

III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis

Comissão de Tuberculose da SBPT¹,
Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT²

Resumo

Diariamente novos artigos científicos sobre tuberculose (TB) são publicados em todo mundo. No entanto, é difícil para o profissional sobrecarregado na rotina de trabalho acompanhar a literatura e discernir o que pode e deve ser aplicado na prática diária juntos aos pacientes com TB. A proposta das “III Diretrizes para TB da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)” é revisar de forma crítica o que existe de mais recente na literatura científica nacional e internacional sobre TB e apresentar aos profissionais da área de saúde as ferramentas mais atuais e úteis para o enfrentamento da TB no nosso país. As atuais “III Diretrizes para TB da SBPT” foram desenvolvidas pela Comissão de TB da SBPT e pelo Grupo de Trabalho para TB a partir do texto das “II Diretrizes para TB da SBPT” (2004). As bases de dados consultadas foram LILACS (SciELO) e PubMed (Medline). Os artigos citados foram avaliados para determinação do nível de evidência científica, e 24 recomendações sobre TB foram avaliadas, discutidas por todo grupo e colocadas em destaque. A primeira versão das “III Diretrizes para TB da SBPT” foi colocada no *website* da SBPT para consulta pública durante três semanas, e as sugestões, críticas e o nível de evidência da referência científica que as embasavam foram avaliados e discutidos antes de serem incorporadas ou não ao texto final.

Descritores: Tuberculose; Infecções por *Mycobacterium*; Diagnóstico; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

Abstract

New scientific articles about tuberculosis (TB) are published daily worldwide. However, it is difficult for health care workers, overloaded with work, to stay abreast of the latest research findings and to discern which information can and should be used in their daily practice on assisting TB patients. The purpose of the III Brazilian Thoracic Association (BTA) Guidelines on TB is to critically review the most recent national and international scientific information on TB, presenting an updated text with the most current and useful tools against TB to health care workers in our country. The III BTA Guidelines on TB have been developed by the BTA Committee on TB and the TB Work Group, based on the text of the II BTA Guidelines on TB (2004). We reviewed the following databases: LILACS (SciELO) and PubMed (Medline). The level of evidence of the cited articles was determined, and 24 recommendations on TB have been evaluated, discussed by all of the members of the BTA Committee on TB and of the TB Work Group, and highlighted. The first version of the present Guidelines was posted on the BTA website and was available for public consultation for three weeks. Comments and critiques were evaluated. The level of scientific evidence of each reference was evaluated before its acceptance for use in the final text.

Keywords: Tuberculosis; *Mycobacterium* infections; Diagnosis; Tuberculosis, multidrug-resistant.

¹Marcus Barreto Conde (coordenador, editor), Fernando Augusto Fiuza de Melo (editor), Ana Maria Campos Marques, Ninarosa Calzavara Cardoso, Valeria Goes Ferreira Pinheiro, Paulo de Tarso Roth Dalcin

²Almério Machado Junior, Almerio Machado Junior, Antonio Carlos Moreira Lemos, Antônio Ruffino Netto, Betina Durovni, Clemax Couto Sant'Anna, Dinalva Lima, Domenico Capone, Draurio Barreira, Eliana Dias Matos, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Fernando Cezar David, Giovanni Marsico, Jorge Barros Afune, José Roberto Lapa e Silva, Leda Fátima Jamal, Maria Alice da Silva Telles, Mário Hiroyuki Hirata, Margareth Pretti Dalcolmo (editor), Marcelo Fouad Rabahi, Michelle Cailleaux-Cesar, Moises Palaci, Nelson Morrone, Renata Leborato Guerra, Reynaldo Dietze, Silvana Spindola de Miranda, Solange Cesar Cavalcante, Susie Andries Nogueira, Tatiana Senna Galvão Nonato, Terezinha Martire, Vera Maria Nader Galesi, Valdério do Valle Dettoni.

Endereço para correspondência: Comissão de Tuberculose – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, SEPS 714/914 – Bloco E – Sala 220/223, Asa Sul, CEP 70390-145, Brasília, DF, Brasil.

Tel 55 61 3245-1030. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

Apoio financeiro: Este trabalho teve o apoio financeiro do Convênio Ministério da Saúde/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (MS/SBPT; nº 3083/2007).

Recebido para publicação em 20/8/2009. Aprovado, após revisão, em 25/8/2009.

Introdução

As metas do milênio para TB pactuadas pela Organização das Nações Unidas visam reduzir as taxas de incidência e de mortalidade em 50% até 2015. Apesar do Brasil ser ainda um dos 22 países responsáveis por 90% dos casos de TB do mundo, até o ano de 2007, ocorreu em nosso país uma queda de 26% na incidência e de 32% na mortalidade por TB. Essa queda se tornou expressiva a partir de 1999 com a implantação da estratégia DOTS. A taxa de incidência da TB durante esse período no Brasil está apresentada na Figura 1.

A taxa de incidência da TB por regiões variou de aproximadamente 30 casos/100.000 habitantes nas regiões sul e centro-oeste para aproximadamente 50 casos/100.000 habitantes nas regiões norte, nordeste e sudeste.

De acordo com o MS, o gênero masculino e o grupo etário 45-59 anos apresentam as maiores taxas de incidência. A comorbidade TB/HIV ocorreu em 6,2% dos casos (embora a solicitação de teste anti-HIV seja feita em menos da metade dos casos de TB), com os estados do RS, SC e SP mostrando os maiores percentuais, e AC e RR, os menores. O percentual de cura e abandono em 2006 foi, respectivamente, de 73% e 9% para os casos novos e de 57% e 14% para os casos HIV positivos. Adicionalmente, houve uma queda de 31% na taxa de mortalidade por 100.000 habitantes de 1990 para 2006. De acordo com dados do MS, em 2006, a maior taxa de mortalidade foi na região Nordeste, seguida pela região Sudeste.

A proposta das “III Diretrizes para TB da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)” é revisar de forma crítica o que existe de mais recente na literatura científica sobre TB e apresentar aos profissionais da área de saúde as ferramentas mais atuais para o enfrentamento da TB no nosso país.

Adicionalmente, além dos aspectos científicos abordados nestas Diretrizes, é clara, para a SBPT, a necessidade de um trabalho conjunto incorporando, além de gestores e profissionais da área de saúde, a sociedade civil e seus segmentos organizados. Somente o trabalho harmônico dos atores envolvidos nesta luta possibilitará que as metas e os seis objetivos do “Segundo Plano Global para Acabar com TB no Mundo (2006-2015)” da parceria *Stop TB* (ampliação e aperfeiçoamento da estratégia DOTS; manuseio da associação TB/HIV, TBMR e outros desafios; fortalecimento dos sistemas de saúde; engajamento de provedores de assistência global; apoio dos portadores de TB e das comunidades; e promoção de pesquisas) sejam alcançados.

Metodologia

As atuais “III Diretrizes para TB da SBPT” foram desenvolvidas pela Comissão de TB da SBPT e pelo Grupo de Trabalho das Diretrizes a partir do texto das “II Diretrizes para TB da SBPT” de 2004. A bibliografia recente em português e inglês foi revisada nas bases de dados LILACS (SciELO) e PubMed (Medline), e as principais recomendações de cada tópico foram discutidas e colocadas em destaque. As referências se acompanham do seu nível de evidência científica (entre colchetes), conforme

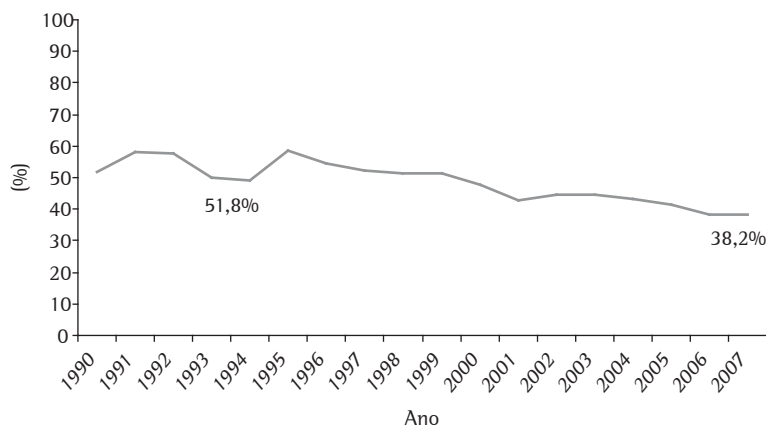


Figura 1 – Série histórica da taxa de incidência de TB por ano, Brasil, 1990-2007.

o entendimento dos redatores dos tópicos, em acordo com as orientações do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (<http://www.cebm.net>). Referências de manuais, livros-texto e guias de organizações, fundações ou sociedades científicas não estão acompanhadas da classificação do nível de evidência científica.

A primeira versão do texto atual foi redigida entre fevereiro e maio de 2009 e colocada no *website* da SBPT em maio de 2009 para consulta pública. Nos dias 19 e 20 de junho, foi realizada uma reunião entre os membros da Comissão de TB, do Grupo de Trabalho das Diretrizes e os colegas que enviaram sugestões a partir da consulta pública e que manifestaram à SBPT o desejo de participar. O texto final foi revisado e encaminhado ao editor do JBP em julho de 2009.

No Quadro 1 estão apresentadas as siglas e/ou abreviaturas utilizadas nas “III Diretrizes para Tuberculose da SBPT”; no Quadro 2, as definições utilizadas; e no Quadro 3, as recomendações destas Diretrizes.

Epidemiologia da TB

Os três componentes essenciais na epidemiologia são a frequência da ocorrência da doença,

a distribuição da mesma e os seus fatores determinantes. Para o monitoramento da frequência da ocorrência de uma doença, é fundamental um sistema de vigilância epidemiológica que permita detectar a ocorrência do evento com boa acurácia. No Brasil, isso é feito pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) para as doenças infectocontagiosas e pelo Sistema de Informação de Mortalidade com informações sobre a mortalidade geral e específica. Embora esses sistemas estejam em implementação há anos, ainda necessitam aprimoramentos. Para que se busquem os fatores determinantes sociais da doença, são necessárias pesquisas em áreas como economia, política, sociologia, antropologia, etc. Um marco teórico abrangente abará aspectos da supraestrutura da sociedade, bem como aspectos da infraestrutura.

Concluindo, são listados abaixo os diferentes níveis de atuação de pesquisa necessários para a epidemiologia da TB:

- Aspectos ligados ao hospedeiro, como perfil imunogenético, nutrição, novas vacinas, dinâmica da transmissão da doença e risco de infecção.
- Aspectos clínicos, como novos *kits* diagnósticos com custo/benefício compatíveis

Quadro 1 – Abreviaturas e siglas.

AAN	amplificação de ácidos nucleicos	Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ADA	adenosina desaminase	OMS	Organização Mundial de Saúde
ARV	antirretrovirais	O	ofloxacina
ATS	<i>American Thoracic Society</i>	PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
AST	aspartato aminotransferase	PPD	<i>purified protein derivative</i>
ALT	alanina aminotransferase	PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
BAAR	bacilo álcool-ácido resistente	PAS	ácido para-aminossalicílico
CTA	Comitê Técnico Assessor	R	rifampicina
DOTS	<i>Directly Observed Therapy, Short-course</i>	PAL	<i>Practical Approach to Lung Health</i>
E	etambutol	SIRI	síndrome da reconstituição imune
Et	etionamida	SNC	sistema nervoso central
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	SR	sintomático respiratório
FDC	<i>fixed dose combination</i>	S	estreptomicina
H	isoniazida	TB	tuberculose
HEPA	<i>high-efficiency particulate air</i>	T	terizidona
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assay</i>	TT	teste tuberculínico
IUATLD	<i>International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases</i>	TBL	tuberculose latente
ITRN	inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos	TBXDR	(<i>TB extremely drug resistant</i>) TB superresistente
LG	lavado gástrico	TBMR	tuberculose multirresistente
LSN	limite superior da normalidade	Z	pirazinamida
MNTB	micobactéria não-tuberculosa	WHO	<i>World Health Organization</i>
MS	Ministério da Saúde		

Quadro 2 – Definições.

Abandono de tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Caso de interrupção do tratamento para TB por período igual ou superior a 30 dias após a data prevista para seu retorno no tratamento autoadministrado ou 30 dias após a última ingestão de dose no tratamento supervisionado.
Ambiente de risco	<ul style="list-style-type: none"> • Locais que proporcionam elevada chance de infecção por Mtb, de paciente para indivíduos saudáveis, de paciente para paciente, ou de paciente para profissionais da área de saúde.
Busca ativa de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Busca de casos de TB pulmonar em indivíduos SR que não procuram o serviço de saúde espontaneamente (por ex: comunidade, grupos de risco elevado, etc.) ou que procurem o serviço de saúde (espontaneamente) por outro motivo que não a tosse.
Busca passiva de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Investigação de TB em indivíduos SR que procuram o serviço de saúde espontaneamente devido à tosse.
Caso de recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente com diagnóstico atual de TB bacteriologicamente positiva (microscopia ou cultura), com história de TB anterior curada com medicamentos anti-TB.
Caso novo ou virgem de tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente que nunca recebeu tratamento para a TB por um período igual ou superior a um mês.
Contato de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Contato de pelo menos 200 h de exposição a focos com escarro positivo para BAAR ou de pelo menos 400 h a focos com BAAR negativo e cultura positiva, sendo valorizado apenas o contato no mesmo espaço físico (fechado).
Diagnóstico de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura positiva para Mtb.
Diagnóstico de presunção de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de dois BAAR positivos ou um BAAR positivo associado à radiografia de tórax sugestiva de TB ou histopatologia com granuloma, com ou sem necrose de caseificação, em paciente com suspeita clínica.
Efeito <i>booster</i>	<ul style="list-style-type: none"> • TT com endureção ≥ 10 mm que tenha aumento da endureção ≥ 6 mm em relação ao TT realizado 1-2 semanas antes.
Retratamento após abandono	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente bacteriologicamente positivo, que reinicia o tratamento após o abandono.
Sintomático respiratório	<ul style="list-style-type: none"> • Indivíduo com tosse e/ou dispnéia e/ou dor torácica, acompanhado ou não de expectoração e/ou hemoptise e/ou sibilância. Na investigação de TB pulmonar, serão considerados SR os indivíduos com tosse.
Síndrome da reconstituição imune	<ul style="list-style-type: none"> • Pronunciada reação inflamatória em pacientes HIV positivos com TB que ocorre após o início da terapia ARV altamente ativa. Cursa com febre, perda de peso e aumento ganglionar, bem como consolidação pulmonar e derrame pleural. Histologicamente observa-se reação granulomatosa com ou sem caseificação. Pode ocorrer em pacientes HIV negativos após o início do tratamento para TB
TB multirresistente	<ul style="list-style-type: none"> • Mtb resistente a RH.
TB superresistente ou TBXDR	<ul style="list-style-type: none"> • Mtb resistente a RH e a uma fluoroquinolona, associada à resistência a um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina e capreomicina).
TB polirresistente	<ul style="list-style-type: none"> • TB resistente à R ou H + outro fármaco.
TB baciloscopia negativa	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente com pelo menos duas amostras de escarro com BAAR negativo (incluindo uma amostra coletada pela manhã); radiografia compatível com TB e/ou ausência de resposta clínica ao tratamento com antimicrobianos de amplo espectro (Obs: fluoroquinolonas não devem ser utilizadas, pois tem atividade contra o complexo Mtb e podem causar melhora transitória do paciente com TB); resposta satisfatória ao tratamento anti-TB.
Viragem tuberculínica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da endureção do TT ≥ 10 mm em relação a um TT realizado entre 2 semanas e 2 anos após TT anterior.

