



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

ESTUDO CLÍNICO, MORFOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO
DE SÉRIE DE CASOS DE TUBERCULOSE PLEURAL E GANGLIONAR

EDNA PORFÍRIO DE LIMA

Belém-Pará

2011

EDNA PORFÍRIO DE LIMA

**ESTUDO CLÍNICO, MORFOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO
DE SÉRIE DE CASOS DE TUBERCULOSE PLEURAL E GANGLIONAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita de Cássia C. Monteiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Samia Demachki

Belém-Pará

2011

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP) –
Biblioteca do Hospital Universitário João de Barro Barreto**

Lima, Edna Porfírio de.

Estudo clínico, morfológico e imuno-histoquímico de séries de casos de tuberculose pleural e ganglionar / Edna Porfírio de Lima, orientadora Prof^ª. Dra. Maria Rita de Cássia C. Monteiro, co-orientadora Prof^ª. Dra. Samia Demachki. – 2006.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose – Estudo de casos. 3. Tuberculose – Diagnóstico. 4. Imuno-histoquímica. I. Monteiro, Maria Rita de Cássia C., orient. II. Demachki, Samia. III. Título.

CDD - 22. ed. 616.995

EDNA PORFÍRIO DE LIMA

**ESTUDO CLÍNICO, MORFOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE SÉRIE DE
CASOS DE TUBERCULOSE PLEURAL E GANGLIONAR**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais pelo Núcleo de Medicina Tropical da UFPA.

Data da defesa: _____ / _____ / _____

Conceito: _____

Banca Examinadora

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita de Cássia C. Monteiro (UFPA)

1º Examinador: Prof. Dr. Henrique Leonel Lenzi (FIOCRUZ/RJ)

2º Examinador: Profa. Dra. Lúcia Helena Messias Sales (UFPA)

3º Examinador: Prof. Dr. Maurício de Pinho Lima (UEPA)

A Moêma,
minha filha, que embora ainda criança
foi de uma surpreendente compreensão e
sensibilidade em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre nos dá a oportunidade de crescimento.

A Profa. Dra. Maria Rita de Cássia Costa Monteiro, pelas sugestões no trabalho.

A Profa. Dra. Samia Demachki pelo estímulo, sugestões e ensinamentos fundamentais e por sua disponibilidade demonstrada em todo o período de minha permanência junto ao Laboratório de Imuno-histoquímica do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Pará (UFPA).

A Profa. Dra. Elisa Vianna Sá (*in memorian*), pela grandeza de pessoa humana e dedicação incessante ao serviço público.

A Profa. Dilma Costa de Oliveira Neves e Profa. Marialva Tereza Ferreira de Araújo, pelo incentivo e cooperação permanente neste trabalho.

A Profa. Dra. Edna Aoba Yassui Ishikawa e ao Prof. Dr. Rommel Mário Rodrigues Burbano, por contribuírem para que fosse possível neste trabalho a realização dos exames.

Ao Prof. Mário Fernando Ribeiro de Miranda, por sua colaboração valiosa na realização das fotos.

Ao Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma e a Profa. Dra. Lúcia Helena Messias Sales, pelas valiosas colaborações no trabalho.

Ao Dr. Maurício de Pinho Lima, pelo incentivo e apoio.

As colegas Ivanete Abraçado Amaral e Lizomar Pereira Moia, pelo apoio e incentivo.

A Glória Maria da Silva Martins, Vera Lúcia dos Santos Carvalho e Wilma Souza Rodrigues, funcionárias da biblioteca do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), pelo incentivo e carinho em todos os momentos.

Aos profissionais do Departamento de Arquivo Médico e Estatística (DAME) e Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NVE) do HUJBB, pela colaboração.

Aos profissionais do Departamento de Anatomia Patológica da UFPA/ HUJBB, pela colaboração e apoio, em especial ao Rodrigo Velasco Duarte Silvestre e à Irenilce Ferreira de Araújo.

Aos amigos José Augusto de Almeida Rodrigues pelo apoio e à Rosineide Damião Silva, por sua paciência, colaboração e compreensão infinita.

Aos meus pais, Francisco (*in memorian*) e Sebastiana, meus irmãos e marido pelo apoio e incentivo que sempre recebi.

"Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer".

Albert Einstein

RESUMO

A dificuldade no diagnóstico definitivo da tuberculose extrapulmonar persiste principalmente devido a baixa resolatividade dos métodos convencionais disponíveis para a detecção do *Mycobacterium tuberculosis*. Esse estudo teve como objetivos avaliar a contribuição da técnica imuno-histoquímica (IHQ) para a detecção de *Mycobacterium* spp. em casos de tuberculose pleural e ganglionar com histoquímica negativa, assim como, investigar alguns aspectos clínicos, laboratoriais e morfológicos da doença. Para obtenção desta amostra fez-se a busca dos casos no Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NVE) e Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) e no Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Pará (UFPA), selecionando-se aqueles que haviam realizado exame histopatológico para esclarecimento diagnóstico do caso. Foram incluídos 50 pacientes, sendo 25 com diagnóstico presuntivo de tuberculose pleural e 25 de tuberculose ganglionar. Para obtenção dos dados clínicos e laboratoriais os respectivos prontuários foram revisados, e para confirmação dos aspectos morfológicos foi realizada a revisão de todas as lâminas selecionadas. Posteriormente, cada amostra foi submetida à técnica IHQ com anticorpo policlonal *Mycobacterium bovis* BCG. Encontrou-se no grupo investigado, maior frequência do sexo masculino, cuja média de idade foi de 33,8 anos (desvio padrão: 14,1) sendo a maioria procedente da cidade de Belém-Pará e com nível de escolaridade de sete ou menos anos de estudo. Os sintomas constitucionais mais frequentes em todo o grupo foram a febre e perda ponderal. Nos pacientes com tuberculose pleural, os sintomas específicos mais encontrados foram tosse, dor torácica e dispneia, e naqueles com a forma ganglionar da doença, o envolvimento da cadeia cervical isolada foi mais frequente. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida) e etilismo foram as condições de risco mais frequentemente associadas. Na tuberculose pleural, 20% dos casos cursaram com derrame pleural associado à lesão parenquimatosa, e em 60% o líquido pleural foi do tipo exsudativo. Enquanto, na forma ganglionar, em 50% dos casos evidenciou-se lesão parenquimatosa à radiografia do tórax. Neste estudo, foi inexpressiva a quantidade de participantes nos quais foi realizada a pesquisa direta e cultura para bacilo álcool - ácido resistente (BAAR) nos diversos espécimes clínicos analisados (líquido pleural, tecido pleural e ganglionar, escarro e lavado broncoalveolar) O padrão morfológico predominante em ambas as formas da doença foi o granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa, independente do status sorológico para o HIV. A técnica IHQ contribuiu para o diagnóstico de tuberculose pleural em 21% (4/19) das amostras de tecido pleural e em 37,5% (9/24) de tecido ganglionar. Um resultado imuno-histoquímico positivo define o diagnóstico de micobacteriose, e quando associado aos achados clínicos, laboratoriais e morfológicos torna-se uma ferramenta de grande utilidade para melhorar o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar.

