeção nas instituições de saúde, determinam o risco da transmissão nosocomial do *Mt*<sup>15,49</sup>. A falha ou atraso no diagnóstico, isolamento e tratamento dos indivíduos com tuberculose ativa é decisiva no desenvolvimento de surtos nosocomiais e de infeção nos profissionais de saúde<sup>49</sup>.

Para tentar travar as infeções nosocomiais por *Mt*, a DGS criou diretrizes no sentido de todos os serviços de saúde em Portugal adotarem mecanismos de deteção precoce de casos de tuberculose ativa e tuberculose latente entre os profissionais de saúde.

O rastreio da tuberculose nos profissionais de saúde pressupõe uma avaliação do risco de infeção, que por sua vez depende do local de trabalho, das tarefas executadas e dos meios de

proteção utilizados. As atividades são consideradas de elevado risco quando compreendem procedimentos de indução da tosse, realização de autópsias e trabalho em laboratórios de microbiologia sem proteção adequada; de médio risco se implicarem contacto direto com doentes com tuberculose ativa sem proteção apropriada; e de baixo risco se envolverem o mínimo ou nenhum contacto com os doentes<sup>49</sup>.

Independentemente da classificação do risco das instituições de saúde, todos os profissionais de saúde devem ser avaliados quanto à infeção pelo *Mt*, à admissão nas mesmas. Após exclusão de doença ativa procede-se ao rastreio de ITBL com o TST e teste IGRA, e tratamento preventivo dos casos de infeção ou quimioprofilaxia, de acordo com as indicações existentes para a população em geral. Indivíduos que apresentem história de teste tuberculínico positivo, devem ser avaliados unicamente com o teste IGRA<sup>49</sup>.

A reavaliação depende do risco de infeção das instituições, não sendo necessária nas de baixo risco. Profissionais de saúde que trabalhem em locais de médio risco devem ser reavaliados todos anos ou, pelo menos, de dois em dois anos. Nos locais de alto risco, em que há evidência de transmissão de doença, deve-se intervir de imediato, com identificação das causas e aplicação de medidas específicas de controlo da infeção, até à resolução do problema e reclassificação do local como de médio risco<sup>49</sup>.

Sempre que haja exposição significativa de profissionais de saúde a um doente com tuberculose infecciosa sem que tenham sido tomadas medidas de controlo de infeção adequadas, o rastreio deve ser realizado de acordo com as normas em vigor para o rastreio de contactos. A exposição significativa compreende a realização de procedimentos técnicos de risco acrescido como laringoscopia, broncoscopia, aspiração de secreções, entubação, nebulizações, autópsia, bem como contactos próximos com doentes infecciosos. Se no momento do rastreio de contactos o TST ou teste IGRA forem negativos, deve-se fazer uma nova avaliação oito a dez semanas após a exposição<sup>49</sup>.

Apesar das recomendações por parte da DGS para execução do rastreio de tuberculose entre os profissionais de saúde, é de notar a baixa adesão deste grupo ao rastreio a nível nacional. Um estudo sugeriu que entre as razões para a fraca adesão ao rastreio, encontrava-se a crença por parte dos profissionais de saúde que o tratamento de ITBL não é uma mais valia na eliminação da tuberculose, sendo os efeitos adversos do tratamento a causa mais importante para o não cumprimento da terapêutica<sup>60</sup>.

