



Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Denise Rossato Silva¹, Marcelo Fouad Rabahi², Clemax Couto Sant'Anna³, José Laerte Rodrigues da Silva-Junior^{4,5}, Domenico Capone⁶, Sidney Bombarda⁷, Silvana Spíndola de Miranda⁸, Jorge Luiz da Rocha⁹, Margareth Maria Pretti Dalcolmo⁹, Mônica Flores Rick¹⁰, Ana Paula Santos^{11,12}, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{1,13}, Tatiana Senna Galvão¹⁴, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello¹²

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – UNIRV – Aparecida de Goiânia (GO) Brasil.
5. Curso de Medicina, Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA – Anápolis (GO) Brasil.
6. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
7. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Controle da Tuberculose, São Paulo (SP) Brasil.
8. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
9. Centro de Referência Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Universidade Iguazu, Nova Iguaçu (RJ) Brasil.
11. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
12. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
13. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
14. Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 10 fevereiro 2021.

Aprovado: 11 março 2021.

RESUMO

O diagnóstico precoce e adequado da tuberculose é um dos pilares mais importantes no controle da doença. A proposta deste consenso brasileiro é apresentar aos profissionais da área de saúde um documento com as evidências mais atuais e úteis para o diagnóstico da tuberculose. Para tanto, a Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reuniu 14 membros da Sociedade com reconhecida experiência em tuberculose no Brasil. Foi realizada uma revisão não sistemática dos seguintes tópicos: diagnóstico clínico, diagnóstico bacteriológico, diagnóstico radiológico, diagnóstico histopatológico, diagnóstico da tuberculose na criança e diagnóstico da tuberculose latente.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Mycobacterium tuberculosis; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos/diagnóstico; Tuberculose latente/diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A “Estratégia pelo Fim da Tuberculose”, aprovada em 2014 na Assembleia Mundial da OMS,⁽¹⁾ definiu metas para a prevenção, atenção e controle da tuberculose após 2015. Essas metas, para serem cumpridas até 2035, são reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100.000 habitantes e reduzir o número de óbitos por tuberculose em 95%. No Brasil, apesar de uma tendência de queda no coeficiente de incidência de tuberculose entre 2010 e 2016, houve um aumento na incidência em 2017 e 2018, sendo que, em 2019,⁽²⁾ o coeficiente de incidência foi de 35,0 casos/100.000 habitantes. O coeficiente de mortalidade foi de 2,2 óbitos/100.000 habitantes em 2019 e tem se mantido estável, variando de 2,2 a 2,3 óbitos/100.000 habitantes, desde 2010.⁽²⁾

O diagnóstico precoce e adequado da tuberculose é um dos pilares mais importantes no controle da doença.⁽³⁾ A proposta do presente Consenso brasileiro é apresentar aos profissionais da área de saúde um documento com as evidências mais atuais e úteis para o diagnóstico da tuberculose.

METODOLOGIA

A Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) reuniu 14 membros com reconhecida experiência em tuberculose no Brasil para a realização do presente Consenso brasileiro sobre o diagnóstico da tuberculose. Foi realizada uma revisão não sistemática dos seguintes tópicos: diagnóstico clínico, diagnóstico bacteriológico, diagnóstico radiológico, diagnóstico histopatológico, diagnóstico da tuberculose na criança e diagnóstico da tuberculose latente.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A tuberculose se manifesta por uma síndrome infecciosa, normalmente de curso crônico, e a maioria dos pacientes apresenta febre, adinamia, anorexia, emagrecimento

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 9647-0343. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

e sudorese noturna, além dos sintomas específicos do local acometido.⁽⁴⁻⁶⁾ Em torno de 85% e 15% dos pacientes têm a forma pulmonar e extrapulmonar, respectivamente.⁽⁷⁾

Tuberculose pulmonar

A tosse é um dos principais sintomas do paciente com tuberculose pulmonar, e o tempo da tosse deve ser considerado dependendo da população. Assim, deve-se investigar tuberculose, com qualquer tempo de tosse, em pessoas em contato com pacientes com tuberculose, pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), população privada de liberdade, população em situação de rua, indivíduos que vivem em albergues ou instituições de longa permanência, indígenas, profissionais de saúde, imigrantes e refugiados (quando houver maior vulnerabilidade). No caso de tosse por duas semanas ou mais, deve-se investigar tuberculose na população geral que procura atendimento em qualquer serviço de saúde e em pacientes com diabetes mellitus. No caso de tosse por três semanas ou mais, profissionais de saúde devem fazer a busca ativa na população geral.⁽⁴⁾ A tosse pode ser inicialmente seca e posteriormente apresentar-se com expectoração, hemoptóicos (raias de sangue) ou mesmo hemoptise, dor torácica e dispneia com a evolução da doença.⁽⁴⁻⁶⁾

Tuberculose extrapulmonar

Na tuberculose extrapulmonar, o diagnóstico é frequentemente presuntivo por se tratar de uma forma paucibacilar. A coleta de amostra clínica depende do local suspeito da doença e requer procedimentos invasivos. Assim, o diagnóstico clínico não é suficiente e requer exames complementares para investigar e elucidar o diagnóstico. Devem-se realizar exames bacteriológicos, moleculares e histopatológicos das amostras clínicas coletadas, além de exames de imagem.⁽⁶⁾

A tuberculose pleural é a forma mais comum de tuberculose extrapulmonar, exceto em PVHIV. Os pacientes podem apresentar tosse seca, dor torácica ventilatório-dependente (dor pleurítica) e dispneia dependendo do volume de líquido pleural.^(4,6,8)

A tuberculose ganglionar é mais frequente em crianças e mulheres e é a forma extrapulmonar mais comum em PVHIV. As cadeias ganglionares mais afetadas são a cervical, unilateral ou bilateralmente (e geralmente assimétrica), supraclavicular e mediastinal. O linfonodo tem consistência endurecida, evolui com aumento do volume, pode coalescer, aderir aos planos profundos e fistulizar, com eliminação de secreção (escrofuloderma).^(5,6)

A tuberculose meningoencefálica é uma forma grave da tuberculose e de difícil diagnóstico. Na forma subaguda, pode apresentar cefaleia holocraniana, irritabilidade, alteração do comportamento, sonolência, fotofobia, vômitos, parestesia e rigidez de nuca. Também pode apresentar paralisia de pares cranianos (II, III, IV, VI e VII). Na forma crônica, a cefaleia pode permanecer por semanas. A forma localizada, o tuberculoma, apresenta sintomas de hipertensão intracraniana, redução da consciência e coma.^(4,9)

Na tuberculose osteoarticular, o local mais acometido é a coluna vertebral, seguido da região coxofemoral, joelhos e tornozelos. As manifestações mais comuns são espondilite, artrite e osteomielite. A espondilite tuberculosa acomete o disco intervertebral; o envolvimento anterior é principalmente devido à disseminação sob os ligamentos e periósteo e pode levar ao envolvimento múltiplo dos corpos vertebrais, de forma contínua ou intercalada. Com a progressão da doença vertebral, pode haver destruição e colapso dos corpos vertebrais levando à cifoescoliose, muitas vezes deformantes (mal de Pott). Dor, tumoração, alterações neurológicas e alteração da marcha podem ocorrer e, se descoberta tardiamente, pode levar a déficits neurológicos irreversíveis.⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

Baciloscopia

A baciloscopia do escarro é importante para o diagnóstico de tuberculose porque detecta os pacientes bacilíferos, que alimentam a cadeia de transmissão da doença. A pesquisa de BAAR é um método rápido e de baixo custo.⁽¹¹⁾ Porém, apesar de a sensibilidade da baciloscopia direta em escarro espontâneo chegar a 80% na presença de lesões cavitadas e extensas, em média, essa apresenta sensibilidade de 40-60% e é positiva em apenas 20% dos pacientes com lesão mínima.⁽¹¹⁾ Além disso, a baciloscopia apresenta menor sensibilidade em pacientes com a coinfeção por HIV (de 20-60%).⁽¹²⁾