PALAVRAS-CHAVE: Imuno-histoquímica. Anticorpo policlonal *Mycobacterium bovis* BCG. Micobactéria. Diagnóstico. Tuberculose extrapulmonar (pleural e ganglionar).

ABSTRACT

The difficulty in definitive diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis persists, mainly due to poor solutions available from conventional methods for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. This study aimed to evaluate the contribution of immunohistochemical (IHC) for detection of *Mycobacterium* spp, in cases of pleural and lymph node tuberculosis with negative staining, as well as investigate some clinical, laboratory and morphological aspects of the disease. To obtain this sample was made in the pursuit of cases through surveillance (NVE) and Division of Medical Archives and Statistics (DAME), University Hospital João de Barros Barreto (HUJBB) and the Department of Pathology, University of Pará (UFPA), selecting those who had performed the histopathological examination for diagnosis of the case. Fifty patients were included, twenty-five with presumptive diagnosis of pleural tuberculosis and twenty-five of lymph node tuberculosis. To obtain the clinical and laboratory data were reviewed their medical records, and to confirm the morphological aspects review was performed of all selected slides. Thereafter, each sample was subjected to IHC with polyclonal *Mycobacterium bovis* BCG. It was found in the investigated group, more often male, whose average age was 33.8 years (SD: 14.1) with the majority coming from the city of Belem, Pará and education level of seven or fewer years of schooling. Constitutional symptoms more frequent in the whole group were fever and weight loss. In patients with pleural tuberculosis, the most frequent specific symptoms were cough, chest pain and dyspnea, and in those with lymph node involvement of the cervical alone was more frequent. Infection with human immunodeficiency virus (HIV) or Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) and alcohol consumption were the risk conditions most frequently associated. In pleural tuberculosis, 20% of cases presenting with pleural effusion associated with parenchymal injury, and 60% of the pleural fluid was exudate type. While in the lymph nodes in 50% of the cases revealed a parenchymal lesion on chest. This study was marginal participants in the amount of which has been held to direct research and culture for bacillus acid – resistant (AFB) in various clinical specimens analyzed (pleural fluid, pleural tissue and lymph node, sputum, and broncho-alveolar lavage). The predominant morphological pattern in both forms of the disease was tuberculous granulomas with caseous necrosis, regardless of serologic status for HIV. The IHC technique contributed to the diagnosis of pleural tuberculosis in 21% (4/19) samples of pleural tissue and 37.5% (9/24) of lymph node tissue. A positive immunohistochemical result defines the diagnosis of mycobacterial disease, and when associated with clinical, laboratory and morphological finds become a valuable tool to improve the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis.

KEY-WORDS: Immunohistochemical. Polyclonal *Mycobacterium bovis* BCG antibody. *Mycobacterium*. Diagnosis. Extra-pulmonary tuberculosis (pleural and lymph node).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural segundo manifestações clínicas específicas, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	37
GRÁFICO 2 - Distribuição dos casos de tuberculose ganglionar segundo acometimento da cadeia ganglionar, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	37
GRÁFICO 3 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo sintomas constitucionais, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	38
GRÁFICO 4 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural segundo análise do líquido pleural, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	40
GRÁFICO 5 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado do teste tuberculínico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	41
FOTO 1 - Linfonodo com granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa (HE, aumento original de 200x).....	43
FOTO 2 - Células gigantes multinucleadas tipo Langhans e Corpo estranho em linfonodo (HE, aumento original de 400x).....	43
FOTO 3 - Granuloma tipo tuberculóide em pleura (HE, aumento original de 200x).....	44
FOTO 4 - Pleura com necrose caseosa (HE, aumento original de 200x).....	44
FOTO 5 - Granuloma epitelióide em linfonodo (HE, aumento original de 200x).....	44
FOTO 6 - Linfonodo com granuloma epitelióide e componente neutrofílico (HE, aumento original de 200x).....	44
FOTO 7 - Imunorreatividade para Mycobacterium bovis em citoplasma de macrófagos em linfonodo (HE, aumento original de 200x).....	46
FOTO 8 - Imunorreatividade para Mycobacterium bovis no citoplasma de macrófagos, células epitelióides e células gigantes multinucleadas em pleura (HE, aumento original de 200x).....	46
FOTO 9 - Imunorreatividade para Mycobacterium bovis no citoplasma de macrófagos em pleura (HE, aumento original de 200x).....	46
FOTO 10 - Imunorreatividade citoplasmática para Mycobacterium bovis em linfonodo (HE, aumento original de 200x).....	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo as características socio-demográficas, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	36
TABELA 2 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo condição de risco, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	38
TABELA 3 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural segundo pesquisa para BAAR em espécime clínico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	39
TABELA 4 – Distribuição dos casos de tuberculose ganglionar segundo pesquisa para BAAR em espécime clínico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	40
TABELA 5 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da sorologia para HIV, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	41
TABELA 6 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da radiografia do tórax, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	42
TABELA 7 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da tomografia do tórax, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	42
TABELA 8 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo padrões morfológicos, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	43
TABELA 9 – Distribuição dos padrões morfológicos dos casos de tuberculose ganglionar segundo resultado da sorologia para HIV, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	45
TABELA 10 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar de acordo com o resultado imuno-histoquímico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	45
TABELA 11 – Distribuição dos padrões morfológicos na tuberculose pleural de acordo com o resultado imuno-histoquímico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	47
TABELA 12 – Distribuição dos padrões morfológicos na tuberculose ganglionar de acordo com o resultado imuno-histoquímico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005	47
TABELA 13 – Distribuição do resultado imuno-histoquímico na tuberculose ganglionar de acordo com a sorologia para HIV, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA: Adenosina desaminase
AAN: Amplificação de ácido nucleico
ABC: Complexo avidina - biotina
BAAR: Bacilo álcool - ácido resistente
BCG: Bacilo Calmette-Guérin
BK: Bacilo de Koch
cm³ : Centímetro cúbico
CD₄: Linfócitos com receptor CD₄
CDC : Center for Disease Control and Prevention
DAME: Divisão de Arquivo Médico e Estatística
DP: Derrame pleural
DHL: Desidrogenase láctica
DNA: Ácido desoxirribonucleico
DAB: Diaminobenzidina
ELISA: Ensaio imunossorvente ligado à enzima
FDA: Food and Drug Administration
HE: Hematoxilina eosina
HUIBB: Hospital Universitário João de Barros Barreto
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
H₂O₂: Peróxido de hidrogênio
IHQ: Imuno-histoquímica
INF γ : Interferon gama
IL: Interleucina
IL α : Interleucina alfa
IL β : Interleucina beta
Ig: Imunoglobulina
LAM: Glicoproteína lipoarabinomanan
LBA: Lavado broncoalveolar
L: Litro
LJ: Löwenstein-Jensen
LP: Líquido pleural
M: Mycobacterium