## **7.5 Deteção e Prevenção de Tuberculose nos Estabelecimentos Prisionais**

A tuberculose continua a ser uma das doenças infecciosas com maior peso ao nível dos estabelecimentos prisionais. Estas instituições representam reservatórios facilitadores da transmissão do bacilo da tuberculose, tanto no seu interior, como para a comunidade. A

transmissão pode ocorrer entre os reclusos, funcionários dos estabelecimentos prisionais, visitantes, e através de ex-reclusos recentemente em liberdade. O controlo da tuberculose nos estabelecimentos prisionais é limitado por diversos fatores, entre os quais, a sobrelotação destes estabelecimentos, a deteção tardia de casos de doença, o fraco rastreio de casos de contacto com doença, tratamento inadequado de casos infecciosos, fraca implementação de medidas de controlo da tuberculose, bem como acesso algo limitado a cuidados de saúde de qualidade e de forma atempada<sup>61</sup>. Por todas estas questões, a tuberculose nos estabelecimentos prisionais apresenta-se hoje em dia como um problema acrescido de saúde pública, com uma elevada taxa de incidência relativa a nível nacional<sup>5</sup>.

Em Portugal, face à necessidade de controlar a tuberculose nos meios prisionais, tem-se implementado medidas de rastreio da infeção e intensificado medidas que permitem uma deteção mais precoce dos casos de doença por tuberculose.

Atualmente o rastreio de tuberculose é obrigatório, sendo efetuado à admissão no estabelecimento prisional, com carácter periódico e sempre que haja exposição a caso contagioso. Ao ingresso no estabelecimento prisional deve-se fazer uma avaliação clínica com pesquisa de sinais ou sintomas sugestivos de doença e radiografia pulmonar<sup>62</sup>.

A mesma abordagem é efetuada nos rastreios periódicos, com a aplicação semestral dos inquéritos de sintomas e realização de radiografia pulmonar anual, em todos os reclusos e funcionários do estabelecimento prisional. Caso haja indícios de doença no inquérito ou na radiografia pulmonar, faz-se recolha de duas amostras de expetoração e o indivíduo é enviado para consulta médica para dar continuidade à investigação diagnóstica<sup>62</sup>.

Sempre que é diagnosticado um caso de tuberculose infecciosa ao nível dos estabelecimentos prisionais um caso de tuberculose ativa do aparelho respiratório, deve-se proceder ao rastreio de contactos de acordo com as diretrizes para o rastreio de contactos na população em geral. Perante a suspeita de doença, o recluso deve ser mantido preferencialmente em isolamento durante o decorrer do estudo diagnóstico, até que o resultado da microscopia direta seja conhecido. Se o resultado for positivo, o doente é encaminhado para um serviço ou sector com isolamento respiratório, do qual só deve ter alta após duas baciloscopias negativas em amostras colhidas em momentos diferentes<sup>62</sup>.

Apesar da incidência de tuberculose permanecer elevada nos estabelecimentos prisionais, têm sido reunidos esforços no sentido de reduzir o risco de transmissão da infeção. Neste sentido tem-se apostado no reforço de medidas de controlo de infeção, como o isolamento e tratamento dos casos contagiosos, boas condições de ventilação dos espaços, bem como disponibilização de meios de proteção individual, sempre que se justifiquem<sup>62</sup>.



## Capítulo 8

### Considerações Finais

A tuberculose é uma doença infecciosa que pode ser prevenida e curada mediante diagnóstico atempado e tratamento adequado. Ainda assim, apesar dos esforços para controlar a tuberculose, esta continua a ser um problema de saúde pública atual, com grande impacto a nível global.

Estima-se que um terço da população mundial se encontre infetada pelo *Mt*, o que representa um reservatório significativo de tuberculose, com risco de progredir para doença ativa e se transformar no futuro numa nova fonte de contágio.

Para além do diagnóstico precoce e tratamento apropriado de tuberculose ativa, a estratégia de combate da tuberculose em países com uma incidência baixa a intermédia passa também pela identificação e tratamento preventivo eficaz dos indivíduos infetados pelo *Mt*, particularmente os indivíduos em risco de desenvolverem doença ativa. Desta forma, para tentar eliminar a tuberculose nesses países, grupo onde Portugal se encontra inserido, é crucial diminuir, para além da incidência, a prevalência da tuberculose.