Quadro 3 – Recomendações das “III Diretrizes para TB da SBPT”.**Busca de casos de TB doença**

- 1) Para fins de busca passiva ou de busca ativa de caso de TB pulmonar, considerar indivíduos SR como aqueles com tosse ≥ 2 semanas.
- 2) Para fins de busca passiva de TB, solicitar radiografia de tórax e pesquisa direta de BAAR no escarro.

Diagnóstico de TB doença

- 3) Pacientes com suspeita de TB pulmonar devem ter pelo menos duas amostras de escarro coletadas para exame micobacteriológico e, quando possível, ao menos uma amostra coletada pela manhã.
- 4) Indivíduo SR com radiografia de tórax sugestiva de TB deve ter cultura para TB com teste de sensibilidade solicitada em pelo menos uma amostra de escarro (além da pesquisa de BAAR) sempre que possível.
- 5) Pacientes com suspeita de TB na radiografia de tórax e sem expectoração espontânea devem ser submetidos à indução de escarro.

Novas técnicas de diagnóstico em TB

- 6) Não existe no momento nenhum novo método diagnóstico para TB validado para uso na rotina.

Infecção latente por Mtb ou TBL

- 7) Radiografia de tórax e TT devem ser feitos em todo contato de adulto com TB pulmonar bacilifera, independentemente da idade.
- 8) A vacinação prévia com BCG deve ser levada em conta na interpretação do resultado do TT nos 2 primeiros anos após sua aplicação.
- 9) O tratamento da infecção latente por Mtb está indicado para indivíduos sem TB doença, pertencentes a grupos de alto risco que tenham TT positivo

Tratamento da TB doença

- 10) O esquema básico para tratamento da TB (idade ≥ 10 anos) será com quatro medicamentos nos dois primeiros meses e com dois medicamentos nos quatro meses subsequentes (2RHEZ/4RH).
- 11) A mudança do esquema de tratamento proposta pelo PNCT (2RHEZ/4RH) deve ter sua efetividade avaliada através de estudos realizados em unidades de referência.
- 12) Todos os esquemas de tratamento para TB deverão ser realizados em regime supervisionado.

TB em situações especiais e comorbidades (incluindo HIV)

- 13) O teste anti-HIV deve ser oferecido a todos os pacientes com TB.
- 14) O TT deve ser solicitado em todo paciente HIV positivo sem diagnóstico de TB doença.
- 15) Em pacientes com imunodepressão grave e suspeita de TB, o tratamento deve ser instituído enquanto se aguarda o resultado dos exames laboratoriais.
- 16) Para todo paciente com TB/HIV positivo, deve ser realizada cultura com teste de sensibilidade do escarro.

Novos medicamentos para o tratamento da TB

- 17) Não existem evidências científicas no momento que justifiquem a inclusão de novos medicamentos ao esquema de tratamento vigente.

Tratamento cirúrgico da TB

- 18) Os critérios de seleção para a ressecção em TB pulmonar são ainda controversos, e os estudos publicados não são definitivos quanto a sua contribuição.

TB na infância

- 19) O diagnóstico da TB em crianças, devido a sua característica paucibacilar, deve ser realizado através de critérios epidemiológicos e clínico-radiológicos.
- 20) O tratamento para TB deve ser iniciado para todas as crianças com diagnóstico de TB pulmonar doença pelo sistema de pontos (≥ 30 pontos).
- 21) Há indicação de quimioprevenção no recém-nascido filho de mãe com TB pulmonar com pesquisa de BAAR positiva no escarro e na criança com TBL.
- 22) Está indicada a associação de corticosteroides ao esquema anti-TB na meningoencefalite tuberculosa.

TB e biossegurança

- 23) Medidas de biossegurança devem ser adotadas em todos os ambientes de risco para TB.

TB e tabagismo

- 24) Estratégias e programas de cessação do tabagismo devem ser incorporados ao atendimento dos pacientes com TB.

e esquemas terapêuticos de duração mais curta.

- Aspectos epidemiológicos e de serviços de saúde, com análises da estrutura, do processo e dos resultados; indicadores de utilização da estrutura; indicadores dos processos; adesão ao tratamento; demanda atendida; acessibilidade; variedade de serviços; continuidade; grau de utilização; longitudinalidade; integralidade; coordenação; e avaliação da efetividade dos atributos da atenção primária. Além disso, estudos operacionais que viabilizem a utilização dos conhecimentos produzidos, que analisem os fatores que facilitam/ou inviabilizam aplicação desses conhecimentos, estudo das barreiras culturais na efetivação dos programas de saúde pública, estudos sobre o retardo no diagnóstico da doença, agilização dos serviços de saúde, estudos laboratoriais, programas de treinamento e de padronização para técnicos de laboratórios, programas de controle de TB nos hospitais, estudos sobre a epidemiologia da TB entre migrantes e a monitorização de cepas multirresistentes, bem como de cepas superresistentes.
- Aspectos da abordagem geoeconômica da TB, com técnicas de geoprocessamento e de geoestatística, com o objetivo de estimar as áreas de risco, identificar a distribuição de grupos populacionais e de fluxos migratórios, além de produzir informações estratégicas para os gestores dos serviços de saúde. Há a necessidade de se ampliar os estudos sobre sensibilidade, especificidade, representatividade, oportunidade, valor preditivo, simplicidade, flexibilidade e aceitabilidade do sistema de vigilância epidemiológica.

Busca de casos de TB pulmonar doença em adultos

Embora casos de TB pulmonar se apresentem geralmente como casos SR, a TB pulmonar representa apenas 1,4-3,0% do total de casos SR atendidos nos serviços de saúde e, por isso, a OMS sugere que a abordagem dos casos SR seja sistematizada e inclua a investigação de outras doenças, como infecção respiratória aguda, asma e DPOC, além da TB.^(1[2A]) Essa estratégia, conhecida como estratégia PAL, visa fortalecer

o sistema de saúde através da conexão entre as atividades de controle da TB e os serviços de saúde.⁽²⁾ Como o sintoma mais comum na TB pulmonar é a tosse, para fins de busca de casos de TB pulmonar, serão considerados casos SR os indivíduos com tosse. Na Figura 2, está apresentada uma proposta de algoritmo da estratégia PAL.

O atraso na identificação de casos de TB pulmonar ocorre devido à inadequada avaliação dos casos SR ou à procura tardia do serviço de saúde. Estudos no Brasil demonstraram um intervalo de tempo de 7 semanas entre o primeiro atendimento e o início do tratamento e de 10-12 semanas entre o início dos sintomas e o início do tratamento.^{(3[2C]),(4[2C]),(5[3A])}

As principais estratégias para a busca de casos de TB são a busca passiva e a busca ativa. O MS do Brasil recomenda a coleta de duas a três amostras de escarro espontâneo para pesquisa direta de BAAR em pacientes SR com tosse por 3 ou mais semanas.⁽⁶⁾ Entretanto, estudos no Brasil e na Índia mostraram que a redução do tempo de tosse para 2 semanas aumenta o número de casos de TB com pouco aumento da carga de trabalho para o sistema de saúde.^{(7[2C]),(8[3B])}

Apenas metade dos pacientes com TB pulmonar apresenta pesquisa direta de BAAR no escarro positiva, e até 30% dos pacientes não apresentam expectoração espontânea nas formas iniciais da doença. Assim, a radiografia de tórax, na abordagem inicial dos casos SR, tem grande impacto na detecção precoce da TB pulmonar.^{(9),(10[3A])} Além disso, a maioria dos casos SR tem outra doença respiratória que não a TB pulmonar e, assim, a radiografia de tórax tem papel fundamental na avaliação desses indivíduos.^{(1[2A]),(7[2C])}

A busca ativa é uma atividade multiprofissional com o objetivo de diagnosticar a TB precocemente, especialmente nos grupos com maior risco de adoecimento, como por exemplo ^{(9),(11[2A]),(12[2C]),(13[2C]),(14[2C])}:

- comunidades com alta prevalência de TB
- contatos de TB pulmonar
- portadores de HIV ou outras condições de imunodepressão
- moradores de abrigos ou asilos
- prisioneiros e profissionais da área de saúde

A primeira ferramenta utilizada na busca ativa é a identificação dos casos SR através do

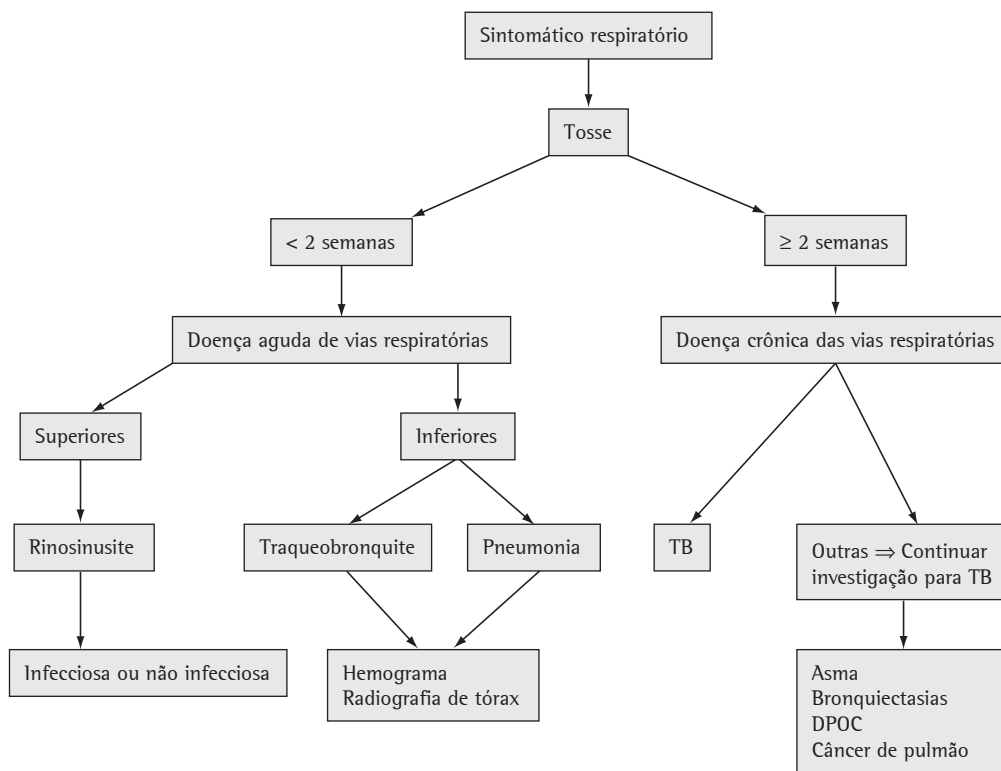


Figura 2 - Proposta de algoritmo da estratégia PAL para indivíduos com tosse. Adaptado da World Health Organization Practical Approach to Lung Health.⁽²⁾

questionamento ativo sobre a presença de tosse por pelo menos 2 semanas.^{(9),(11[2A])}

A busca ativa de TB através da pesquisa de BAAR no escarro dos casos SR tem menor efetividade do que a busca passiva e as atividades de educação sobre a TB, tanto em serviços de saúde quanto na comunidade.^{(7[2C]),(15[2C]),(16[1B]),(17[3A]),(18[1B])} Entretanto, em regiões com alta prevalência de TB e deficiência funcional do sistema de saúde, a busca ativa de casos em serviços de saúde e na comunidade tem papel complementar à busca passiva de casos de TB ao contribuir para o diagnóstico precoce dos casos bacilíferos, com redução do tempo de transmissão da doença, ainda que a relação custo-efetividade dessa estratégia não seja conhecida. Em um estudo realizado na Índia, 70% dos casos com BAAR positivo detectados por busca ativa tinham conhecimento dos seus sintomas respiratórios, e 50% haviam procurado o serviço de saúde previamente.^(19[2C]) Além disso, a probabilidade de abandono do tratamento é maior entre os casos na comunidade detectados por busca ativa e, por isso, essa estratégia é recomendada

preferencialmente nas áreas de cobertura da estratégia DOTS.^{(11[2A]),(20[3A]),(21[1B])}

Por outro lado, a busca ativa de TB em populações com risco aumentado de TB, como, por exemplo, contatos de TB pulmonar, moradores de abrigo ou asilos, prisioneiros ou profissionais da área de saúde, é a estratégia mais efetiva para reduzir custos e aumentar a detecção de casos.^{(9),(11[2A])} Nesses grupos, a radiografia de tórax está indicada nos casos SR com tosse por 2 semanas ou mais e/ou naqueles com TT positivo durante a investigação de infecção latente por Mtb, independentemente da presença de sintomas. Nos indivíduos com radiografia de tórax sugestiva de TB, estão indicadas a pesquisa de BAAR e a cultura para micobactérias em amostra respiratória.^{(6,9),(22[2C])} Devido à elevada prevalência de TB entre prisioneiros, a ATS recomenda a busca ativa de TB através da radiografia de tórax como método inicial em todos os indivíduos reclusos, independentemente da presença de sintomas respiratórios.^(9,23)

A busca de TB entre indivíduos infectados pelo HIV está apresentada no tópico “TB em situações especiais e comorbidades (incluindo HIV)”.