M.tb: Mycobacterium tuberculosis
MNT: Micobactéria não tuberculosa
mL: Mililitro
mm: Milímetro
MS: Ministério da Saúde
nPCR: Nested polymerase chain reaction
OMS: Organização Mundial de Saúde
PCR: Reação em cadeia de polimerase (Polymerase Chain Reaction)
PPD: Derivado proteico purificado
PAI: Inibidor de Ativação do plasminogênio
Pg: Picograma
TT: Teste tuberculínico
Rx: Radiografia
Sida: Síndrome da imunodeficiência adquirida
SST: Solução salina tamponada
TNF α : Fator de necrose tumoral alfa
TNFRSF7: TNF – Receptor superfamily member7
TB/HIV: Tuberculose associada ao HIV
TP: Tuberculose pleural
TEP: Tuberculose extrapulmonar
TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução
U: Unidade
U/I: Unidade internacional
U/L: Unidade por litro
WHO: World Health Organization
ZN: Ziehl-Neelsen

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
3	OBJETIVOS	30
3.1	GERAL	30
3.2	ESPECÍFICO	30
4	MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1	TIPO DE ESTUDO	30
4.2	LOCAL DA PESQUISA	30
4.3	POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E DE ESTUDO	31
4.4	TAMANHO AMOSTRAL	31
4.5	PERÍODO DE INVESTIGAÇÃO DO ESTUDO	31
4.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
4.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
4.8	VARIÁVEIS ESTUDADAS	32
4.9	PROCEDIMENTOS	32
4.9.1	Obtenção das Informações	32
4.9.2	Estudo Morfológico	33
4.9.3	Estudo Imuno-histoquímico	34
4.10	ASPECTOS ÉTICOS	35
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	35
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE	65
	ANEXO	68

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é sabidamente uma doença milenar, não só os relatos teóricos como os achados arqueológicos confirmam sua existência. Por volta do século XIX e início do século XX foi a principal causa de óbito em várias partes do mundo. Desde 1993, é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como uma situação emergencial (HIJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2005).

Hoje, apesar dos avanços no seu conhecimento e de toda tecnologia disponível para seu diagnóstico e controle, ainda se constitui em um grave problema de saúde pública, não só no Brasil como em países desenvolvidos. Dentre os principais fatores que contribuem para esta situação destacam-se a emergência da síndrome da imunodeficiência adquirida (Sida), iniciada na década de 1980; o empobrecimento das populações nas últimas décadas; o aumento da longevidade; os movimentos migratórios; a progressiva diminuição dos investimentos no setor de saúde com a deterioração dos serviços de assistência pública (MELO et al.; 2005).

Tratando-se de doença cuja porta de entrada são os pulmões, onde o *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) por ser um aeróbio estrito, encontra condições propícias de oxigênio para sua multiplicação, o que favorece a transmissibilidade da doença através da tosse (MELO; RODRIGUES; OLIVEIRA, 2011). Logo, o agente etiológico pode ser confirmado por baciloscopia ou cultura de espécime brônquica, sendo o diagnóstico precoce importante para a interrupção da cadeia de transmissibilidade da doença e conseqüentemente seu controle (PALACI; MELLO, 2011).

Diferente do que ocorre no pulmão, o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar permanece um desafio na prática médica não só pelas diversas modalidades com que se apresenta bem como, pela escassez de bacilo presente nessa forma da doença dificultando o diagnóstico pelos métodos convencionais (MELO et al., 2005; PUROHIT et al., 2007; PORTILLO - GÓMEZ et al., 2008). De modo que, na maioria das vezes tal diagnóstico é de presunção baseado na história clínica do paciente e exames complementares cabendo ao especialista, avaliar a necessidade de instituição da terapêutica com reavaliação cuidadosa quanto à resposta (GOMES et al., 2009; MORRONE et al., 2011).

As formas pleural e ganglionar da tuberculose constituem as localizações extrapulmonares mais frequentes da doença sendo o exame histopatológico imprescindível em ambas as situações (MELO et al., 2005; GOMES et al., 2009; BRASIL, 2010). Os achados

histopatológicos de reação granulomatosa por sua vez, não afastam a possibilidade de outras doenças (LOPES et al., 2006). Daí a necessidade de insistir na definição diagnóstica.