Duas a três amostras de escarro devem ser enviadas para baciloscopia, com pelo menos uma coleta no início da manhã para a otimização dos resultados da baciloscopia.⁽¹³⁾ O volume de escarro deve ser maior que 3 mL, sendo o volume ideal de 5-10 mL.⁽¹⁴⁾

A microscopia de fluorescência pode incrementar a capacidade de detecção do bacilo em 10%, quando comparada à microscopia com luz convencional. Um aumento de 10-20% na sensibilidade da baciloscopia também pode ser obtido após centrifugação e/ou sedimentação do escarro.⁽¹³⁾

A indução de escarro com solução salina hipertônica é uma técnica útil em indivíduos que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou são incapazes de produzir escarro, porque aumenta o rendimento da baciloscopia e da cultura.⁽¹³⁾ Tem um rendimento diagnóstico semelhante ao da broncoscopia com LBA e é mais custo-efetiva. Caso não se consiga o diagnóstico com a coleta de escarro espontâneo ou induzido e persista a suspeita de tuberculose pulmonar, pode-se proceder com broncoscopia e coleta de LBA para baciloscopia e cultura. A broncoscopia também tem papel no diagnóstico da tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, nos casos de hemoptise por tuberculose e para afastar diagnósticos alternativos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Nos casos suspeitos de tuberculose extrapulmonar, a baciloscopia do material obtido também é indicada, apesar de a sensibilidade ser menor. Nos casos de

tuberculose ganglionar, o diagnóstico é realizado através de aspirado por punção por agulha ou ressecção ganglionar. Na tuberculose pleural, o líquido pleural apresenta-se como um exsudato, com predomínio de linfócitos, mas com baixo rendimento para a pesquisa de BAAR (< 5%). Já no empiema tuberculoso, o rendimento da baciloscopia é alto. Níveis elevados de adenosina desaminase (> 40 U/L) no líquido pleural são considerados como fortemente sugestivos do diagnóstico de tuberculose pleural.⁽⁴⁾

Cultura

A cultura para micobactérias de material respiratório apresenta sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 98%. Nos casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, a cultura aumenta a detecção da doença em 20-40%.⁽¹¹⁾ Os métodos para cultura que utilizam a sementeira em meios sólidos, como o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh, são os mais comumente utilizados por apresentarem a vantagem de ter menor custo e um baixo índice de contaminação.⁽⁴⁾ Contudo, os meios sólidos demandam de duas até oito semanas para a detecção do crescimento micobacteriano. Por isso, se for acessível, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos, como o *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), para maior rapidez no resultado (10-42 dias).⁽⁴⁾ A partir do crescimento de micobactérias, é necessária a complementação com teste de identificação e teste de sensibilidade a antimicrobianos.⁽¹⁸⁾

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de técnicas moleculares e consiste em distinguir as micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* das micobactérias não tuberculosas (MNT).⁽⁴⁾ Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade a antimicrobianos são o método das proporções, que utiliza meio sólido e tem seu resultado em até 42 dias de incubação, e o método automatizado, que utiliza meio líquido, com resultados disponíveis entre 5 e 13 dias. Os fármacos testados são estreptomomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) são testados fármacos de segunda linha.⁽⁴⁾

A realização de cultura em meios sólidos e/ou líquidos é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de tuberculose pela OMS.⁽¹³⁾ É indicada também na suspeita de tuberculose extrapulmonar.⁽¹⁴⁾ Na tuberculose pleural, a cultura de micobactérias tem baixo rendimento (< 15%). Já no empiema tuberculoso, o rendimento da cultura é elevado.⁽⁴⁾ A cultura de escarro induzido pode ser positiva em até 50% dos casos, mesmo que a única alteração visível na radiografia de tórax seja o derrame pleural.⁽¹⁹⁾

Testes moleculares

O teste molecular Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) é baseado na amplificação de ácidos nucleicos

para a detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (RCP) em tempo real, com resultados em aproximadamente 2 h, sendo necessária somente uma amostra de escarro. Em 2011, a OMS endossou o uso do Xpert MTB/RIF para o diagnóstico rápido da tuberculose e da resistência à rifampicina em indivíduos com suspeita de tuberculose, mesmo naqueles infectados pelo HIV. A sensibilidade do teste em amostras de escarro de adultos é em torno de 90%. Em relação à resistência à rifampicina, a sensibilidade é de 95%.⁽⁴⁾

No Brasil, o Xpert MTB/RIF recebeu a denominação de teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) e está indicado para o diagnóstico de casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes, podendo ser utilizado com amostras de escarro espontâneo, escarro induzido, LBA e lavado gástrico; para o diagnóstico de tuberculose extrapulmonar em materiais biológicos já validados (líquor, gânglios linfáticos e macerado de tecidos); para a triagem de resistência à rifampicina em casos de retratamento; e para a triagem de resistência à rifampicina nos casos com suspeita de falência do tratamento.⁽⁴⁾

Para aprimorar o diagnóstico molecular da tuberculose, foi desenvolvido o Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid), que possui maior sensibilidade na detecção da tuberculose, principalmente em amostras paucibacilares. Sua sensibilidade é comparável à da cultura líquida⁽²⁰⁾ e já está disponível no Brasil. Na versão Ultra, os resultados são descritos como *M. tuberculosis* não detectado (negativo), *M. tuberculosis* detectado (positivo) e *M. tuberculosis* traços detectados. Esse último resultado pode ser interpretado como positivo, dentro do contexto clínico, em espécimes de indivíduos com HIV/AIDS e crianças menores de 10 anos, assim como naqueles oriundos dos materiais extrapulmonares já descritos, porque esses materiais podem estar associados às formas paucibacilares da tuberculose mais frequentemente. Nas demais situações clínicas, o resultado "*M. tuberculosis* traços detectados" deve ser considerado inconclusivo e a investigação da tuberculose deve prosseguir.⁽²¹⁾

Outro tipo de teste molecular aprovado e recomendado para uso pela OMS em material respiratório é o *line probe assay*, que além de identificar o complexo *M. tuberculosis*, identifica resistência à rifampicina e à isoniazida e, em teste separado, também pode avaliar resistência à fluoroquinolonas e a drogas injetáveis.⁽²²⁾ Numa meta-análise, a sensibilidade e a especificidade desse teste foram de 96,7% e 98,8% na avaliação de resistência à rifampicina, respectivamente, enquanto essas foram de 90,2% e 99,2% em relação à resistência à isoniazida.⁽²³⁾

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A abordagem inicial dos pacientes com doenças respiratórias inclui os métodos de imagem, representados

pela radiografia de tórax e pela TC. Esses métodos são considerados imprescindíveis por fornecerem informações relevantes relacionadas à forma de apresentação da doença, à sua extensão e à evolução no decorrer do tratamento. No que diz respeito à tuberculose, a radiografia de tórax, por sua facilidade de execução, acessibilidade, baixo custo e baixa dose de radiação, é o método de escolha na avaliação inicial. Embora com baixa especificidade diagnóstica, a radiografia é extremamente útil na definição da forma de apresentação, na avaliação de possíveis comorbidades e na evolução durante o tratamento. A radiografia do tórax pode ainda ser utilizada como método de triagem no diagnóstico da tuberculose, notadamente em populações confinadas, cuja incidência da doença é extremamente elevada.⁽²⁴⁾ A rotina radiográfica básica em pacientes com suspeita de tuberculose inclui o uso das incidências posteroanterior e perfil esquerdo. A radiografia apicolordótica (incidência de Fleischner) poderá complementar a rotina nos casos em que há dúvidas na interpretação dos ápices pulmonares. Na suspeita de derrame pleural infrapulmonar, a incidência em decúbito lateral com raios horizontais (Hjelm-Laurell) vem sendo substituída pela ultrassonografia de tórax.⁽²⁴⁻²⁶⁾

As alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando as seguintes situações: tuberculose primária e tuberculose secundária ou de reinfecção. A tuberculose primária é mais frequente em crianças, mas pode também ocorrer em adultos. Na infância, em razão da dificuldade de se estabelecer o diagnóstico baciloscópio, os métodos de imagem têm papel ainda mais relevante. Entre as múltiplas formas de apresentação da doença, os achados radiográficos mais comuns são representados por alterações associadas, incluindo opacidade(s) parenquimatosa(s), segmentar(es) ou lobar(es), e linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais, que determinam redução volumétrica do pulmão (epituberculose), sendo a síndrome do lobo médio a expressão mais conhecida (Quadro 1). Eventualmente são observadas imagens cavitárias associadas ao padrão de disseminação brônquica e padrão difuso/miliar, bem como comprometimento de outros locais, como a pleura.⁽²⁶⁻²⁸⁾

A tuberculose secundária ou de reinfecção é a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nesses, o comprometimento dos pulmões ocorre em 85-90% dos casos. Muitas são as manifestações radiográficas possíveis, com destaque para as formas incipientes, nodulares, pneumônicas, cavitárias, pseudotumorais e extrapulmonares. As lesões

incidem mais frequentemente nos lobos superiores em seus segmentos apicais e posteriores e nos lobos inferiores nos segmentos apicais. Habitualmente comprometem mais de um lobo e são bilaterais. Manifestam-se pela multiplicidade de lesões, tais como pequenos nódulos agrupados, opacidades heterogêneas segmentares ou lobares, nódulos de 1-3 cm de diâmetro, cavidades de paredes espessas com disseminação broncoagênica e áreas de fibrose, entre outras (Quadro 2).^(26,27)

Embora a radiografia do tórax seja o mais importante método de imagem no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com tuberculose, a TC é uma realidade cada vez mais presente. A TC é mais sensível e específica do que a radiografia do tórax, podendo demonstrar alterações iniciais ainda imperceptíveis pelo método radiográfico, e deve ser realizada em pacientes sintomáticos respiratórios com alterações mal definidas ou duvidosas nos quais o contexto clínico-epidemiológico aponta para a possibilidade de tuberculose. Deve ser realizada em pacientes sintomáticos respiratórios com exame de escarro negativo, em indivíduos com suspeita de tuberculose nos quais a radiografia do tórax não tenha sido esclarecedora, nos casos em que é necessária uma avaliação mais detalhada do mediastino, nos casos com doença difusa, nos pacientes que apresentam alterações endobrônquicas e naqueles sintomáticos respiratórios com extensas sequelas que podem necessitar de intervenções cirúrgicas. A TC, ao contrário da radiografia, pode demonstrar alterações sugestivas de atividade que ocorrem no nível do lóbulo secundário, como pequenos nódulos de espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou caprichosamente dispostos em trevo ("sinal do trevo"). A TC sempre acrescenta informações. Há um padrão tomográfico compatível com tuberculose ativa, caracterizado por consolidação (com ou sem broncograma aéreo), nódulos, cavidades, nódulos de espaço aéreo (árvore em brotamento) e alterações brônquicas, como espessamento das paredes e dilatação.^(26,27,29-34) As Figuras 1 e 2 mostram, respectivamente, aspectos radiográficos e tomográficos da tuberculose.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

A histopatologia é um importante método para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar a partir de fragmentos dos tecidos acometidos pelo *M. tuberculosis*. A lesão histopatológica usual na tuberculose pulmonar é o granuloma com necrose caseosa, composto por histiócitos epitelioides em torno de um centro necrótico, geralmente acompanhado de um número

Quadro 1. Alterações mais frequentes na tuberculose primária.

- Linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais
- Redução volumétrica (atelectasias parciais)
- Opacidades parenquimatosas segmentares, lobares ou de todo pulmão
- Cavidades associadas a nódulos do espaço aéreo (disseminação broncoagênica)
- Micronódulos difusos (padrão miliar) em crianças não vacinadas com BCG

Quadro 2. Alterações mais frequentes na tuberculose secundária.

- Envolvimento bilateral frequente, comprometendo mais de um lobo, e há multiplicidade de lesões
- Tênuas opacidades nodulares agrupadas, de difícil visualização, localizadas com mais frequência nas regiões apicais, intercleido-hilares e axilares
- Opacidades parenquimatosas heterogêneas comprometendo mais de um segmento ou lobo
- Opacidade lobar associada a linhas que convergem para o hilo (convergência hilar)
- Nódulo(s) medindo de 1-3 cm de diâmetro com limites bem definidos
- Cavidade(s) de tamanho variado com espessura de paredes acima de 3 mm, associada(s) ou não a opacidades parenquimatosas e nódulos satélites
- Distorção arquitetural consequente a áreas de fibrose e fibroatelectasias predominando nos lobos superiores
- Micronódulos entre 2 e 3 mm de diâmetro difusamente distribuídos (padrão miliar)

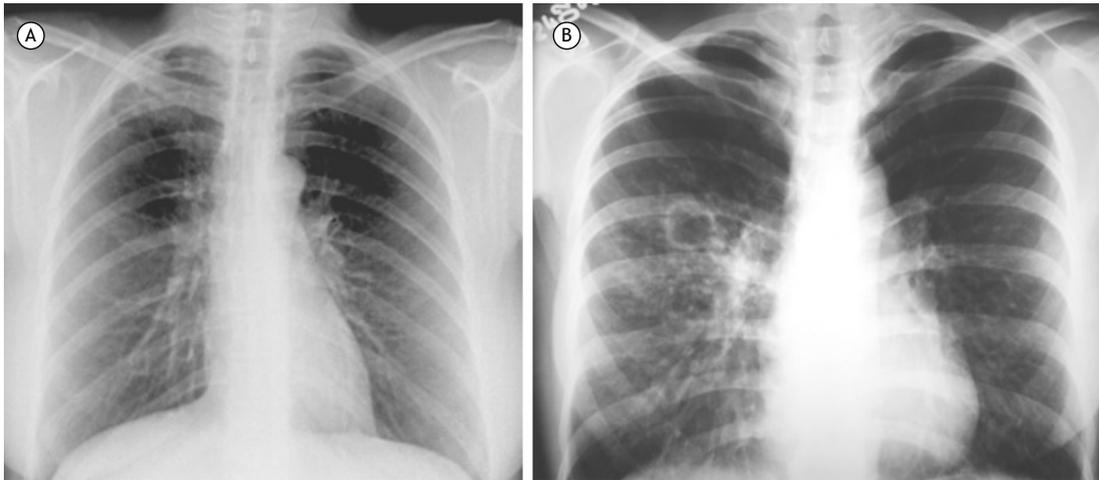


Figura 1. Aspectos radiográficos da tuberculose. Em A, pequenas opacidades agrupadas localizadas na região infraclavicular direita. Em B, cavidade de paredes espessadas localizada no terço médio do pulmão direito associada a pequenos nódulos do espaço aéreo, também designados de lesões satélites, que documentam o aspecto clássico de disseminação broncogênica da doença.

variável de células gigantes multinucleadas e linfócitos, encontrados em até 80% dos casos. Granulomas não necróticos também podem estar presentes, especialmente em pacientes imunodeprimidos quando a reação inflamatória não é completa. Os granulomas sem necrose de caseificação devem ser interpretados com cautela e em conjunto com os achados clínicos e epidemiológicos, visto que podem ser encontrados em outras doenças granulomatosas pulmonares e sistêmicas, como na silicose, micoses e sarcoidose, por exemplo.^(4,35)

Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido pulmonar usualmente é negativa, enquanto é mais frequentemente positiva nos pacientes imunossuprimidos. No entanto, o único método diagnóstico de certeza é a cultura seguida da confirmação de *M. tuberculosis* por testes bioquímicos ou moleculares.⁽⁴⁾