Diagnóstico da TB

Bacteriológico

Os primeiros exames a serem solicitados são a radiografia de tórax e a pesquisa de BAAR no escarro, que tem elevado valor preditivo positivo em nosso meio (> 95%), mas baixa sensibilidade (40-60%). No Brasil, o padrão é a coloração por Ziehl-Neelsen.⁽²⁴⁾ A coloração por auramina com leitura em microscópio de imunofluorescência é indicada para a triagem em laboratórios que processam de 30-50 amostras/dia, reduzindo o tempo de leitura dos negativos. Devem ser coletadas duas amostras de escarro espontâneo, uma no momento que o caso SR procura o atendimento e outra pela manhã ao acordar. Nos pacientes sem expectoração espontânea e radiografia sugestiva de TB, a indução de escarro com solução salina hipertônica está indicada por ter rendimento diagnóstico semelhante ao da broncoscopia com LBA.^(25[2B]) A realização de três escarros induzidos em dias diferentes é mais custo-efetiva do que uma broncoscopia para o diagnóstico de TB pulmonar.^(26[2B])

A cultura permite a identificação do Mtb e a realização do teste de sensibilidade, além de aumentar o rendimento diagnóstico em 20-40%. Os meios sólidos mais recomendados são o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh. Esse último é recomendado para a utilização nos laboratórios de menor complexidade porque não requer o uso de centrífuga.^(27[3B]) A cultura em meio sólido tem como limitação o tempo do resultado (2-8 semanas). Por isso, quando possível, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos (resultados em 10-40 dias).

Indicações da realização de cultura:

- Suspeita clínica de TB e pesquisa negativa de BAAR
- Suspeita de TB pulmonar na radiografia de tórax
- Casos de retratamento
- Pacientes HIV positivos
- Populações vulneráveis (detentos, profissionais da área de saúde, moradores de rua e populações institucionalizadas em albergues, hospitais psiquiátricos e asilos)
- Suspeitos de resistência
- Suspeita de TB extrapulmonar

A identificação de espécies consiste em distinguir as micobactérias do complexo Mtb das MNTB.

O teste de sensibilidade tem as mesmas indicações da realização da cultura. Os métodos padronizados utilizados no Brasil são: método das proporções, razão de resistência e concentração absoluta. Alguns laboratórios de referência utilizam sistemas automatizados a partir de culturas líquidas (BACTEC MGIT 960 System; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) para reduzir o tempo do resultado (10 dias).⁽²⁴⁾

Radiológico

TB primária

Embora a radiografia de tórax seja um importante meio de diagnóstico da TB primária, alterações pulmonares não são demonstradas em até 15% dos casos.^(28[2B]) As principais alterações são:

- Opacidades parenquimatosas: frequentemente unifocais e predominantemente no pulmão direito, acometendo os lobos superiores na infância e os lobos médio e inferior em adultos. Opacidades arredondadas persistentes, medindo até 3 cm de diâmetro (tuberculomas) são manifestações não habituais (descritas em até 10% dos casos), mais comuns em lobos superiores e podem estar associadas à calcificação de linfonodos hilares.⁽²⁹⁾
- Linfonodomegalia: observada na maioria das crianças e em até 40% dos adultos. Habitualmente é unilateral, podendo ser bilateral em até 30% dos casos. As regiões mais comprometidas são a região hilar e a paratraqueal direita. Frequentemente está associada com opacidades parenquimatosas e atelectasia segmentar ou lobar.
- Atelectasia: decorre da compressão extrínseca das vias aéreas por linfonodomegalias e é a principal manifestação em crianças abaixo de 2 anos. Os segmentos mais comprometidos são o anterior dos lobos superiores e o medial do lobo médio.⁽³⁰⁾
- Padrão miliar: pequenas opacidades nodulares medindo 1-3 mm de diâmetro e distribuídas de forma simétrica, podendo ser assimétrica em até 15% dos casos. Pode haver associação com opacidades

parenquimatosas em 40% dos casos em crianças e, com menor frequência, em adultos. Linfonomegalias são observadas em 95% das crianças e em cerca de 10% dos adultos.^(29,31)

- Derrame pleural: considerado uma manifestação tardia da TB primária, ocorre em 25% dos casos. É raro na infância.⁽²⁸⁾

TB pós-primária

As principais alterações na TB pós-primária são:

- Alterações parenquimatosas: tênues opacidades nodulares agrupadas, de limites imprecisos, localizadas principalmente nos ápices pulmonares e regiões infraclaviculares e intercleido-hilares, correspondendo aos segmentos apical e posterior dos lobos superiores e ao segmento superior dos lobos inferiores. Podem progredir para aspecto heterogêneo segmentar ou lobar, bilaterais em até 2/3 dos casos. A disseminação linfática local é caracterizada por linhas e faixas de permeio a opacidades parenquimatosas. A disseminação broncogênica é caracterizada por pequenas opacidades lineares e nodulares agrupadas (melhor identificadas por TCAR). O padrão clássico da TB pós-primária é a cavidade, única ou múltipla, em média com cerca de 2 cm de diâmetro, localizada preferencialmente nos segmentos apicais e dorsais. Raramente tem nível líquido no seu interior. Após a cura, essas lesões tornam-se fibróticas, eventualmente calcificadas, associadas com distorção da arquitetura parenquimatosa, bronquiectasias de tração, desvio das estruturas mediastinais e tuberculomas.⁽²⁸⁻³⁰⁾ As apresentações atípicas se localizam em segmentos anteriores dos lobos superiores e em segmentos basais. As manifestações radiográficas da TB associada à AIDS dependem do grau de imunossupressão. Naqueles com CD4 abaixo de 200 células/mm³, a radiografia do tórax pode ser normal em até 20% dos casos.
- Alterações das vias aéreas: 9-40% dos casos têm envolvimento brônquico, caracterizado por estenose demonstrada por atelectasia.^(28,29)

TCAR

A TCAR pode ser indicada em casos SR com BAAR negativo no escarro ou incapazes de fornecer material para exames micobacteriológicos quando a radiografia é insuficiente para o diagnóstico. As principais alterações são nódulos do espaço aéreo ou nódulos acinares associados a ramificações lineares, configurando o padrão de árvore em brotamento. As opacidades acinares traduzem as alterações inflamatórias granulomatosas do bronquíolo terminal e dos ductos alveolares. São observadas na radiografia de metade dos casos de TB, mas a TCAR é capaz de demonstrá-las em até 98% dos casos. Outros achados incluem o espessamento das paredes brônquicas, a dilatação e a aproximação das mesmas. Em relação à TB miliar, a TCAR é mais sensível do que a radiografia de tórax na definição e distribuição dos micronódulos e na avaliação mediastinal; porém, é pouco específica. Podem ser visualizadas opacidades parenquimatosas, pequenas cavidades, nódulos acinares, linfonomegalias e derrame pleural associado.^{(29,31),(32[4]),(33[2B])}

Diagnóstico da TB BAAR negativo

Em países com limitados recursos econômicos, está indicado um curso de antibiótico inespecífico (deve ser evitado o uso de fluoroquinolonas pelo potencial efeito em micobactérias) para a exclusão de infecção bacteriana. Não existem evidências científicas que justifiquem dois cursos de antibióticos inespecíficos sucessivos em pacientes ambulatoriais. Um teste terapêutico com drogas anti-TB não está indicado como instrumento diagnóstico a princípio. Exames inespecíficos, como marcadores de inflamação (proteína C reativa, VHS, etc.) não mostram boa acurácia. Algoritmos/sistemas de pontos são úteis na condução dos casos, mas ainda precisam ser validados para utilização em adultos nos diferentes contextos epidemiológicos.^(34[2B])

Diagnóstico da TB extrapulmonar

Embora a TB extrapulmonar seja paucibacilar, o diagnóstico bacteriológico (assim como o diagnóstico histopatológico) deve ser buscado. Todo material coletado por biópsia deve ser também armazenado em água destilada ou

soro fisiológico (ambos estéreis) para viabilizar a realização da cultura.

TB pleural

A cultura associada ao exame histopatológico do fragmento pleural permite o diagnóstico em até 90% dos casos.^(35[2B]) A determinação da ADA é o método acessório principal e faz parte de um conjunto de parâmetros que autorizam o início do tratamento: exsudato com mais de 75% de linfócitos, ADA > 40 U/L e ausência de células neoplásicas.^{(36[2B]),(37[1A]),(38[2B]),(39[2B])} Deve ser utilizado o método de Giusti ou outro método validado para a dosagem de ADA.^(40[1B]) A determinação do IFN- γ tem boa evidência, mas seu custo é muito alto.^(41[2B]) Entre os métodos moleculares, *nested* PCR tem potencial utilidade, mas sem evidências para o uso clínico. O escarro induzido em indivíduos HIV negativos tem cultura positiva em 50% dos casos, mesmo quando a radiografia de tórax não apresenta outra alteração além do derrame pleural, chegando a 75% em pacientes HIV positivos.^(35[2B])

TB ganglionar periférica

Os gânglios podem fistulizar, liberando secreção onde a pesquisa de BAAR pode ser positiva. A punção/biópsia do gânglio é indicada, e o produto deve ser encaminhado para análise histopatológica, baciloscopia direta e cultura para micobactérias.⁽⁴²⁾ O método molecular de melhor desempenho é *nested* PCR, mas não há estudos sobre sua acurácia no uso rotineiro.^{(43[1A]),(44[1B])}

TB do SNC

Pode se apresentar como TB de meninge (meningite basal exsudativa) ou como TB do parênquima cerebral (tuberculoma, abscesso e cerebrites). Na suspeita, está indicada a radiografia de tórax (imagem sugestiva de TB em metade dos casos). O exame de neuroimagem (TC ou ressonância magnética) com contraste deve ser o primeiro exame a ser realizado. Os três achados de imagem mais comuns na meningite por TB são hidrocefalia, espessamento meníngeo basal e infartos do parênquima cerebral. A punção líquórica (após avaliação tomográfica) mostra pleocitose (raramente > 1.000 células/mm³), leucócitos de 100 a 500/mm³, com predomínio de linfócitos, proteína alta (100 a

500 mg%) e glicose baixa (< 40 mg%). O diagnóstico diferencial deve ser feito com causas de meningite linfocitária, sendo fundamentais a suspeita clínica, a história epidemiológica e a avaliação do estado imunológico do paciente.^(45[2A]) A pesquisa de BAAR no liquor é positiva em 5-20% dos casos, mas pode chegar a 40% se o liquor for centrifugado. A cultura é positiva na metade dos casos. A utilização de métodos de cultivo automatizados, como o BACTEC MGIT 960, pode aumentar o rendimento, com resultados em 2-3 semanas.

O teste terapêutico é válido após a avaliação clínica e laboratorial com exclusão das demais causas de meningite linfocitária.^{(45[2A]),(46[1B])} A AAN e a dosagem de ADA no liquor são promissores, mas sem força de evidência para o uso rotineiro, assim como IFN- γ .

TB das vias urinárias

O achado clássico é de leucocitúria asséptica. Hematúria isolada é incomum.^(47[2B]) A cultura de urina positiva define o diagnóstico. No mínimo três (até seis) amostras de urina matinal devem ser coletadas e enviadas ao laboratório no mesmo dia da coleta. Os achados radiológicos vão desde pequenas corrosões calciniais até fenômenos obstrutivos com hidronefrose.^{(48[3B]),(49[2B])} A urografia excretora está indicada na suspeita de TB urinária. A cistoscopia com biópsia é importante para o diagnóstico de cistite. O uso de AAN e ADA não está validado.^(41[2B])

Novas técnicas de diagnóstico da TB

Métodos moleculares

Os testes moleculares para o diagnóstico da TB são baseados na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo Mtb em espécimes clínicos, fornecendo resultados em 24-48 h. Os sistemas desenvolvidos em laboratórios de pesquisa, de caráter manual, são denominados *in house*. Alguns sistemas já estão comercialmente disponíveis sob a forma de *kits* padronizados.^{(50[2A]),(51[2A]),(52[1A])} A acurácia de diferentes métodos *in house* de AAN para o diagnóstico da TB pulmonar é heterogênea.^(53[1A]) Os métodos comerciais apresentam elevadas sensibilidade (96%) e especificidade (85%) em amostras com pesquisa de BAAR positiva, mas limitada sensibilidade (66%), apesar de alta especificidade (98%), em amostras BAAR

negativas.^(53[1A]) Na prática clínica, os testes de AAN permitem o diagnóstico precoce de TB em cerca de 60% dos casos com BAAR negativo (e posterior cultura positiva) e a diferenciação entre TB e MNTB em pacientes com BAAR positivo (em regiões com alta prevalência de doença pulmonar por MNTB).

Os testes de AAN foram aprovados pelo FDA apenas para uso em amostras respiratórias, ou seja, para a investigação de TB pulmonar. Os testes de AAN não devem ser utilizados para o monitoramento do tratamento e não substituem o exame de cultura para micobactérias.⁽⁵⁴⁾

Estudos de acurácia de novos métodos estão sendo testados no Brasil para a validação para diagnóstico, como por exemplo, o método com fita GenoType® MTBDR (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Alemanha) e GeneXpert® System (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA).

Métodos sorológicos

Não estão padronizados ou validados para o diagnóstico de TB pulmonar ou extrapulmonar.