Frente à dificuldade quanto ao diagnóstico nestas formas extrapulmonares da doença, justifica-se com o presente estudo investigar a contribuição da técnica imuno-histoquímica para o diagnóstico etiológico da tuberculose pleural e ganglionar, e conforme o resultado obtido avaliar a possibilidade da incorporação do referido método aos demais já disponíveis para a investigação da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com os dados da World Health Organization (WHO) de 2010, o maior número de casos novos de tuberculose (TB) em 2008 ocorreu no Sudeste Asiático, que representa 35% dos casos no mundo. Entretanto, a taxa de incidência estimada na África Subsaariana é quase o dobro do Sudeste Asiático com 340 casos por 100.000 habitantes. Segundo esta, cerca de 1,7 milhão de pessoas morreram de TB em 2009, com o maior número de óbito ocorrendo na África. Conforme o Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose de 2010, em 2008 esta foi a 4ª causa de morte por doenças infecciosas e a 1ª causa de morte nos pacientes com Sida.

Cerca de dois bilhões de pessoas (1/3 da população mundial), está infectada com o M.tb e desses apenas 5% a 10% desde que, não infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) se tornarão doentes em algum momento durante sua vida. Pessoas com infecção pelo HIV e infectadas com o M.tb são mais suscetíveis de desenvolver tuberculose (WHO, 2010).

Aproximadamente 57 milhões de brasileiros são infectados pelo bacilo da TB, colocando o Brasil entre os 22 países com 80% dos casos em todo o mundo. Conforme o Ministério da Saúde, cerca de 72.000 novas infecções e 4.700 óbitos por TB são registrados anualmente no país. A incidência estimada é de 37,8 casos por 100.000 habitantes, e 60% das pessoas infectadas com a doença estão concentradas nas grandes cidades do país (PORTAL BRASIL, 2010).

A TB é a principal causa de doença infecciosa em portadores de HIV/AIDS, com o risco de um indivíduo HIV positivo desenvolver TB, em torno de 50% em relação ao risco de 5% a 10% do indivíduo HIV negativo. Esta doença é a maior causa de morte entre os portadores de HIV, contribuindo com cerca de 20% de óbito (BRASIL, 2010).

Até dezembro de 2008, a estimativa global de portadores de HIV entre adultos e crianças foi de 33,4 milhões de casos, com o registro de 2 milhões de óbitos devido à Sida. A África sub-saariana registrou o maior número de indivíduos com o HIV neste período, cerca de 22,4 milhões de pessoas (UNAIDS; WHO, 2009).

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) ou bacilo de Koch (BK). O M.tb é um patógeno intracelular aeróbico estrito de crescimento lento (multiplica-se a cada 25-32 horas dentro do macrófago), e com virulência variável. Ele é coberto por uma parede celular composta por ácidos graxos de cadeia longa, glicolipídeos e outros componentes que contribuem para sua sobrevivência

dentro dos fagócitos do organismo infectado e que secreta enzimas que desempenham importante papel na síntese de várias moléculas de superfície. Dentre os glicolipídeos presentes em sua parede celular, encontram-se antígenos específicos para populações especializadas de linfócitos T (CAMPOS, 2004).

Os estudos sobre seu genoma, composto por aproximadamente 4.000 genes e características únicas, vêm trazendo luz para fatos importantes de sua patogenicidade. Cerca de 170 genes codificam famílias de proteínas envolvidas em sua variação antigênica, enquanto aproximadamente 200 outros genes codificam enzimas para o metabolismo de ácidos graxos. É possível que essa especialização genética esteja relacionada com a capacidade do BK crescer nos tecidos do hospedeiro, onde os ácidos graxos podem ser a principal fonte de carbono. Presumivelmente, dois grupamentos de genes que correspondem a 10% do genoma do BK, seriam responsáveis por mecanismos de escape das respostas imunes do hospedeiro, determinando a agressividade do bacilo. Alguns dos genes identificados vêm sendo relacionados com determinadas características da parede do BK e parecem ser importante no controle da latência/persistência e da virulência do bacilo, através da modulação de mecanismos que interferem na ação do macrófago sobre ele. Outros genes identificados seriam responsáveis pelo metabolismo do BK e pela codificação de proteínas, lipídeos e carboidratos em sua parede, modulando assim, sua virulência (CAMPOS, 2006).

Quanto à transmissibilidade da TB, a via respiratória é a principal via de penetração do bacilo para a infecção. A transmissão da doença ocorre através da fala, espirros e principalmente através da tosse de um doente bacilífero que lança no ar milhares de gotículas denominadas gotículas de Pflugge, de tamanhos variados, contendo em seu interior o chamado núcleo de Wells, com diâmetro de até 5 micra albergando cerca de um a dois bacilos que podem atingir os alvéolos e dessa forma, iniciarem sua multiplicação. Portanto, o pulmão é a porta de entrada para o processo infeccioso. Dependendo da virulência da cepa infectante, do número de bacilos inalados, da reação de hipersensibilidade provocada por estes e, principalmente, da integridade do sistema imunológico do hospedeiro, tal infecção será contida; caso contrário, o referido processo resultará em disseminação tanto por via linfática quanto por via hematogênica, levando o bacilo para órgãos extrapulmonares (KRITSKI; TRUJILLO, 2001).

Depois da penetração do bacilo no organismo, por ocasião da primo-infecção, em apenas 5% dos casos a infecção não é contida instalando-se portanto, a doença tuberculosa primária ocasião em que, a imunidade específica ainda encontra-se ausente. Nos 95% restantes, tal processo se resolve podendo o adoecimento ocorrer mais tardiamente, anos após

o estabelecimento da lesão primária; é a chamada tuberculose secundária, quando o indivíduo já possui sua imunidade estabelecida, podendo tal comprometimento ocorrer tanto por reativação endógena (com diminuição da resposta imune local ou sistêmica), como por reinfeção exógena (por receber nova carga de bacilo) (KRITSKI; TRUJILLO, 2001).

A imunidade antituberculose não resulta de ação específica direta e precisa contra o *M. tuberculosis*. O ataque a este constitui processo de grande complexidade, variando sob ação de circunstâncias diferentes, nem todas bem definidas e com intervenção de elementos múltiplos (ROSEMBERG, 2001).