O diagnóstico das formas extrapulmonares se torna mais difícil devido à natureza paucibacilar das amostras, à falta de quantidades ou volumes adequados de amostra e a sua distribuição para vários testes de diagnóstico, como histologia/citologia, análise bioquímica, microbiologia e métodos de biologia molecular.⁽³⁶⁾

Na tuberculose pleural, recomenda-se a coleta de fragmentos para a realização de exame histopatológico, pesquisa de BAAR, cultura para micobactérias e RCP. O diagnóstico etiológico de certeza requer a demonstração do *M. tuberculosis* no líquido pleural ou no fragmento da pleura por cultura ou RCP. No entanto, a presença de granulomas caseosos, mesmo na ausência de BAAR ou cultura negativa, é considerada altamente sugestiva de tuberculose. A biópsia pleural demonstra granulomas em 50-97% dos casos, e as culturas são positivas em 40-80% dos casos. Granulomas não caseosos também podem ser observados, quando se faz necessário o diagnóstico diferencial com sarcoidose, doenças fúngicas e doença reumatoide. É necessária também a pesquisa para células neoplásicas no líquido pleural e no fragmento de tecido, especialmente em pacientes mais idosos.^(4,37)

O diagnóstico histopatológico da tuberculose ganglionar produz achados inconsistentes na ausência de BAAR porque mimetizam outras doenças, como sarcoidose e infecções fúngicas, entre outras. A punção aspirativa por agulha fina tem um papel importante no seu diagnóstico. No entanto, a quantidade de material obtido geralmente é inadequada para realização de BAAR e cultura. A citologia da amostra da punção aspirativa

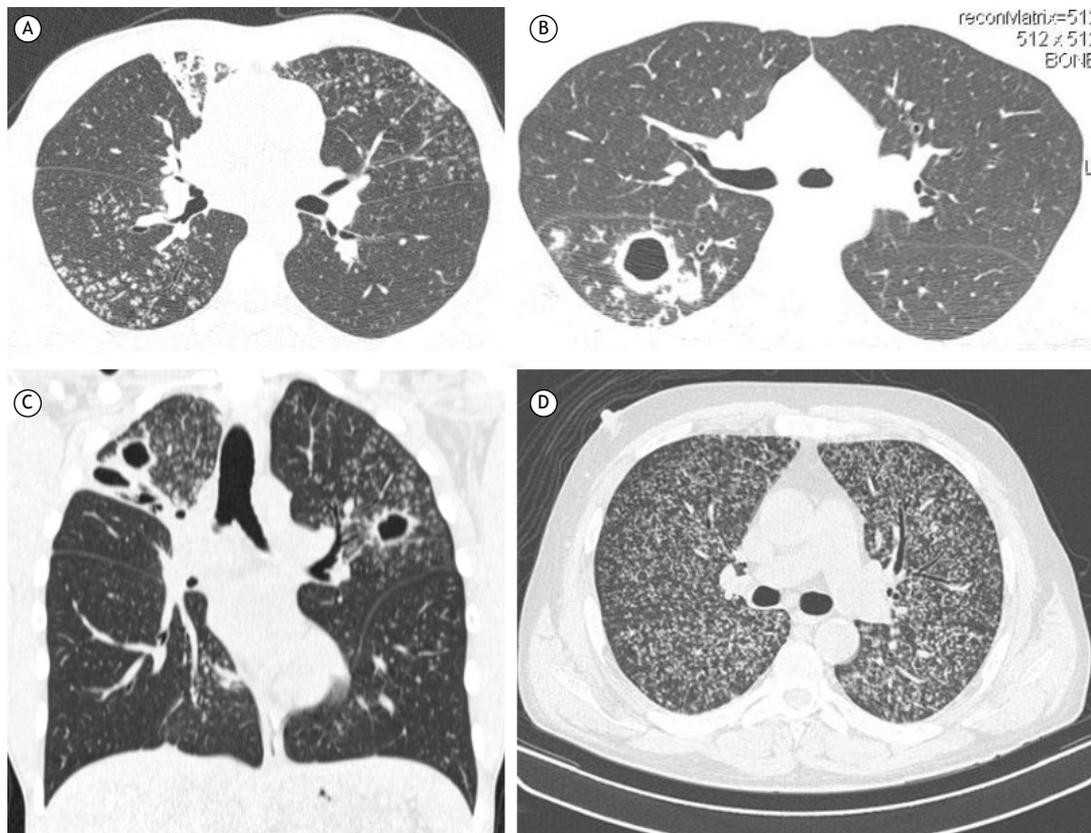


Figura 2. Aspectos tomográficos da tuberculose. Em A, nódulos do espaço aéreo, difusos, alguns dicotômicos, configurando o padrão de árvore em brotamento. Há ainda opacidades de aspecto retrátil no lobo médio. Em B (mesmo caso da Figura 1B), cavidade de paredes espessadas associada a nódulos satélites e espessamento acentuado das paredes brônquicas localizados no segmento apical do lobo inferior direito. Em C, reformatação coronal exibindo cavidades de paredes espessadas e nódulos satélites, bilateralmente. Em D, padrão miliar com diminutos micronódulos de distribuição difusa.

por agulha fina também tem dificuldade em diferenciar tuberculose de outras doenças granulomatosas ou MNT. Métodos de RCP em conjunto com citologia reduzem a necessidade de biópsia aberta. A baciloscopia direta do aspirado do gânglio é positiva em 10-25% dos casos, a cultura é positiva em 50-90% dos casos, e granuloma pode ser observado em até 90% dos casos. Métodos de biologia molecular, como o Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid), a partir do macerado do material de biópsia permitem a detecção do DNA do *M. tuberculosis* e também da resistência a rifampicina. Em um estudo envolvendo 140 pacientes com tuberculose ganglionar, as taxas de detecção do *M. tuberculosis* pelo Xpert MTB/RIF, RCP convencional e cultura MGIT 960 foram de 25,71%, 20,71% e 17,85%, respectivamente.⁽³⁶⁾

Na tuberculose cutânea de fonte exógena, inicialmente é observada uma reação neutrofílica com áreas de necrose associadas a BAAR. O granuloma com necrose de caseificação se torna evidente após três a seis semanas e BAAR podem ou não estar presentes. Na forma de fonte endógena, são observados granulomas com necrose de caseificação e BAAR podem estar presentes. À medida que a lesão evolui, os granulomas podem ser substituídos por um infiltrado inflamatório crônico inespecífico e BAAR podem se tornar escassos.

Na tuberculose cutânea de disseminação hematogênica, é observado um infiltrado inflamatório inespecífico com áreas de vasculite necrotizante, sinais de trombose e numerosos BAAR. As tubercúides cutâneas (manifestações à distância de foco paucibacilar) apresentam-se como vasculite nodular (eritema indurado de Bazin) e eritema nodoso.⁽³⁸⁾

A tuberculose intestinal acomete principalmente a região ileocecal, provavelmente pela alta densidade de tecido linfóide, pH neutro e mecanismos de transporte que favorecem a absorção e manutenção do *M. tuberculosis*. O achado histopatológico mais comum é a presença de granulomas com necrose caseosa caracteristicamente grandes (> 200 µm) na mucosa e submucosa intestinal. Resultados de RCP positivos podem ser observados em 72-87% dos casos, com sensibilidade e especificidade maiores que as da baciloscopia e cultura para micobactérias.^(39,40)

A punção e biópsia ósseas são os procedimentos invasivos mais comuns para o diagnóstico da tuberculose óssea. Devido à densidade das estruturas ósseas, do volume limitado das amostras, sua natureza paucibacilar e as localizações atípicas para punção, o diagnóstico histopatológico e bacteriológico é difícil. O achado mais frequente é o granuloma, com ou sem necrose

caseosa, e o rendimento de baciloscopia, cultura e métodos de biologia molecular é variável. Devido às dificuldades dos procedimentos, muitas vezes o diagnóstico é baseado em achados epidemiológicos, clínicos e radiológicos.⁽⁴¹⁾

As Figuras 3 e 4 mostram o algoritmo diagnóstico para casos novos e para casos de retratamento de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos, respectivamente. Nos locais onde não há a disponibilidade do TRM-TB, o diagnóstico da doença deve ser realizado por meio de baciloscopia e cultura.