Novas técnicas de avaliação de sensibilidade aos medicamentos

O único novo teste recomendado pela OMS para uso na rotina é a fita GenoType®, que identifica o complexo Mtb e sua resistência à H e R.^(51[2A]) Esse teste é baseado na detecção das mutações mais comuns nos genes *rpoB* e *katG*. Os métodos fenotípicos baseados em indicadores colorimétricos ainda não estão aprovados pela OMS. No entanto, alguns, por serem muito simples e por apresentarem acurácia semelhante à do método das proporções, são amplamente utilizados. Dentre esses métodos, aquele denominado de ensaio do nitrato redutase é o mais promissor, em razão de gerar resultados mais rápidos do que os demais métodos fenotípicos clássicos.^{(54[1B]),(55[1A])}

Dosagens de citocinas

A alternativa para o diagnóstico de TB infecção latente, atualmente feito pelo TT, são os chamados IGRA. Atualmente, há dois desses testes disponíveis comercialmente: QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abdingdon, Reino Unido). O uso de IGRA ainda não está validado para o uso de rotina no Brasil.^{(56[1B]),(57[1A])}

Infecção latente por Mtb

A infecção latente por Mtb, ou TBL, é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da TB doença, oferecendo a oportunidade para a adoção de medidas medicamentosas, que são denominadas atualmente de tratamento da TBL, em substituição ao termo anteriormente utilizado, quimioprofilaxia.

O diagnóstico da TBL é feito pela positividade do TT associado à exclusão de TB doença. Nos últimos anos, tem sido estudada a liberação de IFN- γ quando linfócitos do investigado são expostos a fragmentos do bacilo não presentes no BCG (ver “Dosagem de citocinas” no tópico “Novos métodos diagnósticos”)

O tamanho da enduração cutânea do TT com o PPD orienta a necessidade de tratamento da TBL nos diferentes contextos epidemiológicos, conforme apresentado no Quadro 4. Um estudo recente em nosso meio demonstrou que contatos recentes com idade ≥ 12 anos, HIV negativos e com TT ≥ 5 mm tem um risco seis vezes maior de apresentar TBL do que contatos com TT < 5 mm; além disso, os autores demonstraram que o ponto de corte do TT de 5 mm pode ser utilizado mesmo em regiões com alta prevalência de TB.^(58[2B])

Embora existam várias definições de “contato” na literatura, a definição, com base em evidências científicas, é a de Rose (contato de pelo menos 200 h de exposição a focos com BAAR positivo ou de 400 h de exposição a focos com cultura positiva, sendo valorizados apenas contatos no mesmo espaço físico).⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

Pacientes imunodeprimidos, pacientes curados da doença sem tratamento com medicamentos, pacientes com indicação de cirurgia pulmonar com suspeita ou evidência de doença anterior ou candidatos a transplantes devem ser incluídos nesse grupo. O tratamento da TBL em grávidas e em populações indígenas obedece às mesmas regras.

É importante assinalar que:

- não há necessidade de pesquisar efeito *booster* nem em profissionais da área de saúde e nem em contatos de TB.^{(62),(63[2B]),(64[2B])}
- a repetição periódica do TT nos indivíduos com TT inicial negativo deve ser feita nos grupos de risco (por exemplo, pacientes em uso de drogas anti-TNF- α ou com infecção pelo HIV).

Quadro 4 – Indicações para tratamento da TBL de acordo com a enduração do TT e como grupo de risco.
(59,85),(86[1A]),(88)

<p>TT \geq 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> Infectados com HIV Contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos Indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax Pacientes candidatos a transplantes ou transplantados Imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona \geq 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-α) <p>Viragem tuberculínica</p> <ul style="list-style-type: none"> Trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos Pessoal de laboratórios de micobactérias Profissionais da área da saúde Contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade <p>TT \geq 10 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> Contatos recentes (< 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos Usuários de drogas injetáveis Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulino dependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia, hemodiálise, <i>by-pass</i> gastrointestinal Populações indígenas <p>Independente do TT</p> <ul style="list-style-type: none"> Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (< 2 anos) com TB pulmonar bacilífera ou apresentando imagem radiográfica de seqüela de TB pulmonar sem história prévia de tratamento para TB, independente do valor do TT (mesmo com TT < 5 mm)

- contatos recentes que apresentem TT negativo (< 5 mm) devem ser submetidos a um novo teste após 6-12 semanas para avaliação de viragem (conversão) tuberculínica.
- candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- α devem completar pelo menos um mês de tratamento para TBL antes do início da terapia.
- a proteção do tratamento da TBL nos contatos se estende por praticamente toda a vida (exceto em caso de reinfecção), embora seja mais marcante nos primeiros anos.^(65[1B])

Tratamento da TBL

O tratamento da TBL está indicado para os grupos apresentados no Quadro 4, assintomáticos e com radiografia de tórax normal.⁽⁶⁶⁾ O medicamento atualmente indicado é a H na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por 6 meses; o prolongamento para 9 meses traz poucas vantagens em relação à probabilidade de doença futura.⁽⁶⁷⁾ A possibilidade do diagnóstico de TB doença deve ser sempre afastada antes de ser iniciado o tratamento da TBL.

Reações adversas

Pouco frequentes e em geral não determinam sua suspensão. A hepatopatia ocorre raramente, ao contrário do que se pensava, não havendo necessidade de acompanhamento laboratorial.^{(68[2C]),(69[2C])} Queixas gástricas, urticária, prejuízo da memória, dificuldades no aprendizado, sonolência excessiva, insônia, alterações na caligrafia, entre outros, são também incomuns.^(68[2C]) Como a população bacilar nesses indivíduos é pequena, não há risco de seleção de cepas resistentes durante o tratamento da TBL com H.

Exames laboratoriais antes e durante o tratamento da TBL

São as mesmas indicações apontadas em “Tratamento da TB em hepatopatias”, apresentado no tópico “TB em situações especiais e comorbidades (incluindo HIV)”. A suspensão da H está indicada no caso de ALT > 3 \times LSN, se associada com sinais ou sintomas, e em caso de ALT > 5 \times LSN, mesmo em pacientes assintomáticos.

A possibilidade de tratamentos mais curtos é desejável e, nesse sentido, algumas alterna-

tivas foram sugeridas. A associação de RZ por 2-3 meses é contraindicada pelo risco elevado de hepatopatia e óbito. A associação HR por 3 meses ou apenas R por 2-4 meses tem se mostrado eficaz, associada à toxicidade mínima, e pode ser indicada aos que não toleram H.^(70[2A])

Os contatos de pacientes portadores de bacilos resistentes devem ser submetidos ao tratamento da TBL, mas não há evidência científica quanto ao melhor esquema. As associações EZ ou E+fluoroquinolona têm sido preconizadas se houver resistência à H e à R; a lógica indica que contatos de casos de TBMR devem ser tratados com os medicamentos aos quais os bacilos sejam sensíveis, mesmo com aqueles com menor poder bactericida ou bacteriostático.^(71[2C])

A repetição do tratamento da TBL deve ser considerada em duas condições:

- persistência da imunodepressão (a cada 2 ou 3 anos)
- re-exposição a focos bacilíferos (sempre que ocorrer)

Tratamento da TB

O sistema de tratamento para TB recomendado pelo PNCT/MS desde 1979, com a introdução da R e unificações de ações, está sendo modificado. As principais mudanças propostas pelo CTA do PNCT/MS são:

- Introduzir um quarto fármaco, o E, na fase de ataque (esquema 2RHZE/4RH).
- Adotar a associação dos fármacos em forma de comprimidos, com doses fixas

combinadas 4 em 1 (RHZE), para a fase de tratamento intensivo, e 2 em 1 (RH), para fase de continuação.

- Utilizar formulações de comprimidos em substituição às cápsulas anteriormente disponíveis.
- Adequar as doses de H e Z em adultos para 300 mg/dia e 1.600 mg/dia, respectivamente.

Assim, os esquemas de tratamento da TB preconizados pelo PNCT serão:

Esquema básico (2RHZE/4RH)

Indicado para todos os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono (Quadro 5).

O PNCT propõe ainda que os pacientes que apresentarem pesquisa direta de BAAR positiva no final do segundo mês de tratamento realizem cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade ao final do segundo mês pela possibilidade de TB resistente.

Esquema para meningoencefalite (2RHZE/7RH)

Na forma meningoencefálica, é recomendado o uso concomitante de corticosteroide v.o. (prednisona na dose de 1-2 mg/kg/dia por 4 semanas) ou i.v. nos casos graves (dexametasona na dose de 0,3-0,4 mg/kg/dia por

Quadro 5 – Esquema básico para tratamento de TB no Brasil.

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia Z: 35 mg/kg/dia E: 25 mg/kg/dia	2
		20-35 kg	2 comprimidos	
		36-50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4 RH ^a Fase de manutenção	RH	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia	4
		20-35 kg	2 comprimidos	
		36-50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	

O número antecedendo a sigla indica o número de meses de tratamento; dose por comprimido: R = 150 mg; H = 75 mg; Z = 400 mg; E = 275 mg. ^aNos primeiros meses de implantação do novo esquema, a fase de manutenção continuará sob a forma de cápsulas.

4-8 semanas) com redução gradual da dosagem nas 4 semanas subsequentes (Quadro 6).⁽⁷²⁾

Esquema para crianças

Para crianças (pacientes com menos de 10 anos de idade), continua o tratamento atual com três medicamentos: R (10 mg/kg), H (10 mg/kg) e Z (35 mg/kg). Novas formulações em comprimidos dispersíveis estão sendo elaboradas. Uma das justificativas para a não utilização do E em crianças é a dificuldade de identificar precocemente a neurite ótica (reação adversa ao uso do E) nessa faixa etária.

Outras propostas do CTA/MS

Esquema para TBMR (2S₃EOZT/4S₃EOZT/12EOT)

Será padronizado e composto de cinco medicamentos (SEOZT) na fase intensiva e três medicamentos na fase de manutenção (EOT), conforme detalhado no Quadro 7.

A S deverá ser utilizada 5 dias por semana nos 2 primeiros meses, seguido de 3 vezes por semana nos 4 meses subsequentes. O regime de tratamento deve ser supervisionado, com duração de 18 meses, e acompanhado em uma unidade de referência terciária.^{(73[2B]),(74)} Existe alguma discussão sobre a fluoroquinolona (componente obrigatório dos esquemas de tratamento de TBMR) a ser utilizada. A O é uma opção, por ter menor custo e pela experi-

ência com 3.900 pacientes registrados no banco de dados do sistema de notificação de casos de TBMR do MS. A levofloxacina e a moxifloxacina também estão sendo consideradas. Porém, a falta de estudos sobre a utilização da moxifloxacina por períodos prolongados e as evidências sugerindo esse fármaco como uma alternativa futura para a diminuição do tempo de tratamento em pacientes virgens de tratamento falam contra a moxifloxacina para pacientes com TBMR.^(75[1B]) São necessários estudos adicionais comparando esquemas contendo O vs. levofloxacina para o tratamento de TBMR.

As indicações de 2S₃EOZT/4S₃EOZT/12EOT são as seguintes:

- Falência ao esquema básico, com resistência à R + H ou R + H + outro fármaco de primeira linha.
- Impossibilidade de uso do esquema básico por intolerância a dois ou mais medicamentos.

Observações

- Na impossibilidade do uso da S, utilizar a amicacina na mesma frequência.
- Na suspeita de falência, prolongar a utilização do esquema básico até o resultado da cultura e do teste de sensibilidade. Considerar também as possibilidades de: (a) infecção por MNTB; (b) erro de dosagens dos medicamentos; (c) irregularidade de

Quadro 6 - Esquema de tratamento para forma meningoencefálica.

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia Z: 35 mg/kg/dia E: 25 mg/kg/dia	2
		20-35 kg	2 comprimidos	
		36-50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
7RH ^a Fase de manutenção	RH	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia	7
		20-35 kg	2 comprimidos	
		36-50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	

O número antecedendo a sigla indica o número de meses de tratamento; dose por comprimido: R = 150 mg; H = 75 mg; Z = 400 mg; E = 275 mg. ^aNos primeiros meses de implantação do novo esquema, a fase de manutenção continuará sob a forma de cápsulas.

Quadro 7 – Esquema para TBMR.

Esquema	Medicamentos	Faixa de peso	Dose	Meses
2S ₅ OZT Fase intensiva (1ª etapa)	S	Até 20 kg	20 mg/kg/dia	2
		20-50 kg	500 mg/dia	
		> 50 kg	1.000 mg/dia	
	E	Até 20 kg	25 mg/kg/dia	
		20-50 kg	800 mg/dia	
		> 50 kg	1.200 mg/dia	
	O	Até 20 kg	10 mg/kg/dia	
		20-50 kg	400 mg/dia	
		> 50 kg	800 mg/dia	
	Z	Até 20 kg	35 mg/kg/dia	
		20-50 kg	1.000 mg/dia	
		> 50 kg	1.500 mg/dia	
T	Até 20 kg	250 mg/dia		
	20-50 kg	500 mg/dia		
	> 50 kg	750 mg/dia		
4S ₃ EOZT Fase intensiva (2ª etapa)	S	Até 20 kg	20 mg/kg/dia	4
		20-50 kg	500 mg/dia	
		> 50 kg	1.000 mg/dia	
	E	Até 20 kg	25 mg/kg/dia	
		20-50 kg	800 mg/dia	
		> 50 kg	1.200 mg/dia	
	O	Até 20 kg	10 mg/kg/dia	
		20-50 kg	400 mg/dia	
		> 50 kg	800 mg/dia	
	Z	Até 20 kg	35 mg/kg/dia	
		20-50 kg	1.000 mg/dia	
		> 50 kg	1.500 mg/dia	
T	Até 20 kg	250 mg/dia		
	20-50 kg	500 mg/dia		
	> 50 kg	750 mg/dia		
12EOT Fase de manutenção	E	Até 20 kg	25 mg/kg/dia	12
		20-50 kg	800 mg/dia	
		> 50 kg	1.200 mg/dia	
	O	Até 20 kg	10 mg/kg/dia	
		20-50 kg	400 mg/dia	
		> 50 kg	800 mg/dia	
	T	Até 20 kg	250 mg/dia	
		20-50 kg	500 mg/dia	
		> 50 kg	750 mg/dia	

O número antecedendo a sigla indica o número de meses de tratamento; o número subscrito após a letra na sigla indica o número de dias da semana em que o medicamento será administrado.

uso dos medicamentos em caso de regimes autoadministrados e; (d) absorção inadequada dos medicamentos (mais rara).

Esquema para superresistência (TBXDR)

Deve ser feito o encaminhamento para referência terciária e a utilização de esquemas individualizados com fármacos de reserva. Serão disponibilizados nas referidas unidades de referência os seguintes fármacos: capreomicina, moxifloxacina, PAS e etionamida.

Esquema para TB polirresistente

Esquemas individualizados de acordo com o teste de sensibilidade.