O mecanismo imunitário na tuberculose encerra grande complexidade de interações celulares, notadamente as células especializadas, englobando o sistema macrófago-célula T. O macrófago alveolar talvez seja a principal célula de defesa (ROSEMBERG, 2001). Este assume o papel de célula apresentadora de antígeno, decodificando os componentes antigênicos do bacilo e apresentando-os ao sistema imunológico celular, representado por células linfocitárias do tipo T (KRITSKI; TRUJILLO, 2001). Os linfócitos T mantêm a memória da imunidade reagindo rapidamente antes de novo ataque da micobactéria e esta memória imunitária geralmente é mantida com novas infecções micobacterianas (ROSEMBERG, 2001).

Segundo Melo et al (2005), as principais vias de disseminação para o acometimento dos sítios extrapulmonares são:

a) via linfo-hematogênica - responsável pela maioria das formas extrapulmonares da doença, uma vez que é o caminho natural do bacilo após sua entrada no organismo: tuberculose ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica, ganglionar intra-abdominal e genital feminina;

b) via hematogênica - quando há ruptura da lesão diretamente no vaso, podendo ocasionar formas disseminadas agudas da doença;

c) por contiguidade - responsável pelas formas pleural, a partir do pulmão; pericárdica, a partir de gânglios mediastinais; peritoneal, a partir de gânglios mesentéricos, alças intestinais ou trompas por ruptura de pequenos divertículos, e algumas formas de tuberculose cutânea periorifical e a partir de focos ósseos;

d) intracanalicular - comprometimento de vias aéreas altas a partir do pulmão; trato urinário inferior e sistema genital masculino a partir do rim; endométrio e peritônio a partir das trompas (por saída do material caseoso pelos óstios uterino e abdominal).

Há estudos que sugerem possível fator genético envolvido na disseminação extrapulmonar da TB. Comparação entre doentes curados por TB extrapulmonar e por TB

pulmonar demonstrou uma expressão alterada dos genes para fator de necrose tumoral alfa (TNF α), catepsina W e TNFRSF7(*TNF-receptor superfamily member7*), que podem ser fatores de risco para a disseminação extrapulmonar da doença. Outro estudo aponta que adultos com anti-HIV negativo e TB extrapulmonar possuem menos linfócitos CD4+ em comparação aos doentes por TB pulmonar ou infecção latente. Isso sugere que pode existir uma anormalidade inata na função imune que poderia identificar as pessoas em risco para manifestações graves da TB (GOMES et al., 2009).

Principalmente nos países desenvolvidos, em nenhum momento a tendência de queda nos índices da tuberculose pulmonar é acompanhada pela curva da tuberculose extrapulmonar, que apresenta uma tendência de constância. Isso acontece porque os focos extrapulmonares que se desenvolvem correspondem a um reservatório de pacientes infectados no passado (MELO et al., 2005).

A tuberculose extrapulmonar é responsável por cerca de 10% a 15% de todas as infecções de tuberculose e ocorre em até 50% dos pacientes com HIV (PUROHIT et al., 2007). Também é frequente na infância, contribuindo com cerca de 25% do total de casos (SANT'ANNA; MARTIRE, 2011). No Brasil, a média de incidência de TB extrapulmonar é em torno de 15% (CONDE; PINHEIRO; MARQUES, 2010).

Dentre as localizações extrapulmonares mais frequentes da tuberculose destacam-se a pleural e a ganglionar periférica.

A tuberculose pleural (TP) é a forma mais comum de tuberculose extrapulmonar em indivíduos soronegativos para o HIV, ocorrendo principalmente em jovens (BRASIL, 2010).

Principalmente em áreas com elevada incidência de TB, a forma pleural está associada à faixas etárias mais jovens, sendo inclusive a idade inferior a 40 anos considerada um preditor diagnóstico. No entanto, estudo realizado em portadores de TB pleural no Brasil, demonstrou que a idade apresentou baixa sensibilidade (73%) e baixa especificidade (46%) para o diagnóstico de TB pleural. Os dados enfatizam que, independente da idade em todo caso de derrame pleural, deve-se considerar sempre a possibilidade de TB no diagnóstico diferencial (MORRONE et al., 2011).

Para Ilgazli et al (2004), em locais com alta prevalência da doença, a maioria dos casos de tuberculose pleural ocorre em adultos jovens, enquanto que em países desenvolvidos, as pessoas de idade avançada são mais acometidas. Segundo estes autores, esta forma de tuberculose ocorre com menor frequência que a linfadenite tuberculosa.

Embora se deva à contiguidade com o processo parenquimatoso, alguns autores defendem a possibilidade de disseminação hematogênica, como forma do bacilo alcançar a pleura, em função da apresentação bilateral do derrame observada em poucos casos (MELO et al., 2005). Pode ser uma manifestação tanto da forma primária da doença (primo-infecção) quanto da reativação de uma infecção latente pelo M.tb. Em ambas as situações, a TB pleural está frequentemente associada à forma pulmonar (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

O empiema tuberculoso é decorrente da ruptura para o espaço pleural de uma lesão pulmonar rica em bacilos, representando uma infecção ativa com a contaminação pleural por material caseoso. É caracterizado por um líquido purulento, que pode estar associado à infecção bacteriana secundária, principalmente se houver fistula broncopleural, podendo ocorrer pneumotórax como complicação de fistulas ou ruptura de cavidades por TB no espaço pleural. Este deve ser considerado uma apresentação de TB pós-primária ou de reinfeção, pois geralmente está acompanhado de um foco pulmonar (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006; BRASIL, 2010).

Do ponto de vista clínico, a tuberculose pleural caracteriza-se por dor torácica tipo pleurítica de instalação súbita ou insidiosa, podendo associar-se com tosse seca e dispnéia de intensidade variável, atribuída ao aumento do líquido pleural (MELO et al., 2005; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2005).

Quanto aos sintomas constitucionais, astenia, emagrecimento e anorexia ocorrem em 70% dos casos e a febre em 60% (BRASIL, 2010). No empiema tuberculoso além desses sintomas, a tosse com expectoração, anemia, toxemia e hipoproteïnemia, estão frequentemente presentes (SHARMA; MOHAN, 2004). Além disso, a TP pode manifestar-se como uma doença febril aguda simulando clinicamente uma pneumonia bacteriana aguda (BRASIL, 2010; MORRONE et al., 2011).