Até ao início do século XXI, o teste tuberculínico era o único teste disponível para o diagnóstico de ITBL. Apesar de ser um método economicamente acessível e de fácil execução, o TST apresenta diversas limitações, das quais se destaca a possibilidade de ocorrerem resultados falsos positivos em indivíduos não infetados pelo bacilo da tuberculose devido à vacinação prévia com BCG, situação relativamente comum na população portuguesa. Mais recentemente foram desenvolvidas novas técnicas capazes de analisar a resposta celular à infeção pelo *Mt*, em questão, os testes IGRA. Estes testes também tiram partido da memória imunológica que o organismo desenvolve contra o bacilo da tuberculose, apresentando vantagens consideráveis relativamente ao teste tuberculínico, a destacar uma maior especificidade.

Em Portugal o diagnóstico de ITBL e definição de quais os casos elegíveis para tratamento preventivo assenta na utilização do TST e do teste IGRA, tirando proveito das características operativas dos mesmos.

O rastreio de ITBL é realizado com o objetivo de identificar os indivíduos infetados pelo bacilo da tuberculose com risco aumentado para progredirem para doença ativa e que podem obter o maior benefício do tratamento preventivo da infeção latente. Apesar da OMS recomendar que este seja efetuado num vasto conjunto de pessoas e considerado noutros grupos, na prática clínica portuguesa o rastreio é realizado mais frequentemente em indivíduos que

tiveram contacto com casos de tuberculose contagiosa e doentes candidatos ou sob a terapêutica imunossupressora, particularmente com inibidores do TNF- $\alpha$ . Estes fármacos têm vindo a ser utilizados de forma crescente em diversas doenças inflamatórias crónicas, com ganhos substanciais no combate dessas patologias, no entanto estão associados a um elevado risco de tuberculose devido a reativação de ITBL ou infeção no decorrer da terapêutica imunossupressora. O risco aumentado de desenvolver tuberculose ativa advém da ação antagonista destes fármacos sobre o TNF- $\alpha$ , uma das citocinas mais importantes na contenção da infeção pelo *Mt*. A deteção de ITBL em candidatos a iniciar terapêutica imunossupressora bem como o tratamento preventivo adequado dos casos positivos antes de começar a imunossupressão, é fundamental para prevenir o desenvolvimento de tuberculose ativa nestes indivíduos suscetíveis.

Adicionalmente existem hoje em dia orientações nacionais quanto ao rastreio de ITBL noutras situações particulares, designadamente entre os indivíduos infetados pelo VIH, os profissionais de saúde e nos estabelecimentos prisionais.

No rastreio da ITBL, algumas características dos indivíduos são levadas em consideração para estabelecer *cut-offs* para o TST e necessidade de realizar o teste IGRA, entre as quais a idade e competência do sistema imunitário dos indivíduos, bem como o seu estado vacinal com BCG. O uso do teste IGRA é recomendado como teste complementar ao TST, permitindo aumentar a sensibilidade e especificidade, sendo uma mais valia na deteção de infeção tuberculose latente em populações vacinadas com BCG, em elevado risco de exposição ao agente ou que apresentam depressão do sistema imunitário.

Em suma, apesar dos esforços no combate da tuberculose, esta mantém-se uma doença atual com grandes repercussões a nível global. O progresso do conhecimento científico e o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas tem sido uma mais valia na luta contra a tuberculose, no entanto ainda existe um longo caminho a percorrer até à erradicação desta doença infecciosa.