Esquema em caso de intolerância a um medicamento

- Intolerância à R: 2HZES₅\10HE
- Intolerância à H: 2RZES₅\7RE
- Intolerância à Z: 2RHE\7RH
- Intolerância ao E :2RHZ\4RH

Esquema para caso de doença hepática antes ou durante o tratamento

Ver tópico “TB em situações especiais e comorbidades (incluindo HIV)”

Recomendações finais do CTA/MS

- Todos os casos de falência ou de TBMR, além dos que necessitem de esquemas especiais, devem ser encaminhados para os centros de referência, notificados no Sistema TBMR e encerrados no SINAN.^(73[2B])
- Até que a formulação 4 em 1 esteja disponível e a capacitação dos profissionais de saúde do PCT realizada, continua sendo preconizado o esquema RHZ.
- Continuarão disponíveis as medicações em formulações individualizadas em comprimidos (R, 300 mg; R, 150 mg; H, 100 mg; H, 300 mg; Z, 500 mg; e E, 400 mg), e em suspensão (R a 2% e Z a 3%) para a composição dos esquemas especiais.
- Para os casos de coinfeção TB\HIV-AIDS que necessitem de terapia ARV incompatível com o uso de R (inibidores de protease), a rifabutina estará disponível para a composição do esquema básico, no lugar da R.

Comentários sobre as propostas do PNCT

A principal modificação do tratamento da TB apresentada na nota técnica do CTA/PNCT/MS (aumentar o E ao esquema RHZ) é consequência dos dados do “II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos anti-TB (2007-2008)”, que mostraram um aumento da taxa de resistência primária à H de 3,5% para 6,0% e à R de 0,2% para 1,5%, entre os anos de 1997 (período do “I Inquérito Nacional de Resistência”) e 2007 no Brasil. (Ministério da Saúde. II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos anti-TB, 2008 – dados não publicados). O risco de falência ao tratamento em pacientes com TB e resistência inicial à H ou à R tratados com RHZ (esquema atualmente utilizado) existe, mas é baixo. Por outro lado, o risco de recidiva de doença é maior do que o habitual, que costuma ficar em torno de 50%.^{(76),(77[2B]),(78[2B]),(79[2B])} A escolha do E como quarto medicamento se baseia em dados de ensaios clínicos das décadas de 1960 e 1970, que demonstraram que a R, a S e o E eram os medicamentos que, associados à H, tinham maior capacidade de reduzir a falência de tratamento devido à seleção de cepas resistentes.⁽⁸⁰⁾ Assim, a adição do E ao esquema praticamente elimina o risco de falência e reduz o risco de recidiva nos pacientes com resistência primária isolada à H ou à R. Entretanto, a adição do E não altera as taxas de falência ou recidiva em pacientes que apresentem outros padrões de resistência.⁽⁷⁶⁾ Adicionalmente, o esquema RHZE já é utilizado em praticamente todos os países há anos, com os mesmos objetivos.

A combinação dos fármacos anti-TB com doses fixas no mesmo comprimido (FDC) tem sido recomendada pela OMS e pela IUATLD como uma medida adicional com o objetivo de aumentar a adesão ao tratamento pela diminuição do número de comprimidos a serem ingeridos.^(81,82) Em uma meta-análise publicada em 2007, encontraram-se dois estudos em TB comparando a adesão ao tratamento entre medicação FDC e comprimidos individuais entre 1966 e 2005.^(83[2A]) Em ambos os estudos, a utilização de medicação FDC reduziu o risco de abandono do tratamento em cerca de 11%, mas com IC95% muito amplos (ambos passando por 1, ou seja, pelo efeito nulo). As vantagens dos medicamentos sob a forma de FDC são: (a) menos erros de prescrição; (b) menor número de comprimidos; e (c) impossibilidade

do paciente selecionar o medicamento a ser ingerido. As principais desvantagens descritas da combinação de três ou mais fármacos em um só comprimido são: (a) um erro de prescrição pode ocasionar superdosagem ou subdosagem; (b) alterações na biodisponibilidade da R; e (c) dificuldades para determinar qual o fármaco responsável quando da ocorrência de reações adversas. Adicionalmente, não está claro ainda se haveria ou não problemas de absorção em pacientes HIV positivos (sobretudo com dosagem sérica de CD4 baixa), como pode ocorrer mesmo com os fármacos em comprimidos individuais.^(84[2B]) Dessa forma, uma recomendação destas Diretrizes é que estudos, com dados coletados sob “boas práticas clínicas”, sejam conduzidos em alguns centros, de forma que o impacto dessas modificações possa ser avaliado.

O *Study 22 – The Tuberculosis Trials Consortium* demonstrou que 21% dos pacientes do braço controle (tratamento intermitente RH 2 x semana na fase de continuação), que apresentavam cavitação na radiografia de tórax de admissão e cultura positiva ao final do segundo mês, tiveram recidiva de TB; em contraste, apenas 6% dos pacientes que tinham radiografia de tórax demonstrando cavidade ou cultura positiva aos 2 meses e 2% dos pacientes sem cavitação e sem cultura positiva tiveram recidivas.^(85[1B]) Dados ainda não publicados de um estudo secundário de um ensaio clínico demonstraram que 25% dos pacientes com TB sensível a todos os medicamentos e 24% dos pacientes com TB resistente a pelo menos um medicamento do esquema RHZE tinham BAAR positivo no final do segundo mês de tratamento, mostrando não haver relação entre o resultado do BAAR no escarro e resistência.^(75[1B]) Dessa forma, não há evidências científicas que dêem base à recomendação da realização de cultura com teste de sensibilidade somente para pacientes com BAAR positivo ao final do segundo mês de tratamento.

TB em situações especiais e comorbidades (incluindo HIV)

TB/HIV

A infecção pelo HIV aumenta muito o risco de adoecimento por TB, e mesmo pacientes sob terapia ARV têm elevada incidência de TB.⁽⁸⁶⁾

Pacientes HIV positivos têm menor rendimento da pesquisa de BAAR no escarro, maior prevalência de infecção por MNTB e maior incidência de TBMR.^{(74),(87[2C])} Assim, além da pesquisa de BAAR, devem ser solicitadas cultura, identificação e teste de sensibilidade.

Em pacientes com TB/HIV, deve ser dada prioridade ao tratamento para TB e, quando indicado, iniciar ARV 2-4 semanas após o início do tratamento da TB. Os esquemas recomendados são os mesmos dos pacientes HIV negativos (ver tópico “Tratamento da TB”), com a possibilidade de substituição da R pela rifabutina em paciente utilizando ARV incompatível com R.^(88,89) A melhor opção para compor o esquema ARV é o efavirenz associado a dois ITRN, não sendo necessária a alteração da dose quando administrado com R.^(89,90)

A ocorrência de SIRI não indica a suspensão de nenhum dos tratamentos. Seu manejo inclui o uso de corticosteroides nos casos mais graves.^(89,90)

TBL

Ver tópico “Infecção latente por Mtb”.

TB em diabéticos

Considerar a extensão do tratamento para 9 meses e substituir o hipoglicemiante oral por insulina durante o tratamento (manter glicemia de jejum ≤ 160 mg/dL).

TB na gestante

Indicada a piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação pelo risco de crise convulsiva no recém-nato (devido à H). O esquema RHZE pode ser administrado nas doses habituais. No entanto, a R não deve ser administrada em doses aumentadas em esquemas intermitentes devido ao risco de hipoprotrombinemia e sangramento. Há contraindicação de uso de Et, S e quinolonas em grávidas.^(89,91,92)

TB na insuficiência renal

R, H e Z são seguras e podem ser prescritas nas dosagens normais. O tratamento somente é modificado em casos de insuficiência renal com *clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min ou em diálise. Recomenda-se evitar S e E; caso não haja outra alternativa, administrá-las em doses redu-

zidas e com intervalos maiores. O esquema mais seguro é 2HRZ/4HR.⁽⁸⁹⁾ Na impossibilidade do uso do esquema básico, outros medicamentos são recomendados (Quadro 8).

Hepatopatias e TB

Solicitar exames laboratoriais (ALT/AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina) no início e durante o tratamento de paciente adulto com história de:

- consumo de álcool
- doença hepática ou hepatite (passada ou atual)
- em uso de outras medicações hepatotóxicas
- infecção pelo HIV

Em caso de hepatite ou doença hepática sem fator etiológico aparente, solicitar também marcadores de hepatite viral. O aumento de fosfatase alcalina e/ou bilirrubina, com pouco ou nenhum aumento da ALT (anteriormente denominada TGP), indica colestase. O aumento de ALT (TGP) é mais específico para dano hepatocelular que AST (TGO), que pode também ser indicativo de anormalidades em músculo, coração ou rim.

Tratamento da TB e hepatopatia^(1,88,93,94)

Hepatopatia antes do início do tratamento:

- Doença hepática (porém sem cirrose) estável ou instável + exames basais (antes do início do tratamento), mostrando:
 - › ALT/AST > 3 × LSN = RHE por 9 meses
 - › ALT/AST ≤ 3 × LSN = RHZE por 6 meses
- Cirrose hepática = RE + (levofloxacina ou moxifloxacina ou O ou cicloserina) por 12-18 meses
- Doença hepática crônica estabelecida

Quadro 8 – Tratamento da TB na insuficiência renal avançada.^(87[2C])

Medicamento	Dose e frequência
Isoniazida	300 mg/dia ou 900mg/3 × semana
Rifampicina	600 mg/dia ou 600mg/3 × semana
Pirazinamida	25-35 mg/kg por dose/3 × semana
Etambutol	15-25 mg/kg por dose/3 × semana
Etionamida	250-500 mg/dose/diariamente
Estreptomina	12-15 mg/kg/dose/2-3 × semana
Amicacina	12-15 mg/kg/dose/2-3 × semana

- › Sem evidências clínicas de doença e com ALT/AST ≤ 3 × LSN
- › RHZE normalmente (mesmo que sejam portadores de vírus da hepatite ou tenham antecedentes de hepatite aguda ou hábitos alcoólicos excessivos). Acompanhar com exames laboratoriais periódicos.⁽⁸⁸⁾
- › Com evidências clínicas de doença ou com ALT/AST > 3 × LSN
 - › 2HRES/6HE ou 2HRE/6HE ou 2HSE/10HE ou 3SEO/9EO

Observações

- Tanto R, quanto H e Z são hepatotóxicas. No entanto, R é a que menos causa dano hepatocelular (embora possa causar icterícia colestatia), e Z é a mais hepatotóxica delas. Em função da eficácia de H e, sobretudo, de R, pode ser sempre tentado seu uso, mesmo quando da pré-existência de dano hepático.^(89,95,96)
- A hepatotoxicidade é causada pela dupla R+H. A R raramente provoca alteração hepática sozinha. Assim, teoricamente, a alternativa pode ser também o esquema 2RSE/7RE ou 6RE+levofloxacina, embora não existam evidências científicas para nenhum desses dois esquemas.
- E causa dano hepático raramente.

Hepatite aguda

Se não for possível retardar o início do tratamento da TB até a resolução da hepatite, prescrever 3SE/6RH ou 3SEO/6RH (em TB extensa). Administrar a O em dose única matinal. A dose para paciente ≤ 45 kg é de 400 mg/dia. Para pacientes > 45 kg, existem evidências para o uso de 400 mg/dia^(97[2B]) e para o uso de 600 mg (3 comprimidos de 200 mg/dia).^(98[2C]) Em função da indisponibilidade de comprimidos de O com 200 mg e pela impossibilidade da fragmentação do comprimido de 400 mg em duas metades idênticas, alguns centros prescrevem dois comprimidos de 400 mg (800 mg/dia) de O para pacientes > 45 kg (aparentemente sem problemas), embora não haja evidência científica para essa dosagem.

Hepatotoxicidade após o início do tratamento

- ALT/AST > 5 × LSN (com ou sem icterícia), ou icterícia (com ou sem aumento de ALT/AST) ou sintomas hepáticos: suspender o esquema e investigar abuso de álcool, doença biliar ou uso de outras drogas hepatotóxicas.
- Em casos graves e até que se detecte a causa da anormalidade ou em casos em que as enzimas e/ou bilirrubinas não normalizam após 4 semanas sem tratamento, utilizar 3SEO/9EO, acrescido ou não de H.^(97,98)

Reintrodução do esquema RHZE (1,88,93,94)

- ALT/AST < 2 × LSN: reiniciar RHZ um a um. Primeiro R (com ou sem E); 3-7 dias após a reintrodução, solicitar exames; se não houver aumento de ALT/AST, reintroduzir H; 1 semana após a reintrodução de H, se não houver aumento de ALT/AST, reiniciar Z
- Caso os sintomas reapareçam ou ALT/AST aumente, suspender o último medicamento adicionado.
- Em pacientes com hepatotoxicidade prolongada ou grave, não reintroduzir Z e prolongar o tratamento por 9 meses.

Observações

- Pode ocorrer um aumento transitório de ALT/AST durante as primeiras semanas de tratamento com o esquema RHZE. Somente suspender o esquema se houver aumento ALT/AST > 3 × LSN acompanhado de sintomas (anorexia ou mal-estar ou vômitos) ou aumento de ALT/AST > 5 × LSN, com ou sem sintomas, ou aumento

de bilirrubina (ou icterícia clínica) ou de fosfatase alcalina.

- Alterações hepáticas podem ser causadas pela TB e melhoram após o início do tratamento.
- Se houver história de alcoolismo, utilizar piridoxina 50mg/dia para a prevenção da neurite periférica.

Transplantados, portadores de silicose ou de neoplasia maligna ou pacientes usando medicamento imunossupressor

O tratamento pode ser prolongado para 9 meses, e o acompanhamento deve ser realizado por 2 anos após a cura, através de consultas trimestrais.⁽⁹⁹⁾

Novos medicamentos para o tratamento da TB

Os estudos para o desenvolvimento e a validação de novos medicamentos anti-TB devem objetivar:

- encurtar o tempo de tratamento da TB doença e da TBL
- reduzir a interação medicamentosa com os ARV
- encontrar alternativas terapêuticas para o tratamento da TBMR

No Quadro 9, estão listados os principais medicamentos para o tratamento da TB avaliados em ensaios clínicos.