Com relação ao diagnóstico na tuberculose pleural, o padrão ouro é a cultura de material biológico com a identificação da bactéria (FITZGERALD; HAAS, 2005; NEVES et al., 2004; DIRETRIZES, 2009).

A radiografia (RX) de tórax é o método de imagem de escolha na avaliação inicial o no acompanhamento de pacientes com TB pleural. O comprometimento da pleura pode se manifestar através de derrame, espessamento ou calcificação pleural. O derrame pleural (DP) geralmente é unilateral, com volume que varia de pequeno a moderado; derrames bilaterais ou volumosos são mais raros. A presença de imagens parenquimatosas sugestivas de atividade de TB, associadas ao derrame pleural, contribui para o diagnóstico. Estas imagens incluem

cavidades de paredes espessas, nodulações ou consolidações. A presença de líquido pleural nas fissuras interlobares ou no mediastino pode ocorrer em virtude de aderências entre os folhetos visceral e parietal da pleura (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

A tomografia computadorizada (TC) do tórax permite evidenciar alterações não visualizadas na radiografia assim como, sugerir a possibilidade de processo tuberculoso insidioso bem como, diferenciar doença pleural de parenquimatosa, derrame de espessamento pleural, além de ser útil para orientar a toracocentese nos derrames septados ou com pequenos volumes de líquido (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

A ultrassonografia é útil na detecção e na orientação de toracocentese diagnóstica nos derrames subpulmonares de pequeno volume ou septados (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006; MORRONE, 2004).

De acordo com o Manual de Recomendações para o controle da tuberculose de 2010, a classificação isolada do teste tuberculínico (TT) em não reator, reator fraco e reator forte não está mais recomendado, pois a interpretação deste e seus valores de corte podem variar de acordo com a população e o risco de adoecimento. Segundo os autores (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006), na fase inicial ou aguda da TB pleural, o TT pode ser negativo, uma vez que, existe normalmente nesta fase uma linfopenia periférica transitória, pois os linfócitos TCD₄ se encontram recrutados no espaço pleural. Após aproximadamente dois meses, pode haver a viragem do TT caracterizada pelo aumento em 10 milímetros (mm) de induração entre o primeiro e o segundo teste, indicando a ocorrência de contato recente com o bacilo M.tb. Em pacientes imunossuprimidos ou anérgicos, um resultado negativo não afasta o diagnóstico de doença.

O estudo do líquido pleural revela padrão exsudativo, segundo os critérios de Light et al. : proteína do líquido pleural (LP) / proteína sérica > 0,5; desidrogenase láctica (DHL) líquido pleural / DHL sérica > 0,6; DHL do LP acima de 2/3 do limite superior do normal sérico (MARANHÃO et al., 2010). Geralmente este é de aspecto amarelo citrino ou turvo com uma citologia com predomínio de linfócitos em 60% a 90% dos casos, podendo haver predomínio de neutrófilos caracterizando a fase aguda da inflamação. O número relativo de células mesoteliais é geralmente inferior a 5%, com uma eosinofilia menor que 10% (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006). O padrão exsudativo observado no DP é secundário à agressão às superfícies pleurais pelo processo infeccioso levando à permeabilidade às proteínas (MORRONE, 2004).

O rendimento da baciloscopia pelo método de Ziehl Neelsen (Z-N) no LP é próximo de zero e a cultura para BK está em torno de 10% a 35% (KAISEMANN et al.,

2004; FERES et al., 2008; SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006; BRASIL, 2010). Quanto à cultura no fragmento pleural obtido através de biópsia por agulha, a positividade é de 39% a 65% dos casos (MELO et al., 2005; SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006). A cultura associada ao exame histopatológico do fragmento pleural permite o diagnóstico em 90% dos casos (DIRETRIZES, 2009; BRASIL, 2010).

Os meios de cultura recomendados são o Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh ambos meios sólidos de cultura, tendo como limitação o tempo do resultado (2 a 8 semanas). Porém, quando possível deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos com resultado em torno de 10 a 40 dias (DIRETRIZES, 2009).

Estudo realizado no Brasil avaliou o rendimento do escarro induzido no diagnóstico da TB pleural, demonstrando o rendimento da cultura para *M.tb* em torno de 55% nos pacientes com radiografia de tórax apenas com derrame pleural e de 45% nos pacientes com evidência de doença parenquimatosa sugestiva de tuberculose pulmonar ao RX de tórax. Achados estes que sinalizam o potencial diagnóstico da indução do escarro no diagnóstico da tuberculose pleural ou pleuropulmonar (CONDE et al., 2003; DIRETRIZES, 2009).

Dentre outros métodos de diagnóstico para a TB pleural destaca-se a dosagem de atividade da enzima adenosina desaminase (ADA). Esta enzima é encontrada principalmente nos linfócitos T e está diretamente relacionada à ativação dessas células. Pode estar elevada em diversas situações como hepatites agudas, cirrose hepática, artrite reumatoide, doenças linfoproliferativas, lúpus eritematoso sistêmico, eclampsia, empiema (FERES et al., 2008; NEVES et al., 2004).

Não foi estabelecido um ponto de corte universal como referência para a ADA no LP. Em diferentes estudos, esta tem demonstrado sensibilidade de 90% a 100% e especificidade de 89% a 100%, quando se utilizou valor de corte maior que 40U/L (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia recomenda o valor de corte de 40U/L para o diagnóstico de tuberculose.

A determinação do aumento da atividade da ADA no LP, sobretudo se associado a alguns parâmetros como idade (> 45 anos), predomínio de linfócitos (acima de 80%) e proteína alta (exsudato), é indicativo de pleurite tuberculosa (BRASIL, 2010).