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA CRIANÇA

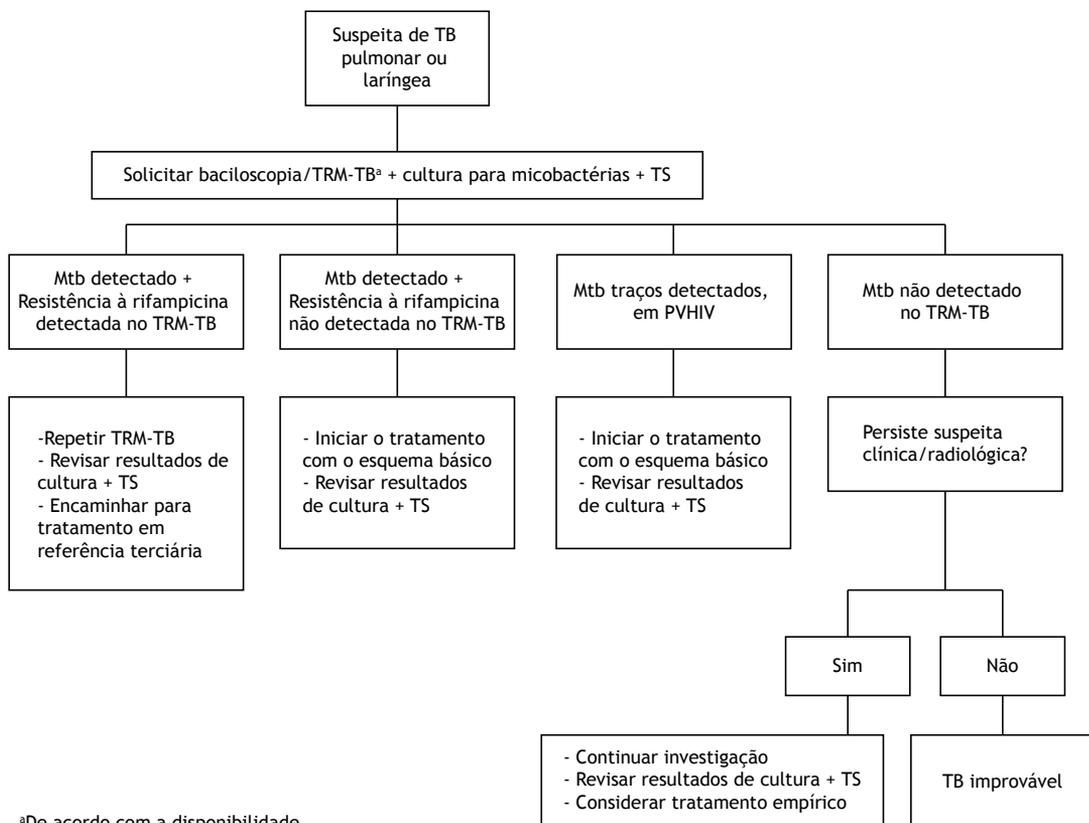
A cada ano, a OMS estima que mais de um milhão de crianças adoeçam por tuberculose no mundo — cerca de 10% do total de casos — e que os dados de incidência da doença na infância sejam subestimados devido à dificuldade diagnóstica nessa faixa etária. Ocorrem cerca de 200.000 óbitos de crianças e adolescentes de 0-14 anos de idade. Cerca de 80% dos óbitos correspondem a menores de 5 anos, e 17% dos óbitos são de pacientes infectados pelo HIV. A cada ano, 25 mil menores de 14 anos têm TB-MDR, mas apenas cerca de 5% deles recebem tratamento. As dificuldades de diagnóstico, controle de contatos e acesso a serviços

de saúde explicariam este desafio do ponto de vista de saúde pública.^(7,42)

No Brasil, a taxa de incidência de tuberculose em crianças de 0-4 anos foi maior que na faixa etária de 5-14 anos em 2018. Naquele ano foram registrados 75.709 casos novos de tuberculose, incluindo 3,3% em crianças menores de 14 anos. Estima-se que 6-7% dos pacientes tenham a coinfeção tuberculose-HIV.⁽⁴³⁾

Crianças, isto é, menores de 10 anos, na maioria das vezes são paucibacilares, o que dificulta a detecção do *M. tuberculosis* em espécimes clínicos. Quase sempre o tratamento antituberculose é iniciado com base na história clínica, sintomas e sinais clínicos e, quando possível, através de exame radiológico e prova tuberculínica.^(4,44) As Figuras 5 e 6 mostram aspectos radiológicos da tuberculose na infância.

O diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância é fundamentado basicamente no quadro clinicoradiológico, na história epidemiológica de contato com adultos com tuberculose, geralmente bacilíferos, e na interpretação particular da prova tuberculínica. Em um pequeno número de casos, o diagnóstico baseia-se no exame bacteriológico, pois na maioria das vezes se trata de tuberculose não bacilífera. Recentemente, com a introdução dos métodos de amplificação de ácido nucleico, houve um aumento na confirmação dos casos. O quadro infeccioso de



^aDe acordo com a disponibilidade

Figura 3. Algoritmo diagnóstico para os casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos. TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e PVHIV: pessoas vivendo com HIV.

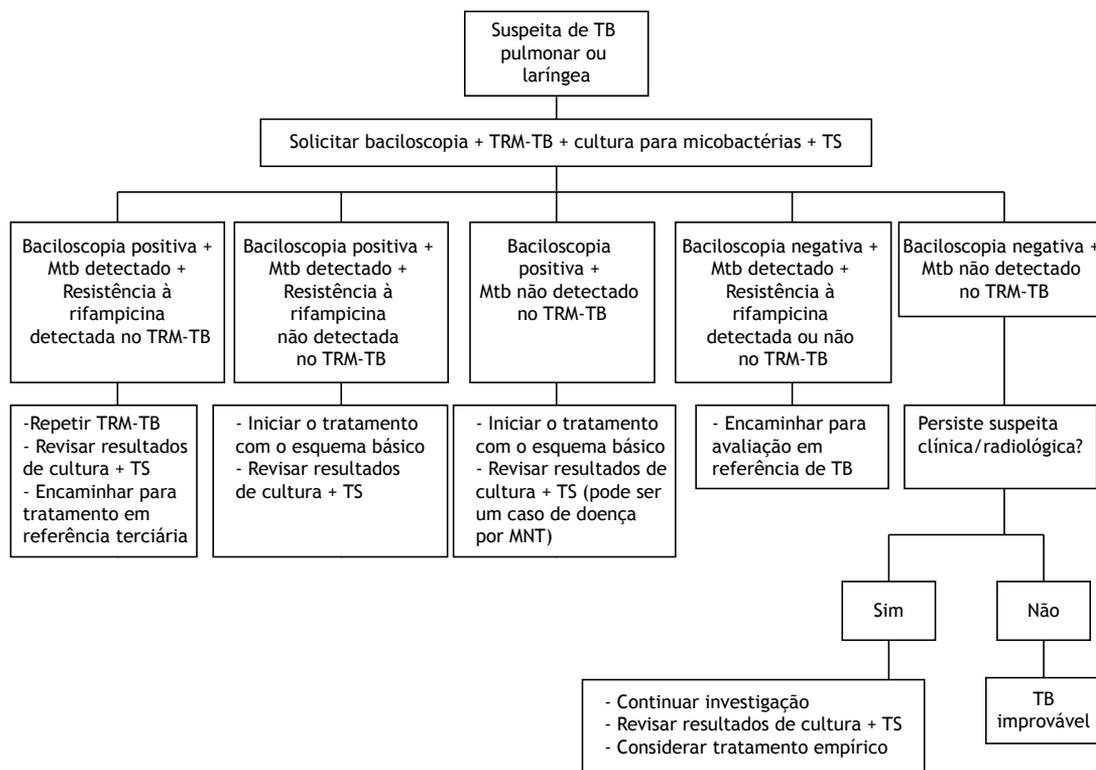


Figura 4. Algoritmo diagnóstico para os casos de retratamento de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos. TB: tuberculose; TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose; TS: teste de sensibilidade; Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e MNT: micobactérias não tuberculosas.