## Referências Bibliográficas

1. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015. Part 8 Infectious disease, Section 8 Mycobacterial disease, Chapter 202, Tuberculosis; p.1102-22.
2. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc.* 2011 April;86(4):348-61.
3. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug;188(4):422-31.
4. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. 2015.
5. Diniz A, Duarte R, Bettencourt J, de Melo T, Gomes M, Oliveira O. Portugal - infecção por VIH, SIDA e tuberculose em números - 2015. Direção-Geral da Saúde. 2015.
6. Parekh MJ, Schluger NW. Treatment of latent tuberculosis infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(6):351-56.
7. Duarte R. Teste tuberculínico. Como otimizar? *Rev Port Pneumol.* 2009;XV(2):295-304.
8. Baumann R, Kaempfer S, Chegou NN, Oehlmann W, Spallek R, Loxton AG, van Helden PD, Black GF, Singh M, Walzl G. A subgroup of latently Mycobacterium tuberculosis infected individuals is characterized by consistently elevated IgA responses to several mycobacterial antigens. *Mediators of Inflamm.* 2015.
9. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
10. United Nations. Millennium development goals and beyond 2015, Goal 6: Combat HIV/AIDS, malaria and other diseases [Internet]. [consultado a 4 de janeiro de 2016]. Disponível em: <http://www.un.org/millenniumgoals/aids.shtml>.
11. United Nations. Sustainable development goals, Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages [Internet]. 2016 [consultado a 18 de janeiro 2016]. Disponível em: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>.

12. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. 2015.
13. Rieder HL. Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose [Carvalho JM, trad]. Direcção-Geral da Saúde 2001;168.
14. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh CR, Salfinger M, Simone PM. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376-95.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings 2005. *MMWR* 2005;54(No. RR-17).
16. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger J-P, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010;36(4):925-49.
17. Turner RD, Bothamley GH. Cough and the transmission of tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*. 2014 Nov.
18. van Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):294-309.
19. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*. Elsevier Ltd; 2015;95(5):527-31.
20. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Scholvinck EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. Series “update on tuberculosis” edited by Lange C, Raviglione M, Yew WW and Migliori GB number 2 in this series: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-206.
21. Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Cellular and humoral immune responses during tuberculosis infection: useful knowledge in the era of biological agents. *J Rheumatol*. 2014;41(SUPPL. 91):17-23.
22. Shaler CR, Horvath CN, Jeyanathan M, Xing Z. Within the enemy’s camp: contribution of the granuloma to the dissemination, persistence and transmission of Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol*. 2013;4(FRB):1-8.
23. Delogu G, Goletti D. The spectrum of tuberculosis infection: new perspectives in the era of biologics. *J Rheumatol*. 2014;41(SUPPL. 91):11-6.

24. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz-Manzano J. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255-74.
25. Ryu YJ. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances and diagnostic algorithms. *Tuberc Respir Dis* 2015;78:64-71
26. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. 2010;15(2):220-40.
27. World Health Organization. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy: policy statement. 2011.
28. World Health Organization. Implementing tuberculosis diagnostics, policy framework. 2015.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis, 2009. *MMWR* 2009;58(01);7-10
30. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis: testing & diagnosis [Internet]. 2016 [consultado a 12 de janeiro 2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/topic/testing/default.htm>
31. Centers for Disease Control and Prevention. TB Elimination, Diagnosis of tuberculosis disease, When should you suspect tuberculosis? [Internet]. Outubro 2011. [consultado a 12 de janeiro de 2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/diagnosis.pdf>
32. Organização Mundial de Saúde. Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais [Fernandes D, trad] 2004. *Direção-Geral da Saúde* 2006;108.
33. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M, Raymundo E, Villar M, Correia A. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol* 2010; XVI(4):559-72.
34. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J*. 2011;37(2):441-62.
35. Antunes A, Carvalho AC, Gonçalves AF, Ferreira B, Ribeiro C, dos Santos CL, Pires FS, Viveiros F, Carvalho I, Costa J, Reis M, van Zeller M, Dias M, Monteiro R, Reis R, Ferraz R, Campainha S, Boavida S, Areias V. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. *Direção-Geral da Saúde, Programa Nacional para a Tuberculose*.