Já foi demonstrado que as fluoroquinolonas possuem atividade bactericida *in vitro* e *in vivo* contra o Mtb.^(100,101) Estudos clínicos demonstraram que a associação de uma fluoroquinolona ao esquema de primeira linha aumentou de forma significativa a taxa de conversão da cultura no segundo e no terceiro mês de tratamento e que

Quadro 9 – Principais medicamentos com atividade anti-TB avaliados em estudos clínicos.

Medicamento	Fase de estudo
Fluoroquinolonas	Ensaio de fase II para TB sensível ^a
Diarilquinolina TMC 207	Ensaio de fase II em TBMR ^b
Nitroimidazólicos PA-824 e OPC-67683	PA-824: ensaio de fase IIa para TB sensível ^a
	OPC-67683: ensaio de fase II para TBMR ^a
Linezolida	Fase IIa para TB sensível e IIb para TBMR ^a
Etilenodiamina Q109	Fase 1 ^b
Pirrol LL-3858	Fase 1 ^b

^aconcluído; ^bem andamento.

os esquemas contendo moxifloxacina foram melhores do que aqueles contendo E ou O ou gatifloxacina. Entretanto, não houve diferença entre o esquema R + moxifloxacina + ZE e o esquema RHZE.^{(75[1B]),(101[1B]),(102[1B])} Portanto, a moxifloxacina é potencialmente útil em esquemas terapêuticos com vistas ao encurtamento do tempo de tratamento. No Quadro 10, estão listados os ensaios clínicos com fluoroquinolonas recentemente concluídos.

Tratamento cirúrgico da TB pulmonar

As principais indicações cirúrgicas em casos de TB pulmonar ativa são:

- TBMR
- Efeitos adversos graves aos fármacos anti-TB
- Hemoptise não controlada e/ou de repetição
- Complicações: empiema, pneumotórax e fístula broncopulmonar
- Linfadenomegalias com compressão da árvore traqueobrônquica

As indicações de tratamento cirúrgico sem TB em atividade (sequela ou resíduo) são:

- Resíduo pulmonar sintomático (infecções repetidas e/ou hemoptise)
- Lesão pulmonar cavitária sintomática colonizada por fungos
- Hemoptise não controlada e/ou de repetição
- Complicações: empiema, pneumotórax e fístula broncopulmonar
- Para diferenciar entre TB e câncer pulmonar

TBMR

As indicações cirúrgicas na TBMR são^{(103[3B]),(104[3B]),(105[3B]),(106[3B]),(107[3B]),(108[3B]),(109[3B])}:

- a) Persistência da positividade no escarro
- b) Doença localizada, geralmente cavitária, com grande risco de recidiva e que

mantém cavernas sem sinais de regressão durante o tratamento e nos casos de pulmão destruído

- c) Perfil de grande resistência a pelo menos quatro fármacos
- d) Múltiplas recidivas
- e) Hemoptises repetidas e/ou infecção secundária

A negatização do escarro antecedendo à cirurgia ou a diminuição da população bacteriana é desejável com o objetivo de diminuir o risco de recidiva. Os pacientes com Mtb resistente à quase todos os fármacos geralmente são operados mais precocemente (1-2 meses após o início da terapia para multirresistência). Pacientes com bacilos sensíveis a alguns dos fármacos devem ser tratados durante 3-4 meses com a finalidade de negatizar o escarro ou diminuir a população bacilar. A presença de lesão cavitária reforça a indicação cirúrgica precoce em função da dificuldade de penetração dos fármacos e da maior população bacilar.^{(104[3B]),(105[3B]),(109[3B])}

Após a cirurgia, os fármacos devem ser mantidos por 18-24 meses.^{(104[3B]),(110[3B])} O estado nutricional e a extensão da doença são fatores decisivos para o sucesso do tratamento operatório. Em séries recentes, a doença foi controlada com o tratamento operatório adjuvante em até 98% dos casos, a mortalidade operatória variou de 0-3%, a morbidade de 6-30% e as principais complicações pós-operatórias foram fístula broncopulmonar e empiema.^{(103[3B]),(107[3B]),(108[3B]),(110[3B]),(111[3B]),(112[3B]),(113)}

A cirurgia como terapia adjuvante para casos de TBXR foi indicada em pacientes com lesão localizada e ausência de resposta inicial ao tratamento.^{(112[3B]),(113)}

Em algumas circunstâncias, mesmo pacientes com TB sensível aos fármacos podem ter indicação cirúrgica^{(114[4]),(115[3B])}:

Quadro 10 - Ensaios clínicos com fluoroquinolonas.

Ensaio	Número de pacientes	Esquema avaliado
Estudo 27 (CDC/ <i>Tuberculosis Trial Consortium</i>)	227	RHZE vs. RHZ+moxifloxacina
OFLOTUB <i>International Consortium</i>	217	RHZE vs. RHZ+moxifloxacina ou RHZ+gatifloxacina ou RHZ+ofloxacina
Estudo Moxi (UFRJ/Hopkins/FDA)	170	RHZE vs. RHZ+moxifloxacina
Estudo 28 (CDC/ <i>Tuberculosis Trial Consortium</i>) ^a	381	RHZE vs. R+moxifloxacina+ZE

^aDados ainda não publicados.

- Intolerância extrema aos medicamentos anti-TB
- Tratamento não concluído, mesmo após várias tentativas
- Hemoptises volumosas incontroláveis
- Lesões nodulares ou massas, em que não é possível excluir malignidade.

Hemoptise

A condição ideal é transformar o procedimento de emergência em eletivo, com a hemoptise controlada e a função pulmonar conhecida, reduzindo o risco anestésico e ressecções pulmonares extensas e desnecessárias.^{(114[4]),(115[3B]),(116[4])}

TB endobrônquica

A broncoscopia para a avaliação de doença endobrônquica está indicada na TB pulmonar quando ocorre redução volumétrica pulmonar significativa, tosse crônica inexplicável, hemoptise ou sibilos localizados.^(104[3B]) A broncoplastia e/ou a traqueoplastia estão indicadas quando, apesar do uso dos medicamentos anti-TB, ocorre estenose brônquica progressiva. Opções pouco utilizadas são: a) dilatação, que pode ser resolutiva em casos de estenose curta; b) uso de *stent*; e c) uso de laser.

Linfoadenopatia tuberculosa

Em crianças com linfoadenopatia hilar ou mediastinal, pode ocorrer compressão aguda ou crônica da árvore traqueobrônquica causando atelectasia, ulceração e perfuração brônquicas e a calcificação dos linfonodos com a formação de cálculos nos brônquios (broncolitíase) que erodem e migram para a luz brônquica. O tratamento operatório está reservado às falhas do tratamento clínico. A remoção profilática não é recomendável.^(116[4])

Seqüelas pleurais da TB

O derrame pleural por TB tem boa evolução e o encarceramento pulmonar é raro. A descorticação é considerada quando ocorre um déficit importante na função pulmonar e na capacidade laborativa. A presença de lesões broncopulmonares relevantes inviabiliza a descorticação.^{(115[4]),(117[4])}

TB na infância

Diagnóstico TB doença

Devido à dificuldade em demonstrar o Mtb nos espécimes clínicos da criança, o diagnóstico da TB doença é fundamentado em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas associados à interpretação do TT cutâneo, embora a confirmação do agente infeccioso deva ser feita sempre que possível.^(118[2B])

As manifestações clínicas são:

- febre \geq 15 dias (moderada e vespertina) e/ou irritabilidade
- tosse
- perda de peso
- sudorese noturna

Casos de pneumonia com evolução lenta (\geq 2 semanas), sem resposta a antimicrobianos também são suspeitos de TB pulmonar.^{(118[2B]),(119[4])} O TT e a radiografia de tórax estão indicados em toda criança com suspeita de TB. O aspecto mais comum na radiografia de tórax é o de TB primária (ver tópico “Diagnóstico” subtópico “Radiológico; TB primária”), assim como opacidades persistentes e /ou atelectasias que não melhoram após o uso de antibióticos. Nos adolescentes, o padrão radiológico é semelhante ao do em adultos (com infiltrados apicais com ou sem cavitação ou derrames pleurais), embora às vezes possa ser igual ao do padrão em crianças.^(120[3B]) O diagnóstico é feito na prática diária através do sistema de pontuação, conforme o Quadro 11, que apresenta sensibilidade e especificidade elevadas tanto em crianças HIV negativas, quanto em HIV positivas.^{(118[2B]),(121[2B])}

O LG não deve ser empregado como rotina e somente está indicado se e a pontuação do sistema de score for negativa para TB e houver a possibilidade de realizar cultura para Mtb.^(122[2B]) A sensibilidade da pesquisa de BAAR é de 10–15%, e a da cultura é de 30–50%.^{(123[1B]),(124[2B]),(125[3B])} A broncoscopia pode ser útil, embora o seu rendimento não seja superior à coleta de três amostras de LG.^(126[4]) A indução de escarro é um procedimento pouco invasivo e tem mostrado rendimento superior ao do LG.^{(123[1B]),(124[2B])} O valor dos testes sorológicos e dos testes de IGRA no diagnóstico da TB está discutido no tópico “Novas técnicas de diagnóstico da TB”.

Quadro 11 – Sistema de pontuação para diagnóstico de TB pulmonar em crianças (<10 anos) e em adolescentes (com BAAR negativo).

Quadro clínico-radiológico	Contato com adulto com TB	Teste tuberculínico	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas Acréscitar 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 antibióticos para germes comuns Acréscitar 15 pontos	Próximo, nos últimos 2 anos Acréscitar 10 pontos ≥ 10 mm em vacinados com BCG há menos de 2 anos ou ≥ 5 mm em vacinados há mais de 2 anos ou não vacinados Acréscitar 15 pontos	Desnutrido grave Acréscitar 5 pontos
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas 0 pontos	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas Acréscitar 5 pontos		
Infeção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos Subtrair 10 pontos	Radiografia normal Subtrair 5 pontos	Ocasional ou negativo 0 pontos	Eutrófico ou desnutrido não grave 0 pontos

Interpretação: maior ou igual a 40 pontos → diagnóstico muito provável; 30 a 35 pontos → diagnóstico possível; igual ou inferior a 25 pontos - pouco provável.

TBL

A radiografia de tórax e o TT devem ser feitos em todo contato de TB pulmonar ativa bacilífera.⁽⁶⁸⁾ Em crianças contatos de TB pulmonar, sem sintomas e com radiografia de tórax normal, o TT é considerado positivo se a endureção cutânea for ≥ 5 mm (crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas > 2 anos) ou ≥ 10 mm (crianças vacinadas com BCG ≤ 2 anos). Nos imunodeprimidos, o TT ≥ 5 mm é considerado positivo, independentemente da faixa etária e do status vacinal por BCG. Na Figura 3, é descrita a conduta em crianças com contatos de adultos com TB. O tratamento da TBL está apresentado no tópico “Infecção latente por Mtb”.

TB extrapulmonar

Cerca de 20% dos casos de TB em crianças têm apresentação extrapulmonar.^(127[3B]) As formas mais frequentes são: ganglionar periférica, pleural, óssea e a meningoencefálica.^(127[3B])

TB ganglionar periférica

Pode se apresentar sob a forma de escrófula ou escrofuloderma. Acomete mais a cadeia ganglionar cervical, unilateral ou bilateralmente, e quase sempre é assimétrica. Os gânglios têm consistência endurecida, aderentes entre si e aos planos profundos, evolução subaguda e podem

fistularizar. O diagnóstico diferencial é com a paracoccidiodomicose e com a doença da arranhadura do gato. O diagnóstico é obtido através de aspirado por agulha e/ou biópsia ganglionar. A TB ganglionar geralmente é paucibacilar enquanto na paracoccidiodomicose os fungos estão presentes em grande número.

TB pleural

Ver no tópico “Diagnóstico da TB”

TB óssea

A TB óssea corresponde a 10-20% das lesões extrapulmonares na infância. As manifestações mais comuns são espondilite, artrite e osteomielite. A espondilite tuberculosa acomete o disco intervertebral mais tardiamente no curso da doença, e a disseminação subligamentar da infecção pode levar ao envolvimento múltiplo dos corpos vertebrais, de forma contínua ou intercalada, e pode levar a grave deformidade torácica (mal de Pott). A artrite tuberculosa resulta da disseminação metafisária da infecção para a articulação. A osteomielite pode apresentar-se radiologicamente como lesões císticas bem definidas, áreas de osteólise ou como lesões infiltrativas. A radiografia, bem como a ultrasonografia e a TCAR, mostram o acometimento de tecidos moles, esclerose óssea e destruição dos elementos posteriores do corpo vertebral.

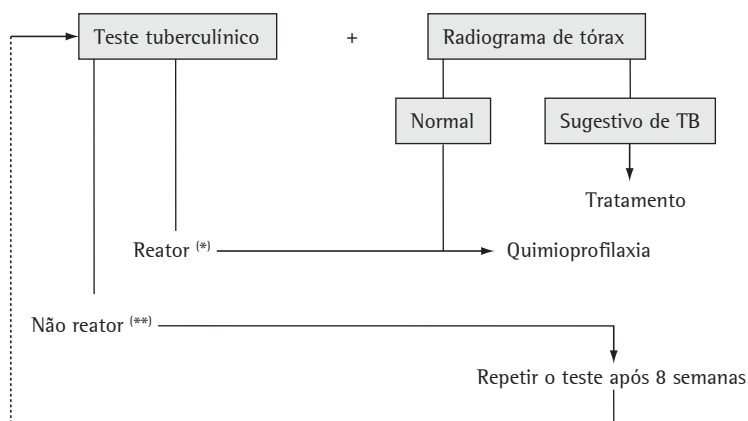


Figura 3 – Conduta em crianças contatos de TB. (*)Reator: superior a 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos ou superior a 5 mm em crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de 2 anos. No caso de o teste haver sido repetido, pode ser considerado reator se houver diferença ≥ 10 mm entre o primeiro e o segundo teste. (**)Não reator: endureção inferior ao teste reator.

A ressonância magnética é capaz de avaliar o envolvimento precoce da medula óssea e da extensão da lesão para os tecidos moles.^(128[3B]) O diagnóstico definitivo é por biópsia.