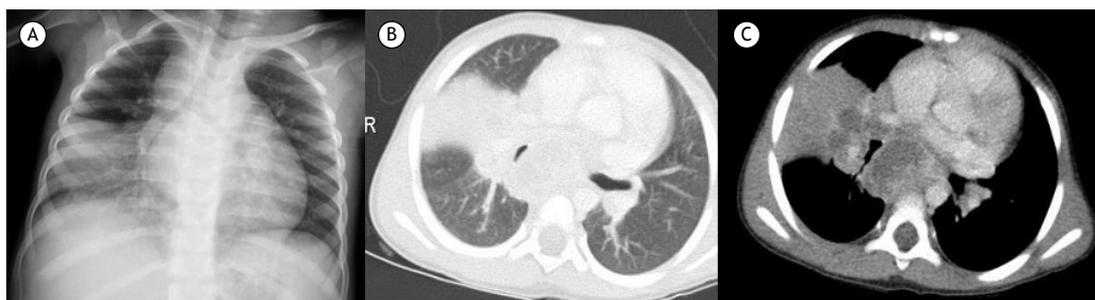


Figura 5. Tuberculose primária numa criança de quatro anos e nove meses de idade. Em A, radiografia exibindo opacidade no terço médio inferior direito associada a alargamento da linha paratraqueal do mesmo lado, compatível com linfonodomegalias. Em B, corte tomográfico registrado em janela de pulmão exibindo opacidade e obstrução extrínseca do brônquio intermediário por linfonodomegalias, determinando a síndrome do lobo médio. Em C, TC em janela de mediastino exibindo linfonodomegalias com densidade heterogênea no hilo direito e mediastino posterior.

curso lento, muitas vezes sem sinais de localização, com emagrecimento, anorexia e eventualmente sudorese, é mais comum em crianças (< 10 anos) do que em crianças/adolescentes (10-18 anos). Em geral, trata-se de tuberculose primária. Tosse persistente e história de contato com adulto com tuberculose são achados clínicos muito valorizados na prática em relação à tuberculose em crianças.^(4,44,45) No entanto, alguns aspectos vêm sendo discutidos. Por exemplo, admite-se que tosse mais prolongada (> 15 dias) seja um achado sugestivo de tuberculose pulmonar na infância. Entretanto, crianças com tosse de poucos dias de duração também podem ter tuberculose pulmonar e passar despercebidas. A história de contato com

pessoa com tuberculose e alguns aspectos radiológicos de tórax, como adenomegalias hilares unilaterais e padrão miliar, são mais comumente encontrados em crianças do que em adolescentes. Crianças, no dia a dia, estão mais próximas dos casos-fonte de tuberculose (em geral adultos) do que adolescentes. Esses últimos têm maior autonomia na sociedade, porém podem ter comportamento rebelde ou contestatório e difícil adesão ao tratamento de tuberculose. A concepção clássica de transmissão de tuberculose vem sendo questionada em estudos que mostram que menos de 30% das crianças que convivem com pacientes com tuberculose no domicílio se infectam. Outro aspecto valorizado no diagnóstico clínico de tuberculose

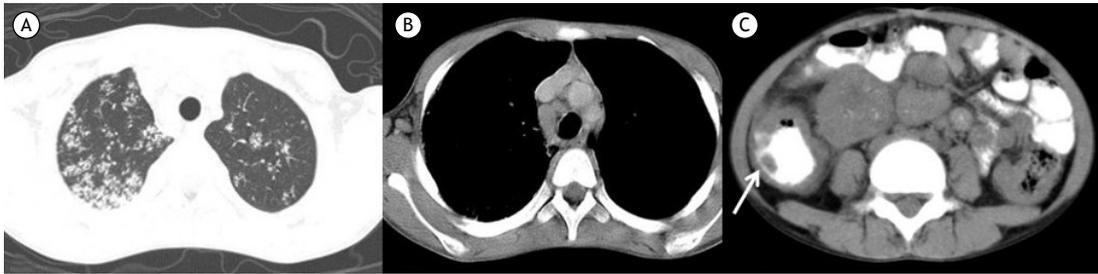


Figura 6. Imagens de TC demonstrando tuberculose disseminada numa criança de nove anos de idade. Em A, nódulos do espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento. Em B, linfonodomegalia paratraqueal direita. Em C, espessamento acentuado do ceco (seta).

em crianças é a desnutrição ou a falta de ganho de peso. Estudos discutem a desnutrição como causa ou consequência da tuberculose, dependendo do cenário epidemiológico em questão.⁽⁴²⁾

Adolescentes comumente desenvolvem a tuberculose do tipo adulto. São comuns nessa faixa etária as formas extensas de tuberculose, e mais da metade dos pacientes é bacilífera.^(4,44,46) A diferenciação de achados entre crianças e adolescentes está descrita no Quadro 3.

Em face da relativa complexidade do diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil adotou, em 2002, um sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes (quando resultados do exame bacteriológico ou de teste molecular forem negativos). O sistema prescinde de procedimentos (exame de escarro, lavado gástrico) de coleta de material para exame bacteriológico para estabelecer o diagnóstico. O sistema brasileiro foi um dos poucos validados em crianças infectadas ou não por HIV e teve bom desempenho em estudos de vida real.^(47,48) Ao longo dos anos, houve modificações no sistema de pontuação no que diz respeito à interpretação da prova tuberculínica. A prova tuberculínica indica infecção pelo *M. tuberculosis* se a endureção for ≥ 5 mm, mesmo nos pacientes vacinados com BCG ao nascer. A última versão do sistema está descrita no Quadro 4.⁽⁴⁾

A suspeita de tuberculose pulmonar na criança e no adolescente pode ocorrer em pacientes com pneumonias de evolução lenta, isto é, pneumonias supostamente causadas por germes comuns e tratadas com antimicrobianos sem a melhora esperada. O que chama a atenção muitas vezes é a dissociação clinicorradiológica, isto é, pode haver melhora dos sintomas e persistência ou piora das imagens radiológicas. Em adolescentes, o diagnóstico pode ser buscado pelo exame de escarro empregando-se os métodos bacteriológicos convencionais ou pelos métodos moleculares. No Brasil está padronizado o TRM-TB.^(4,44)

Um estudo com crianças e adolescentes em um hospital terciário mostrou positividade do TRM-TB em 33% das crianças e em 64% dos adolescentes com tuberculose pulmonar, enquanto a cultura foi positiva

em aproximadamente 42% em ambos os grupos. A resistência à rifampicina nos pacientes com tuberculose pulmonar ocorreu em 10% dos pacientes. No entanto, a resistência à rifampicina apenas em pacientes com TRM-TB detectável para tuberculose pulmonar foi de 17%, semelhante à literatura.⁽⁴²⁾ A partir de 2017, a OMS passou a recomendar o uso do Xpert Ultra, teste mais sensível que o anterior, com boa perspectiva de utilização em casos paucibacilíferos, como em crianças e aqueles com HIV/AIDS.⁽⁴⁹⁾

Em pacientes infectados pelo HIV, a apresentação clínica da tuberculose pode variar segundo o grau de imunossupressão do paciente. Há maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em crianças. A investigação diagnóstica, em geral, obriga o uso de métodos invasivos, como toracocentese e punção líquórica, bem como biópsias de órgãos sólidos, tais como linfonodos e pleura.⁽⁴⁾ Nas crianças infectadas pelo HIV, a suspeita diagnóstica de tuberculose pulmonar pode ser mais complexa pela necessidade de diagnóstico diferencial com algumas doenças pulmonares relacionadas ao HIV, como pneumocistose, outras micoses, pneumonia intersticial linfocítica, além de outras. Além disso, a sensibilidade da prova tuberculínica pode ser afetada pela anergia causada pelo HIV.^(4,48)