Testes que avaliam marcadores genéticos utilizam técnicas de amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *M.tb* (AAN). As principais técnicas são: reação em cadeia da polimerase ou polymerase chain reaction (PCR);

amplificação mediada por transcrição; amplificação por deslocamento de fita e reação em cadeia da ligase (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

Os testes moleculares para o diagnóstico de TB fornecem resultados em 24 a 48 horas. Os métodos comerciais disponíveis apresentam elevada sensibilidade (96%) e especificidade (85%) em amostras com pesquisa de bacilo álcool ácido - resistente (BAAR) positiva, mas limitada sensibilidade (66%) apesar de alta especificidade (98%), em amostra BAAR negativa. 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 micobactéria não tuberculosa (MNT) em pacientes com BAAR positivo (em regiões com alta prevalência de doença pulmonar por MNT). Entretanto, os testes de AAN foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) apenas para uso em amostras respiratórias ou seja, para a investigação de TB pulmonar. Os referidos testes não devem ser utilizados para o monitoramento do tratamento e não substituem o exame de cultura para micobactérias (DIRETRIZES, 2009).

Quanto ao exame histopatológico, recomenda-se de maneira geral a coleta de dois a três fragmentos pleurais para a realização deste e mais um para a realização da cultura. A associação da biópsia e cultura do fragmento pleural permite o diagnóstico em até 90% dos casos (DIRETRIZES, 2009). Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa, e a presença de um granuloma com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de TB. Nos pacientes imunossuprimidos, é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, porém é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia. No entanto, o único método diagnóstico de certeza de TB é a cultura seguida da confirmação da espécie *M.tb* por testes bioquímicos ou moleculares (BRASIL, 2010).

De acordo com (LEMONS; NEVES; MARANHÃO, 2004), na TB pleural, a presença de granuloma com necrose caseosa, permite o diagnóstico de certeza com uma positividade que varia de 56% a 92%. Segundo esses autores, a presença de granuloma não caseoso, é um achado de alta probabilidade de TB, principalmente se associada a outras características sugestivas como presença de poucas células mesoteliais e predomínio linfocitário na leucometria.

A morfologia da lesão causada pela micobactéria pode variar amplamente, assumindo desde um padrão exsudativo até um padrão identificado como granulomatoso. O granuloma completo consiste de uma lesão com resposta macrofágica contendo células epitelioides e células gigantes, envolvendo área central com material necrótico acelular. A

multiplicação bacilar é mínima neste tipo de lesão. O granuloma incompleto consiste de lesão com supuração central contendo numerosos neutrófilos polimorfonucleares, que é envolvida por reação inflamatória granulomatosa com combinações variáveis de células polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos, sem caseificação. O encontro de um bacilo em uma amostra histológica de um granuloma de 1 cm³ indica a existência de pelo menos 2.000 bacilos no interior deste (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

Como a TB pleural é frequentemente paucibacilar, o padrão anatomopatológico predominante é o de formação de granulomas completos ou incompletos. Em pacientes com sorologia positiva para o HIV e/ou diabéticos graves pode não haver formação destes granulomas, o que dificulta o diagnóstico pela análise anatomopatológica (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

Outras condições como sarcoidose, micose e artrite reumatóide também se apresentam com lesões granulomatosas na pleura, porém a demonstração de granulomas com ou sem necrose de caseificação é normalmente considerada como compatível com TB, por ser esta a responsável por mais de 95% dos casos de granuloma pleural (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

Segundo Morrone (2004), nos derrames por tuberculose, o encontro de granuloma com necrose e BAAR positivo torna o diagnóstico indiscutível. No entanto, frequentemente só são identificados granulomas sem necrose e BAAR negativo, entretanto, este achado não afasta essa possibilidade diagnóstica uma vez que, outras granulomatoses (sarcoidose, micoses) raramente envolvem a pleura. Ocasionalmente, o diagnóstico de tuberculose é feito na ausência de granuloma, observando-se somente o encontro de macrófagos e necrose de caseificação podendo ser encontrado BAAR na própria lâmina, condições que caracterizam uma deficiência de imunidade.

O número ideal de fragmentos pleurais necessários para o diagnóstico de tuberculose e o número de sítios a serem biopsiados tem sido pouco estudados de maneira controlada. Em um estudo realizado para avaliar o impacto de múltiplas biópsias em dois pontos distintos da superfície pleural no diagnóstico da tuberculose, os autores concluíram que, múltiplas biópsias realizadas em dois sítios diferentes da pleura, através de um mesmo orifício cutâneo, aumentam o diagnóstico de pleurite tuberculosa em 18%, se comparada com a retirada de apenas três fragmentos (CHALHOUB et al., 2000).

O diagnóstico de alterações inespecíficas na pleura é problemático, pois pode ser explicado tanto por doenças sem alterações específicas como por fragmentos não representativos da doença. Contudo, tais achados podem sugerir fortemente o diagnóstico,

pois a visualização de fibrina incorporada ao tecido de granulação submesotelial só é encontrado na tuberculose, podendo ser considerado diagnóstico nesta (MORRONE, 2004).

Dentre outros exames para o diagnóstico da TP destacam-se:

Lisozima - enzima bacteriolítica encontrada no soro e em líquidos, decorrentes principalmente da decomposição dos leucócitos. Níveis elevados dessa enzima são encontrados no LP por TB e nos empiemas. O valor da relação líquido pleural/sangue acima de 1,0 pode ser utilizado no diagnóstico diferencial de exsudatos de outras etiologias. Porém, excluindo-se o empiema, o aumento significativo desta enzima (acima de 50 U/I), pode ser indicativo de tuberculose (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006). Os trabalhos na literatura testando a sua utilidade no diagnóstico da TP apontam para uma sensibilidade que varia entre 66% e 100%, com especificidade entre 87,5% e 94%. Entretanto, a dosagem desta enzima na investigação de TP não é de uso rotineiro (SALES; ANTONANGELO, 2009).

Interferon γ (INF γ) - a dosagem deste no LP é um dos novos métodos de melhor rendimento para o diagnóstico de TP. Utilizando um ponto de corte de 140 pg/mL, a sensibilidade pode variar de 86% a 97%, enquanto que a especificidade tem sempre valores acima de 90%. Embora sua utilidade ainda não tenha sido avaliada em países com alta prevalência de TB, o seu rendimento diagnóstico tem se mostrado semelhante ao da dosagem da ADA no LP, não sendo tal método recomendado para uso na rotina diagnóstica (SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006; VILLENA et al., 2003).