Meningoencefalite tuberculosa

Evolução subaguda, mais lenta que a meningite bacteriana. O período prodrômico (dias a semanas) cursa com febre, queda do estado geral, anorexia, podendo ou não haver tosse. Posteriormente surge cefaleia, vômitos, paralisia de pares cranianos (II, III, IV, VI e VII), sinais meníngeos, paresias, queda do nível de consciência e coma. A avaliação diagnóstica na suspeita de meningoencefalite por TB está apresentada no tópico “Diagnóstico da TB”.

TB e infecção pelo HIV em crianças

Ver tópico “TB em situações especiais e comorbidades (incluindo HIV)”.

Síndrome da reconstituição imune

Em crianças imunodeprimidas e com alta carga de micobactérias, o início da terapia ARV altamente ativa pode levar a uma síndrome de reconstituição imune, com pronunciada reação inflamatória nos locais afetados pelo Mtb. Essa cursa com febre, perda de peso e aumento ganglionar, bem como consolidação pulmonar e derrame pleural. Histologicamente observa-se reação granulomatosa com ou sem caseificação. A baciloscopia direta pode ser positiva, e a cultura invariavelmente é positiva.⁽¹²⁹⁾ Na África do Sul, em crianças com reconstituição imunológica e TB, a duração do tratamento com ARV variou de 6–105 dias e a duração do tratamento para TB de 21–59 dias. As crianças apresentaram reação paradoxal ao tratamento de ambas as doenças.^(130[3B])

Tratamento

O tratamento da TB em crianças está apresentado no tópico “Tratamento da TB”.

Vacinação BCG

A vacina BCG protege contra manifestações graves da primoinfecção por Mtb, como as disseminações hematogênicas e a meningoencefalite,

mas não evita a infecção por Mtb.^{(131[1A]),(132[1A])} A vacina BCG é prioritariamente indicada em crianças de até 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de 1 ano.^(133[1A]) Os aspectos relacionados à conservação, à aplicação e a outros procedimentos técnicos constam do manual do MS (1994).

É recomendada a vacinação BCG em:

- recém-nascidos, sempre que possível na maternidade, desde que tenham peso igual ou superior a 2 kg e sem intercorrências clínicas.
- recém-nascidos, filhos de mães com AIDS.
- crianças soropositivas para HIV ou filhos de mães com AIDS, desde que tenham TT não-reator e sejam assintomáticas para essa síndrome. Os vacinados nessa condição deverão ser acompanhados pela vigilância epidemiológica, nos serviços de referência para AIDS.
- contatos de doentes com hanseníase (normas estabelecidas pelo Programa de Controle da Hanseníase do MS). Contatos intradomiciliares, independente da forma clínica, devem receber duas doses da vacina BCG.

Revacinação BCG

A perda do efeito protetor da vacinação com BCG ao longo do tempo levou alguns países a adotar a revacinação.^(134[2A]) No Brasil, o MS recomendou a revacinação BCG na população de 6 a 14 anos em 1994. No entanto, estudos sobre revacinação BCG (inclusive no Brasil) não mostraram proteção conferida pela segunda dose de BCG contra a TB nos adolescentes revacinados.^{(134[2A]),(135[3A]),(136[3A]),(137[1A]),(138[1B])} Assim, em 2006, o MS recomendou a suspensão da revacinação BCG. Também não é recomendado revacinar a população indígena. Dessa forma, além dos contatos de hanseníase, somente deverão ser revacinados (apenas uma única vez) crianças que não apresentarem cicatriz vacinal 6 meses após a primovacinação, sendo prioritária em < 5 anos.

Contraindicações da vacinação BCG

Contraindicações relativas: recém-nascidos com peso inferior a 2 kg; afecções dermatoló-

gicas, seja no local da aplicação da vacina, sejam generalizadas; uso de imunodepressores ou de esteroides (observação: nesses casos, a vacinação será adiada até a resolução das situações apontadas).

Contraindicações absolutas: adultos infectados pelo HIV (independente de sintomas) e crianças sintomáticas; imunodeficiências primárias com comprometimento de células T.

Reações adversas da vacina BCG

Essas são raras. A maior parte resulta de técnica imperfeita, como aplicação profunda (subcutânea), inoculação de dose excessiva ou contaminação. Quando se notar, nas rotinas dos serviços de saúde, o aumento de casos de efeitos adversos, convém rever o treinamento dos vacinadores. As complicações mais comuns são: abscesso no local de aplicação, úlceras de tamanho exagerado e gânglios flutuantes e fistulizados. O tratamento deve ser feito com H (10 mg/kg de peso, até o máximo de 300 mg/dia) até a regressão da lesão, em torno de 45 dias ou mais, se necessário. Abscessos frios e gânglios flutuantes podem ser puncionados, mas não devem ser incisados. Cicatrizes queloides podem ocorrer em pessoas com propensão genética e seriam mais comuns em infectados ou em revacinados. Lesões generalizadas e doença disseminada por BCG, também raras, estão associadas à deficiência imunológica primária combinada ou à doença pelo HIV.^(139[1B])

TB e biossegurança

Já foi demonstrada a elevada taxa de transmissão de TB em ambientes fechados em países desenvolvidos e em desenvolvimento e, em razão disso, a OMS propôs que medidas de controle da transmissão da TB sejam adotadas nos chamados “ambientes de risco” (Unidades de Saúde ou não).^{(140),(141[2B]),(142[2B]),(143[4]),(144[2B]),(145)} Apesar do perfil da TB no Brasil ser mais de transmissão comunitária, elevadas taxas de transmissão de TB foram observadas em escolas médicas, hospitais universitários, serviços de emergência, prisões e casas de saúde psiquiátricas.^{(144[2B]),(146[2B]),(147[2B]),(148[2B]),(149[2B]),(150[2B]),(151[2B]),(152[2B])}

É estimado que 1-10% dos profissionais da área de saúde sejam infectados anualmente em hospitais de grande porte.⁽¹⁴⁰⁾ Em uma revisão sistemática de estudos em países de baixa e média renda, a prevalência e a incidência de TBL em profissionais da saúde variaram entre 33-79% e 0,5-14,3% por ano, respectivamente.^(153[1A])

As medidas de controle da transmissão de TB devem levar em conta o tipo de instituição e são divididas em três grupos:

- administrativas: investigação, diagnóstico e tratamento precoces; isolamento dos casos suspeitos; plano escrito para o controle de infecção
- ambientais (ou de engenharia): quartos de isolamento com ventilação natural, quartos com pressão negativa, uso de filtro HEPA
- de proteção respiratória: uso de máscaras cirúrgicas pelos pacientes e de respiradores N95 pela equipe de saúde

As medidas específicas para cada ambiente de risco estão descritas no Quadro 12.^{(145,154-156),(157[1A]),(158[4])}

O risco de infecção por Mtb será reduzido com a utilização conjunta de medidas administrativas, medidas ambientais e medidas de proteção respiratória.

TB e tabagismo

Já foi demonstrada a associação entre TB e tabagismo, bem como o aumento da infectividade, da morbidade e da mortalidade da TB nos pacientes fumantes ativos ou passivos.^{(159[1A]),(160[2B])} O tabagismo parece estar associado à demora na conversão da baciloscopia de escarro e à maior taxa de recidiva de TB.^{(161[2B]),(162[2C])} A prevalência de tabagismo entre os pacientes com TB é estimada em 52%, muito acima da que ocorre na população geral com 18 anos ou mais, que é de 14,5%.^{(163[2C]),(164)} A presença de TB entre os fumantes pode resultar em sobrecarga ao sistema de saúde pública de países em desenvolvimento. Uma estratégia eficaz de combate ao tabagismo pode ter um impacto positivo na redução da incidência da TB e na resposta da TB ao tratamento. Assim, estratégias e programas de cessação do tabagismo devem ser incorporados pelo PNCT no atendimento aos pacientes com TB.

Quadro 12 – Medidas específicas para cada ambiente de risco.

Ambiente de risco	Medidas específicas
Ambiente ambulatorial	<ul style="list-style-type: none"> • O ambiente de espera e de atendimento deve ser adequadamente ventilado. • Fluxo de ar direcionado do profissional para o paciente, evitando exposição do profissional. • O fluxo dos pacientes com suspeita de TB deve ser separado dos outros atendimentos clínicos. • Fornecer máscara cirúrgica aos pacientes com diagnóstico confirmado ou com suspeita clínica, sem tratamento ou com tratamento há menos de 2 semanas. • Definir um local para coleta de escarro, que seja isolado dos demais pacientes e com ventilação adequada (de preferência ao ar livre).
Setor de emergência de ambiente hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> • Busca ativa dos casos SR e colocação de máscara cirúrgica até afastar o diagnóstico de TB. • Coletar três amostras de escarro a cada 8 h, sendo uma em jejum pela manhã. • Realização de radiografia de tórax. • Isolamento de casos confirmados ou com alta suspeita clínica. • Sala específica para coleta de escarro, que seja isolada e com ventilação adequada. • Proteção do profissional que atende o paciente com respirador N95.
Internação	<ul style="list-style-type: none"> • Internação em quarto individual com ventilação adequada. • Os casos de TBMR requerem isolamento em enfermaria separada, com quarto adequadamente ventilado ou, de preferência, com pressão negativa e controle de saída com filtro HEPA • Uso de respirador N95 pelos profissionais de saúde. • Uso de máscara cirúrgica no paciente, quando houver necessidade de transporte a outra unidade. • Manter essas recomendações até 2 semanas após o início de tratamento efetivo.
Ambiente laboratorial – Sala de espera	<ul style="list-style-type: none"> • A sala de espera deve ser adequadamente aerada e com fluxo direcionado. • Fornecer frasco de colheita de boca larga, estéril e lenço de papel para limpeza da boca. • Todos os atendentes devem usar luvas, máscara e gorro. • O transporte das amostras da sala de colheita até a sala de processamento deve ser realizado em um recipiente rígido e inquebrável com tampa hermética.
Ambiente laboratorial – Sala de preparo de amostra	<ul style="list-style-type: none"> • Sala de barreira física nível 2 de biossegurança, no mínimo, para preparo de escarro para lâmina de baciloscopia. • Sala de barreira física nível 3 de biossegurança para preparo de escarro para cultivo e para procedimentos onde há a concentração de amostras por processos de centrifugação ou semelhante. A cabine de proteção microbiológica deve ser do tipo classe 2B2. • Os profissionais devem estar adequadamente paramentados com aventais com punho fechado, impermeáveis, com fechamento na parte traseira, calçando sapatos fechados antiderrapantes e usando luvas cirúrgicas, máscara N95, óculos de proteção e gorro. • O material de descarte produzido pela manipulação deve ser autoclavado e embalado em sacos com sinal de material contaminante.
Ambiente domiciliar	<ul style="list-style-type: none"> • Orientar o paciente a cobrir a boca ao tossir. • Dormir em quarto isolado por pelo menos 2 semanas de tratamento efetivo. • Evitar ambientes fechados e conglomerados durante as primeiras 2 semanas de tratamento.
Ambiente prisional	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico precoce por busca ativa. • Tratamento supervisionado. • Cela individual para o paciente com BAAR positivo por pelo menos 2 semanas de tratamento.

Agradecimentos

Agradecemos a Isabela Felizatto (SBPT), Cristina Braz (SBPT) e Cristina Souza (IDT/UFRJ) o apoio logístico. Também agradecemos a Profa. Jussara Costa Fiterman (Presidente da SBPT), Dra. Marina Lima (Diretora Científica da SBPT) e Dr. Eduardo Gaio (SBPT) o apoio e a presença constantes durante os trabalhos.

Referências

- World Health Organization. Respiratory care in primary care services – a survey in 9 countries. Geneva: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: the Organization; c2009 [cited 2009 Aug 23]. Ottmani SE. Overview of PAL strategy; 2006. [Microsoft PowerPoint document, 22 slides] Available from: www.who.int/entity/tb/dots/planningframeworks/stb_pal_strategy.ppt
- dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva NL, Braga C, Campelo AR, et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *MC Public Health*. 2005;5:25.
- Maior M, Golub JE, Chaisson R, Souza GM, Conde MB. Interval of time between the onset of symptoms and the treatment of pulmonary tuberculosis (TB) in two outpatients primary health centers (OPHC) in Nova Iguaçu, Brazil. Preliminary results. In: American Thoracic Society. Proceedings of ATS International Conference; 2007 May 18–23; San Francisco. New York: ATS; 2007; p. A414.
- Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15.
- Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002.
- Bastos LG, Fonseca LS, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Conde MB. Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(2):156–60. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(8):936. Golub, J L [corrected to Golub, J E].
- Santha T, Garg R, Subramani R, Chandrasekaran V, Selvakumar N, Sisodia RS, et al. Comparison of cough of 2 and 3 weeks to improve detection of smear-positive tuberculosis cases among out-patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(1):61–8.
- American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1169–227.
- Morrone N, Abe NS. Bronchoscopic findings in patients with pulmonary tuberculosis. *J Bronchol*. 2007;14(1):15–8.
- Golub JE, Mohan CI, Comstock GW, Chaisson RE. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(11):1183–203.
- Becerra MC, Pachao-Torreblanca IF, Bayona J, Celi R, Shin SS, Kim JY, et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. *Public Health Rep*. 2005;120(3):271–7.
- Abraão RM, Nogueira PA, Malucelli MI. Tuberculosis in county jail prisoners in the western sector of the city of São Paulo, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(2):203–8.
- Lemos AC, Matos ED, Bittencourt CN. Prevalence of active and latent TB among inmates in a prison hospital in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(1):63–8.
- Nagappaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of out-patients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bull World Health Organ*. 1970;43(1):17–34.
- Sung Chin K. Case-finding in the Korean national tuberculosis programme. *Bull Int Union Tuberc*. 1976;51(1):381–2.
- Morrone N. Diagnosis of tuberculosis in individuals with respiratory symptoms: commentary on the II Guidelines of the Brazilian Society of Pulmonology and Phthysiology and the Ministry of Health. *J Bras Pneumol*. 2005(31)4:350–355.
- Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):920–5.
- Banerji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 1963;29:665–83.
- Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2002;80(3):217–27.
- Lemos AC, Matos ED, Pedral-Sampaio DB, Netto EM. Risk of tuberculosis among household contacts in Salvador, Bahia. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):424–30.
- Larouze B, Sanchez AR, Espinola AB, Pires JD, Capone D, Gerhardt G, et al. Busca ativa sistemática de casos de tuberculose entre ingressos no sistema penitenciário: uma necessidade?. *J Bras Pneumol*. 2008;34(Suppl 1R):R6–R7.
- Legrand J, Sanchez A, Le Pont F, Camacho L, Larouze B. Modeling the impact of tuberculosis control strategies in highly endemic overcrowded prisons. *PLoS One*. 2008;3(5):e2100.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica Nº 66/CGPNI/DEVEP/SVS/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- 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):2238–40.
- 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):1010–4.
- Kudoh S, Kudoh T. A simple technique for culturing tubercle bacilli. *Bull World Health Organ*. 1974;51(1):71–82.
- Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255–73.
- McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am*. 1995;33(4):655–78.
- Rosemberg J, Tarantino AB, Sobreiro MC. Tuberculose. In: Tarantino AB, editor. *Doenças Pulmonares*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008. p. 266–330.

31. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. São Paulo: Atheneu; 2003.
32. Campos CA, Marchiori E, Rodrigues R. Tuberculose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente. *J Pneumol.* 2002;28(1):23-9.
33. Wang YH, Lin AS, Lai YF, Chao TY, Liu JW, Ko SF. The high value of high-resolution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(6):563-8.
34. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(5):288-96.
35. 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):723-5.
36. Kaisemann MC, Kritski AL, Pereira MF, Trajman A. Pleural fluid adenosine deaminase detection for the diagnosis of pleural tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2004;30(4):549-56.
37. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(4):217-24.
38. Neves DD, Dias RM, Cunha AJ, Chibante AM. Efficiency of clinical, radiological and laboratory testing in the diagnosis of pleural tuberculosis. *J Bras. Pneumol.* 2004;30(4):319-26.
39. Porcel JM, Alemán C, Bielsa S, Sarrapio J, Fernández de Sevilla T, Esquerda A. A decision tree for differentiating tuberculous from malignant pleural effusions. *Respir Med.* 2008;102(8):1159-64.
40. Feres MC, Martino MC, Maldijian S, Batista F, Gabriel Jr A, Tufik S. Laboratorial validation of an automated assay for the determination of adenosine deaminase activity in pleural fluid and cerebrospinal fluid. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1033-9.
41. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest.* 2007;131(4):1133-41.
42. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):350-62.
43. Daley P, Thomas S, Pai M. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(11):1166-76.
44. Portillo-Gómez L, Murillo-Neri MV, Gaitan-Mesa J, Sosa-Iglesias EG. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in Mexican children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(11):1313-9.
45. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Connolly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis.* 2007;11(4):348-54.
46. Török ME, Nghia HD, Chau TT, Mai NT, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):555-9.
47. Altintepe L, Tonbul HZ, Ozbey I, Guney I, Odabas AR, Cetinkaya R, et al. Urinary tuberculosis: ten years' experience. *Ren Fail.* 2005;27(6):657-61.
48. Browne RF, Zwirerich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 3:E168-83.
49. Wang LJ, Wu CF, Wong YC, Chuang CK, Chu SH, Chen CJ. Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. *J Urol.* 2003;169(2):524-8.
50. Mello FC, Fonseca-Costa J. The utility of molecular biology in the diagnosis of tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2005;31(3):187-9.
51. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J.* 2005;26(2):339-50.
52. Flores LL, Pai M, Colford JM Jr, Riley LW. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol.* 2005;5:55.
53. Greco S, Rulli M, Girardi E, Piersimoni C, Saltini C. Diagnostic accuracy of in-house PCR for pulmonary tuberculosis in smear-positive patients: meta-analysis and metaregression. *J Clin Microbiol.* 2009;47(3):569-76.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(1):7-10.
55. Martin A, Panaiotov S, Portaels F, Hoffner S, Palomino JC, Angeby K. The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):56-64.
56. Machado AJr, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(4):446-53.
57. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-84.
58. Cailleaux-Cezar M, de A Melo D, Xavier GM, de Salles CL, de Mello FC, Ruffino-Netto A, et al. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):190-5.
59. Gerald LB, Tang S, Bruce F, Redden D, Kimerling ME, Brook N, et al. A decision tree for tuberculosis contact investigation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1122-7.
60. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1860-6.
61. Rose CE Jr, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(4):603-9.
62. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):15-21.
63. Morrone N, Solha MS. Incidência de tuberculose-doença e de teste tuberculino positivo em crianças expostas a pacientes com tuberculose. Importância dos fatores ligados a fonte e a criança, ate mesmo vacinação prévia com BCG intradérmico. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1983;29(11/12):182-8.
64. Salles CG, Ruffino-Netto A, Lapa-e-Silva JR, Kritski AL, Cailleaux-Cesar M, Queiroz-Mello FC, et al. The presence of a booster phenomenon among contacts of active pulmonary tuberculosis cases: a retrospective cohort. *BMC Public Health.* 2007;7:38.
65. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(5):827-30.
66. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM; American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from

- the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-12):1-81. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(45):1161.
67. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
 68. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest.* 2005;128(1):116-23.
 69. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA.* 1999;281(11):1014-8.
 70. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):670-6.
 71. Feja K, McNeley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10):907-12.
 72. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
 73. Chung WS, Chang YC, Yang MC. Factors influencing the successful treatment of infectious pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(1):59-64.
 74. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.
 75. Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1183-9.
 76. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(1):10-5.
 77. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(6):1339-42.
 78. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(4 Pt 1):700-6.
 79. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability: the report of final results. *Ann Intern Med.* 1990;112:397-406.
 80. Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(7):699-706.
 81. Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardised treatment regimens. *Drugs.* 2003;63(6):535-53.
 82. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organization; 2003.
 83. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713-9.
 84. Chideya S, Winston CA, Peloquin CA, Bradford WZ, Hopewell PC, Wells CD, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1685-94.
 85. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifampentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2002;360(9332):528-34.
 86. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
 87. Apers L, Wijarajah C, Mutsvangwa J, Chigara N, Mason P, van der Stuyft P. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(8):945-51.
 88. Churchyard GJ, Scano F, Grant AD, Chaisson RE. Tuberculosis preventive therapy in the era of HIV infection: overview and research priorities. *J Infect Dis.* 2007;196 Suppl 1:S52-62.
 89. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935-52.
 90. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2007;21(11):1441-8.
 91. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (Centers for Disease Control and Prevention). Division of Tuberculosis Elimination. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
 92. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(1):65-79.
 93. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-11):1-77. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2005;53(51):1203. Dosage error in article text.
 94. Morrone N, Marques WJ, Fazolo N, Soares LC, Macedo L. Reações adversas e interações das drogas tuberculostáticas. *J Pneumol.* 1993;19(1):52-9.
 95. World Health Organization. Toman's Tuberculosis: Case detection, treatment, and monitoring – questions and answers. Geneva: World Health Organization; 2004.
 96. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1391-6.
 97. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver

- disease: a preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(9):1028-32.
98. Szklo A, Mello FC, Guerra RL, Dorman SE, Muzy-de-Souza GR, Conde MB. Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(7):775-80.
99. John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect*. 2002;17(4):274-83.
100. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):421-6.
101. Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, Daley CL, Peloquin CA, Eisenach KD, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(6):605-12.
102. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzany G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):331-8.
103. Dewan R, Pratap H. Surgical interventions in multidrug-resistant tuberculosis: Retrospective analysis of 74 patients treated at a tertiary level care center. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;22(1):15-8.
104. Park SK, Lee CM, Heu JP, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(2):143-9.
105. Leite LP, Costa AL, Andrade RN, Galvão T. Tratamento cirúrgico adjuvante de tuberculose pulmonar multirresistente. *J Pneumol*. 1997;23(1):11-4.
106. Shiraiishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(4):523-8.
107. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Portilla S, Valcarcel M, Guerra D, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax*. 2007;62(5):416-21.
108. Wang H, Lin H, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(5):1640-5.
109. Kir A, Tahaoğlu K, Okur E, Hatipoğlu T. Role of surgery in multi-drug-resistant tuberculosis: results of 27 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12(4):531-4.
110. Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):448-53.
111. Shiraiishi Y, Katsuragi N, Kita H, Toishi M, Onda T. Experience with pulmonary resection for extensively drug-resistant tuberculosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(6):1075-8.
112. Park SK, Kim JH, Kang H, Cho JS, Smego RA Jr. Pulmonary resection combined with isoniazid- and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):170-5.
113. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):563-74.
114. Marsico GA, Guimarães CA, Montessi J, Costa AM, Madeira L. Controle da hemoptise maciça com broncoscopia rígida e soro fisiológico gelado. *J Pneumol*. 2003;29(5):280-6.
115. Rizzi A, Rocco G, Robustellini M, Rossi G, Della Pona C, Massera F. Results of surgical management of tuberculosis: experience in 206 patients undergoing operation. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(4):896-900.
116. Papagiannopoulos KA, Linegar AG, Harris DG, Rossouw GJ. Surgical management of airway obstruction in primary tuberculosis in children. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(4):1182-6.
117. Souilamas R, Riquet M, Barthes FP, Chehab A, Capuani A, Faure E. Surgical treatment of active and sequelar forms of pulmonary tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(2):443-7.
118. 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):463-5.
119. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1350-9.
120. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: A guide for low income countries. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
121. 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):413-5.
122. Maciel EL, Dietze R, Lyrio RP, Vinhas SA, Palaci M, Rodrigues RR, et al. Accuracy of inpatient and outpatient gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):404-11.
123. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009;94(3):195-201.
124. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
125. Alves R, Sant'Anna CC, March MF, Ormonde LR, Cruz KC, Gonçalves CM. Comprovação bacteriológica de tuberculose em crianças como validação de critérios diagnósticos. *Arq Bras Ped*. 1995;2(1):15-21.
126. Donato L, Helms P, Barats A, Lebris V. Bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis [Article in French]. *Arch Pediatr*. 2005;12 Suppl 2:S127-31.
127. Le Roux P, Quinque K, Bonnel AS, Le Luyer B. Extra-pulmonary tuberculosis in childhood [Article in French]. *Arch Pediatr*. 2005;12 Suppl 2:S122-6.
128. Teo HE, Peh WC. Skeletal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 2004;34(11):853-60.
129. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
130. Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):417-23.
131. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military

- tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173-80.
132. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):29-35.
 133. Clark A, Sanderson C. Timing of children's vaccinations in 45 low-income and middle-income countries: an analysis of survey data. *Lancet*. 2009;373(9674):1543-9.
 134. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S45-54.
 135. Leung CC, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung M, Chan CK, Chang KC. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(8):717-23.
 136. Rahman M, Sekimoto M, Hira K, Koyama H, Imanaka Y, Fukui T. Is Bacillus Calmette-Guérin revaccination necessary for Japanese children? *Prev Med*. 2002;35(1):70-7.
 137. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1290-5.
 138. Dantas OM, Ximenes RA, de Albuquerque Mde F, da Silva NL, Montarroyos UR, de Souza WV, et al. A case-control study of protection against tuberculosis by BCG revaccination in Recife, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(5):536-41.
 139. Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*. 2007;25(1):14-8.
 140. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med*. 1995;332(2):92-8.
 141. Wenger PN, Otten J, Breeden A, Orfas D, Beck-Sague CM, Jarvis WR. Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among healthcare workers and HIV-infected patients. *Lancet*. 1995;345(8944):235-40.
 142. Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients and health care workers. *Ann Intern Med*. 1995;122(2):90-5.
 143. Maciel EL, Prado TN, Fávero JL, Moreira TR, Dietze R. Tuberculosis in health professionals: a new perspective on an old problem. *J Bras Pneumol*. 2009;35(1):83-90.
 144. Ferreira MM, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novaes P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in São Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13(2):177-83.
 145. Bock N. Tuberculosis Infection Control in the Era of Expanding HIV Care and Treatment Addendum to WHO Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings. Washington: U.S. Dept. of Health and Human Services; 2007.
 146. Bonifacio N, Saito M, Gilman RH, Leung F, Cordova Chavez N, Chacaltana Huaracaya J, et al. High risk for tuberculosis in hospital physicians, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(7):747-8.
 147. Franco C, Zanetta DM. Assessing occupational exposure as risk for tuberculous infection at a teaching hospital in São Paulo, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):384-9.
 148. Maciel EL, Meireles W, Silva AP, Fiorotti K, Dietze R. Nosocomial Mycobacterium tuberculosis transmission among healthcare students in a high incidence region, in Vitória, State of Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(4):397-9.
 149. de Oliveira HB, Cardoso JC. Tuberculosis among city jail inmates in Campinas, São Paulo, Brazil [Article in Spanish]. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15(3):194-9.
 150. Pazin-Filho A, Soares CS, Ferrais Ada S, Oliveira e Castro Pde T, Bellissimo-Rodrigues F, Nogueira Jde A, et al. Tuberculosis among health care workers in a Brazilian tertiary hospital emergency unit. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):796-8.
 151. do Prado TN, Galavote HS, Brioshi AP, Lacerda T, Fregona G, Detoni Vdo V, et al. Epidemiological profile of tuberculosis cases reported among health care workers at the University Hospital in Vitoria, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):607-13.
 152. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*. 2006;3(12):e494.
 153. Roth VR, Garrett DO, Laserson KF, Starling CE, Kritski AL, Medeiros EA, et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(12):1335-42.
 154. Granich R. Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings. Geneva: World Health Organization; 1999.
 155. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
 156. Rothman RE, Hsieh YH, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2006;24(4):989-1017.
 157. Curran ET, Hoffamn PN, Pratt RJ. Tuberculosis and infection control: a review of the evidence. *Br J Infect Control*. 2006;7(2):18-23.
 158. Humphreys H. Control and prevention of healthcare-associated tuberculosis: the role of respiratory isolation and personal respiratory protection. *J Hosp Infect*. 2007;66(1):1-5.
 159. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2007;4(1):e20.
 160. Davies PD, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL, Reichman LB, Dheda K, et al. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(4):291-8.
 161. Güler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract*. 2007;61(2):231-5.
 162. Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(5):556-61.
 163. Mohan CI, Bishai D, Cavalcante S, Chaisson RE. The cost-effectiveness of DOTS in urban Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(1):27-32.
 164. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2006 - vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.