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

O estado do indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis* no período entre o primeiro contato com o bacilo e o desenvolvimento da tuberculose ativa denomina-se infecção latente por tuberculose (ILTb), ou seja, o indivíduo se encontra infectado pelo bacilo da tuberculose, mas sem manifestação da doença ativa.^(4,50)

Até o momento, não existem métodos capazes de medir a prevalência global da ILTB; no entanto, estima-se que 1/4 da população global esteja infectada pelo *M. tuberculosis*.⁽⁵¹⁾ Ser infectado não significa que obrigatoriamente o indivíduo vá adoecer por tuberculose em algum momento de sua vida. Contudo, podemos inferir que esses indivíduos são reservatórios do bacilo, os quais podem ser reativados sob condições que alterem a competência do sistema imunológico, tais como a infecção pelo HIV.⁽⁴⁾ Além disso, o maior risco de adoecimento se concentra nos primeiros 2 anos

Quadro 3. Achados clinicorradiológicos e história de contato em pacientes com tuberculose pulmonar na infância.

	Crianças ^a	Adolescentes ^a
Quadro clínico	Febre persistente	
	Perda de peso (ou falta de ganho de peso)	
	Irritabilidade	
	Tosse persistente	
	Expectoração (às vezes sanguínea)	
Contato	História de contato com tuberculose	
Imagens radiológicas	Gangliopulmonar	
	Opacidade	
	Nódulos	
	Escavações	
	Derrame pleural	
	Padrão miliar	

^aEm cinza: menos frequente; e em azul: mais frequente.

Quadro 4. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia e/ou teste rápido negativos.

Quadro clínico	Quadro radiológico	Contato de adulto com tuberculose	PT	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas (15 pontos)	Adenomegalia hilar ou padrão miliar Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com o uso de antibióticos para germes comuns (15 pontos)	Próximo, nos últimos dois anos (10 pontos)	PT entre 5-9 mm (5 pontos) PT ≥ 10 mm (10 pontos)	Desnutrição grave (5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas (0 pontos)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas (5 pontos)	Ocasional ou negativo (0 pontos)	PT < 5 mm (0 pontos)	Peso ≥ percentil 10 (0 pontos)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos (10 pontos)	Radiografia normal (5 pontos)			

PT: prova tuberculínica. Interpretação: ≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável) → recomenda-se iniciar o tratamento para tuberculose; 30-35 pontos (diagnóstico possível) → orienta-se iniciar tratamento, a critério médico; < 25 pontos (diagnóstico pouco provável) → prosseguir com a investigação da criança/adolescente.

após a primoinfecção, motivo pelo qual os contatos de casos bacilíferos também devem ser incluídos na busca de casos de ILTB.⁽⁵²⁾ Outras condições imunossupressoras ou previamente consideradas de risco devem ser avaliadas no contexto de cada cenário epidemiológico.⁽⁵³⁾

Recentemente, com o advento do uso de medicamentos imunobiológicos, pacientes em uso desses passaram a receber maior atenção quanto ao seu status de ILTB. Nem todos os medicamentos imunobiológicos atualmente utilizados na prática clínica aumentam exponencialmente o risco de reativação de tuberculose em pacientes com a ILTB. Os medicamentos da classe dos inibidores de TNF-α (anticorpos anti-TNF-α e proteínas de ação recombinante com bloqueio da ação

do TNF-α), principalmente utilizados no tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, são os maiores responsáveis pelo maior risco da ILTB tornar-se tuberculose ativa.^(54,55) Ainda assim, outros medicamentos imunossupressores, tais como corticoides, metotrexato e leflunomida, não devem ter seu risco negligenciado.⁽⁵⁶⁾

A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil apresentam indicações distintas para as condições que determinam quando deve ser realizada a investigação da ILTB (Quadro 5).^(4,53) Até o momento, não existe um exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da ILTB, o qual se baseia não somente no resultado de um teste diagnóstico, mas também na exclusão da forma ativa da doença. Os dois métodos atualmente

validados e recomendados na prática clínica são a prova tuberculínica e *interferon gamma release assay* (IGRA, ensaio de liberação de IFN- γ). Ambos são métodos imperfeitos e indiretos, ou seja, avaliam a resposta do indivíduo à exposição a antígenos micobacterianos e não a identificação desse antígeno de forma latente no organismo.⁽⁵⁷⁾ Além disso, não são capazes de prever a evolução ou diferenciar as formas latente e ativa da tuberculose.⁽⁵⁸⁾

A prova tuberculínica é o teste mais antigo e classicamente utilizado.⁽⁵⁹⁾ Seu resultado reflete uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia ao antígeno micobacteriano, tendo como ponto de corte padronizado o valor de 5 mm no Brasil.⁽⁴⁾

Os IGRA, assim como a prova tuberculínica, são testes que avaliam a resposta imune mediada por células. No entanto, diferentemente dessa, eles avaliam essa resposta *in vitro* a partir da mensuração de IFN- γ liberado por linfócitos T estimulados por antígenos específicos de *M. tuberculosis*, superando as principais limitações da prova tuberculínica (reação cruzada com a vacinação com BCG e infecção por MNT).⁽⁵³⁾

Atualmente, a prova tuberculínica é o único método disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde para o manejo da ILTB nas unidades de saúde públicas. O IGRA

liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária é o QuantiFERON-TB (QFT; QIAGEN, Hilden, Alemanha). Até a publicação do presente consenso, apesar de aprovado pela Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias pelo Sistema Único de Saúde, ele ainda não está disponibilizado na rede pública de saúde, apenas na rede privada, embora tenha sido liberado e recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil para sua utilização na população brasileira.⁽⁴⁾

As vantagens e desvantagens de ambos os métodos são conhecidas e podem ser observadas no Quadro 6. A escolha de qual método utilizar deve levar em consideração a disponibilidade e a acessibilidade aos métodos.^(53,60)

Com base na revisão de literatura e nas recomendações internacionais, conclui-se que:

- A prova tuberculínica e o IGRA podem ser utilizados como métodos para diagnóstico da ILTB, devendo ser excluída a presença de tuberculose ativa antes de ser recomendado o tratamento para a ILTB
- Não existem dados suficientes para recomendar prova tuberculínica ou IGRA como método de primeira linha para o diagnóstico da ILTB
- A prova tuberculínica e o IGRA são incapazes de prever a evolução de ILTB para tuberculose ativa
- A prova tuberculínica e o IGRA não diferenciam ILTB da forma ativa

Quadro 5. Condições com indicação de investigação de infecção latente por tuberculose de acordo com o Ministério da Saúde (MS) do Brasil e a OMS.

Condição	MS Brasil	OMS
Contatos de adultos e crianças com TB pulmonar e laríngea (nos últimos dois anos)	/	/
HIV com LT CD4+ \geq 350 células/mm ³	/	/
Uso de inibidores de TNF- α ou CTC (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)	/	/
Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB	/	Não mencionado
Pré-transplante com provável terapia imunossupressora	/	/
Silicose	/	/
Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas	/	Não mencionado
Neoplasias em terapia imunossupressora	/	Não mencionado
Insuficiência renal em diálise	/	/
Diabetes mellitus	/	Não indicado
Baixo peso (< 85% do peso ideal)	/	Não indicado
Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax	/	Não mencionado
Tabagismo (\geq 1 maço por dia)	/	Não indicado
Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência	/	/

TB: tuberculose; LT: linfócito T; e CTC: corticoide.

Quadro 6. Vantagens e desvantagens da prova tuberculínica e dos ensaios de liberação de IFN- γ .