36. Direcção-Geral da Saúde. Circular Informativa N.º 04/PNT de 11/02/2010. Tuberculose latente: projecto de expansão dos testes IGRA. 2010.
37. World Health Organization. WHO | Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015;38.
38. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - revisiting and revising concepts. *Tuberculosis* 95 (2015):373-84.
39. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M, Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):88-99.
40. Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(12):1352-64.
41. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM. Tratamento da tuberculose latente: revisão das normas, 2006. *Rev Port Pneumol* 2007;13(3):397-418.
42. Janssens J-P, Roux-Lombard P, Perneger T, Metzger M, Vivien R, Rochat T. Quantitative scoring of an interferon- $\gamma$  assay for differentiating active from latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30(4):722-7.
43. Rodrigues J, Betencourt C, João I, Sarioglou K, Reis L, Cristóvão P, Graça S, Jordão L. Aplicação dos testes IGRA na deteção de tuberculose latente: o geral e o particular. Observações - *Boletim Epidemiológico, Instituto Nacional Ricardo Jorge*. 2013;8-10.
44. Carvalho A, Carvalho I, Marques L, Pereira L, Brito MJ, Duarte R. Consenso sobre a abordagem da criança exposta a doente com tuberculose. *Acta Pediatr Port* 2014; 45:242-51.
45. Starke JR. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1763-73.
46. Lee SS, Meintjes G, Kamarulzaman A, Leung CC. Management of tuberculosis and latent tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-infected persons. *Respirology*. 2013;18(6):912-22.
47. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações actuais. *Rev Port Pneumol* 2010; XVI(5):809-14.

48. Vernon A. Treatment of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):67-86.
49. Direção-Geral da Saúde. Orientação N.º 010/2014 de 25/06/2014, Vigilância da tuberculose nos profissionais de saúde. 2014.
50. Correia AM, Valente P, Duarte R. Planeamento do rastreio de contactos de doentes com tuberculose. Programa Nacional para a Tuberculose, Direção-Geral da Saúde. Nov 2013.
51. Xie X, Li F, Chen J-W, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- $\alpha$  biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect.* Elsevier Taiwan LLC; 2013;47(4):1-7.
52. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, Zamparelli AS, Matucci A, Prignano F, Conversano M, Goletti D. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* Elsevier B.V.; 2015;14(6):503-9.
53. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, Faustino A, Raymundo E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. *Rev Port Pneumol.* 2006;XII:603-13.
54. Duarte R, Campinha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, Canhão H, Fonseca JE. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port* 2012; 37(3):253-59.
55. Duarte R, Marques R, Madureira N, Malhado JA, Diniz A, Oliveira J, Vera J, Caldeira L, Villar M, Doroana M, Carvalho A, Vasconcelos C. Tuberculose no doente infectado por VIH. *Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA.* Jun 2011.
56. Harries AD, Lawn SD, Getahun H, Zachariah R, Havlir DV. HIV and tuberculosis - science and implementation to turn the tide and reduce deaths. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(2):1-11.
57. Carvalho C, Ferraz R, Duarte R. Metodologia de rastreio de tuberculose em doentes com infeção pelo VIH. *Direção-Geral da Saúde - Programa Nacional para a Tuberculose.*
58. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa N.º 19/DSCS/PNT de 17/10/2007, Rastreio de infeção VIH nos doentes com tuberculose. 2007.

59. da Costa JCT, Silva R, Ferreira J, Nienhaus A. Tuberculose ativa entre profissionais de saúde em Portugal. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):636-45.
60. Meireles JM, Gaio R, Duarte R. Factors influencing tuberculosis screening in healthcare workers in Portugal. *Eur Respir J*. 2015;45(3):834-8.
61. Dara M, Acosta CD, Melchers NVSV, Al-Darraji HAA, Chorgoliani D, Reyes H, Centis R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Chadha SS, Migliori GB. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis*. 2015;32:111-7.
62. Direção-Geral da Saúde, Direção-Geral de Reinserção e Serviços Prisionais. Detecção e prevenção da tuberculose nos estabelecimentos prisionais. 2014.