Prova tuberculínica	IGRA
Treinamento difícil	Treinamento simples
Retorno para leitura	Única visita para coleta de sangue
Não necessita estrutura laboratorial	Estrutura laboratorial
Baixo custo financeiro	Elevado custo financeiro
Sem resultado "indeterminado"	Possibilidade de resultados indeterminados
Sofre efeito de BCG e MNT	Antígenos específicos do Mtb

IGRA: *interferon gamma release assay* (ensaio de liberação de IFN- γ); Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; e MNT: micobactérias não tuberculosas.

- O uso de BCG na infância não deve ser determinante na definição do uso da prova tuberculínica, tendo em vista seu efeito limitado na interpretação dos resultados do teste em fases tardias da vida

Independentemente de qual método for utilizado, indivíduos com prova tuberculínica ou IGRA documentados e previamente reatores não devem ser retestados, mesmo diante de uma nova exposição ao *M. tuberculosis*.⁽⁴⁾ Isso porque os resultados de ambos os testes refletem uma resposta do indivíduo à exposição prévia a antígenos micobacterianos e não a identificação desse antígeno. Casos de reversão (resultado positivo

para negativo) de ambos os métodos podem ocorrer como consequência da imunossupressão intrínseca ou medicamentosa em casos de erros de aplicação ou problemas com o teste. No caso dos IGRA, reversões espontâneas podem refletir processos imunológicos dinâmicos, dificuldades na reprodutibilidade do teste ou simplesmente variações de pessoa a pessoa.⁽⁶¹⁾

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram de todas as etapas até a aprovação final deste consenso.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [updated 2014; cited 2021 Feb 1]. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015: Report by the Secretariat. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/152555>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: the Ministry; [cited 2021 Feb 1]. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1-.pdf>
3. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Oct 15; cited 2021 Feb 1]. Global tuberculosis report 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2021 Feb 1]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2019. [Adobe Acrobat document, 364p.]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
5. Procópio MJ. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 7th ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014.
6. Kritsky AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório a enfermaria. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000.
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2021 Feb 1]. Global tuberculosis report 2019. [Adobe Acrobat document, 297p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
8. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x>
9. Imran D, Hill PC, McKnight J, van Crevel R; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Establishing the cascade of care for patients with tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*. 2019;4:177. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15515.2>
10. Lee KY. Comparison of pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis. *Asian Spine J*. 2014;8(2):216-223. <https://doi.org/10.4184/asj.2014.8.2.216>
11. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1376-1395. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.16141>
12. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol*. 2017;86(2):76-82. <https://doi.org/10.1111/sji.12567>
13. Sotgiu G, Migliori GB. Pulmonary Tuberculosis. In: Palange P, Rohde G, editors. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Lausanne: ERS; 2019.
14. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-115. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw778>
15. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2238-2240. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2003125>
16. Jacomelli M, Silva PR, Rodrigues AJ, Demarzo SE, Seicento M, Figueiredo VR. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):167-173. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000200004>
17. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2002;57(12):1010-1014. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.12.1010>
18. Frieden T, editor. *Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
19. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):723-725. <https://doi.org/10.1164/rccm.2111019>
20. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2021 Feb 1]. WHO Meeting Report of a Technical Expert Consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. [Adobe Acrobat document, 11p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]; Brasília: o Ministério; [updated 2019 Oct 31; cited 2021 Feb 1]. Ofício Circular no. 7/2019/CGDR/DCCI/SVS/MS 2019. Atualização das recomendações sobre o diagnóstico laboratorial da tuberculose. [Adobe Acrobat document, 9p.]. Available from: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/TUBERCULOSE-OFICIO-CIRCULAR-7-2019-MS-SVS-NOVA-ORIENTAÇÃO-PARA-CULTURA-E-TS-APOS-KIT-ULTRA.pdf>
22. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [cited 2021 Feb 1]. WHO policy statement: molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis. Available from: https://www.who.int/tb/laboratory/line_probe_assays/en/
23. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601075. <https://doi.org/10.1183/13993003.01075-2016>
24. Sanchez A, Gerhardt G, Natal S, Capone D, Espinola A, Costa W, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):633-639.
25. Barreto AMW, Sant'Anna CC, Campos CED, Branco CAC, Capone D, et al. Diagnóstico da tuberculose. In: Procópio MJ, editor. *Controle da Tuberculose: uma Proposta de Integração Ensino-serviço*. 7th Ed. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014. p. 145-229.

26. Capone D, Capone RB, Souza RLP. Diagnóstico por imagem da tuberculose. *Pulmão RJ*. 2010;21(1):36-40.
27. Capone D. Radiologia na Tuberculose. In: Conde M, Fitterman J, Lima M, editors. *Tuberculose*. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2011, p. 231-42.
28. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):60-64.
29. Capone RB, Capone D, Mafort T, Mogami R, Rodrigues RS, Menna Barreto M, et al. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med*. 2017;2017:9876768. <https://doi.org/10.1155/2017/9876768>
30. Capone D, Lopes AJ. *Tuberculose*. In: Müller CIS, Müller NL, editors. 2d ed. *Tórax. Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem*. São Paulo: Elsevier; 2016, p. 279-300.
31. Hatipoğlu ON, Osma E, Manisali M, Uçan ES, Balci P, Akkoçlu A, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996;51(4):397-402. <https://doi.org/10.1136/thx.51.4.397>
32. Lee KS. Pulmonary tuberculosis. In: Müller NL, Silva CI, editors. *Imaging of the Chest*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, p. 322-341.
33. Lee KS, Hwang JW, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Utility of CT in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without AIDS. *Chest*. 1996;110(4):977-984. <https://doi.org/10.1378/chest.110.4.977>
34. Yuan MK, Chang CY, Tsai PH, Lee YM, Huang JW, Chang SC. Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smear-positive sputum. *BMC Pulm Med*. 2014;14:65. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-65>
35. Antonangelo L, Vargas FS, Seiscento M, Bombarda S, Teixeira L, Sales RK. Clinical and laboratory parameters in the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis or cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(5):585-590. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322007000500009>
36. Gautam H, Agrawal SK, Verma SK, Singh UB. Cervical tuberculous lymphadenitis: Clinical profile and diagnostic modalities. *Int J Mycobacteriol*. 2018;7(3):212-216. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_99_18
37. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016>
38. Hill MK, Sanders CV. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016>
39. Djaharuddin I, Hatta M, Tabri NA, Muis E, Safrjadi S, Primaguna MR. Intestinal tuberculosis: Case series of three patients. *Respir Med Case Rep*. 2019;29:100942. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100942>
40. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14831-14840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831>
41. Shen Y, Yu G, Zhong F, Kong X. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for bone and joint tuberculosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221427>
42. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant'Anna CC. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200205. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0205-2020>
43. Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:99-110. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.11.002>
44. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134-144. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000461>
45. World Health Organization. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva: WHO; 2006.
46. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March Mde F, Pereira SM, Barreto ML. Radiologic findings of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):40-44. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000100008>
47. Sant'Anna CC, Orfalais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-465.
48. Pedrozo C, Sant'Anna C, de Fátima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):413-415.
49. Ssengooba W, Iragena JD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mbozi R, et al. Accuracy of Xpert Ultra in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis among Children in Uganda: a Substudy from the SHINE Trial. *J Clin Microbiol*. 2020;58(9):e00410-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00410-20>
50. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-2135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1405427>
51. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
52. Reichler MR, Khan A, Yuan Y, Chen B, McAuley J, Mangura B, et al. Duration of Exposure Among Close Contacts of Patients With Infectious Tuberculosis and Risk of Latent Tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1627-1634. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1044>
53. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2021 Feb 1]. *Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management*. [Adobe Acrobat document, 78p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>
54. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(4):268-274. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.005>
55. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20190023. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>
56. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):300-304. <https://doi.org/10.1002/art.24476>
57. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2301-4>
58. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1-e33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw694>
59. Pahal P, Sharma S. *PPD Skin Test*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 4, 2021.
60. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
61. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangolo F, Behr MA, et al. Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability?. *PLoS One*. 2013;8(1):e54748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054748>