Fator de necrose tumoral alfa (TNF - α) - é uma glicoproteína liberada tanto por fagócitos mononucleares quanto por linfócitos T. Esta citocina tem como uma das principais ações o recrutamento de polimorfonucleares para o sítio de lesão. É fundamental para a formação do granuloma e a eliminação do bacilo, estando aumentada na TB. A sensibilidade varia de 50% a 88% e a especificidade, entre 77% a 100%. Nos demais derrames infecciosos de etiologia bacteriana mostra-se com valores maiores do que o observado na TB porém, em ambos, as médias foram significativamente superiores aos dos derrames não infecciosos (NEVES; MORISSON, 2007).

De acordo com (NEVES; MORISSON, 2007), outros exames podem auxiliar no diagnóstico da TP, embora necessitem de maiores estudos para sua incorporação à rotina de investigação entre eles: exames imuno-sorológicos para a detecção de anticorpos produzidos contra componentes do M.tb, dosagem de interleucina 1 beta (IL-1 β), dosagem de interleucina 2 (IL-2), dosagem de interleucina 12 (IL-12), dosagem de interleucina 16 (IL-16), dosagem da proteína β -2- microglobulina, dosagem de neopterin, pesquisa do ácido tubérculoesteárico (TSA), pesquisa da glicoproteína CA 125.

Quanto à tuberculose ganglionar periférica, esta constitui a forma mais frequente de tuberculose extrapulmonar em pacientes HIV soropositivos e crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos. Cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervical anterior e posterior além da supraclavicular. Ao exame físico, os gânglios podem apresentar-se endurecidos ou amolecidos, aderentes entre si e aos planos profundos, podendo evoluir para flutuação e/ou fistulização espontânea, com a inflamação da pele adjacente (BRASIL, 2010).

Em pacientes soronegativos para o HIV a linfadenite cervical isolada é mais frequentemente observada enquanto que o envolvimento multifocal é mais observado no indivíduo HIV soropositivo ou com Sida (FITZGERALD; HAAS, 2005; SHARMA; MOHAN, 2004; BRASIL, 2010).

A adenopatia cervical tuberculosa em muitos casos é observada após a reativação de uma doença sistêmica linfática inativa ou quiescente, inicialmente causada por uma tuberculose pulmonar primária resolvida anteriormente. Outro mecanismo seria, pela disseminação linfática, após o microrganismo penetrar através da membrana de revestimento da mucosa da cavidade oral (WEILER et al., 2000).

Na Índia e em outros países em desenvolvimento, a linfadenite tuberculosa, continua sendo a forma mais comum de tuberculose extrapulmonar, sendo raramente observada a linfadenite por MNT. Esta por sua vez, constitui a causa mais comum de linfadenopatia em países desenvolvidos (SHARMA; MOHAN, 2004).

Nos Estados Unidos, em adultos com linfadenite por micobactérias o patógeno mais comum tem sido o *M.tuberculosis* enquanto que nas crianças, micobactérias não tuberculosas são mais frequentemente encontradas. Na Inglaterra tem ocorrido um declínio na linfadenite tuberculosa e um aumento nas linfadenites por micobactérias não tuberculosas (SHARMA; MOHAN, 2004).

Com relação ao diagnóstico, o mesmo faz-se através do exame histopatológico com o achado do granuloma, sendo o encontro do bacilo na lesão importante para a conclusão diagnóstica. O material pode ser obtido por biópsia ou preferencialmente por punção aspirativa do linfonodo, indicada especialmente em linfonodos amolecidos em vias de supuração. Este último método, além do rendimento superponível ao da biópsia, é menos invasivo e possível de ser realizado a nível ambulatorial. O encontro do bacilo é pouco frequente, exceto nos indivíduos imunodeprimidos, quando não se pode observar o granuloma. O material obtido deve ser rotineiramente enviado para a realização de baciloscopia e cultura para micobactérias. A cultura tem rendimento superior à baciloscopia

(MELO et al., 2005; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2005). Segundo (MORRONE et al., 2011), a baciloscopia do aspirado do gânglio é positiva em 10% a 25% dos casos e a cultura varia de 50% a 90%. De acordo com esses autores, a presença de BAAR positivo e/ou cultura positiva em secreções de fistulas, em raspado e/ou aspirado de lesões, é critério diagnóstico de certeza para TB ganglionar, uma vez ser incomum a presença de BAAR positivo em portadores de doença por MNT.

De acordo com Portillo - Gómez et al (2008), o diagnóstico definitivo da tuberculose ganglionar periférica permanece um desafio na prática médica em virtude da baixa sensibilidade dos métodos diagnósticos disponíveis, evidenciando-se a pesquisa para BAAR pela coloração de Z-N com sensibilidade de 20% a 62% e a cultura em torno de 17% a 50%. Além de outros métodos como a citologia e histopatologia que por sua vez mostram-se também com baixa sensibilidade e especificidade.

Estudo realizado no México, avaliando crianças com linfadenite cervical crônica detectou alta sensibilidade (96%), especificidade (93%), valor preditivo positivo (96%), valor preditivo negativo (93%) e eficiência (95%) da nPCR para o diagnóstico de linfadenite crônica tuberculosa (PORTILLO - GÓMEZ et al., 2008). Porém de acordo com as Diretrizes Brasileiras para a tuberculose de 2009, não há estudos sobre a acurácia do referido método no uso rotineiro.

Em virtude da dificuldade no diagnóstico definitivo da TEP, há uma necessidade da descoberta de novos métodos para melhorar os testes diagnósticos para a doença, determinando o tipo de micobactéria envolvida facilitando com isso, melhor manuseio clínico do paciente.

A imuno-histoquímica (IHQ) é um método complementar de diagnóstico que permite a identificação de antígenos em um corte histológico. É um procedimento de grande importância em patologia de doenças infecciosas porque permite identificar com maior especificidade os agentes etiológicos nas lesões. Além do mais, também propicia o estudo mais aprofundado da resposta tecidual desenvolvida pelo hospedeiro à infecção, através da caracterização fenotípica das células constitutivas da reação inflamatória, de citocinas e outros fatores participantes do processo lesional (DUARTE; PAGLIARI, 1999).

A pesquisa de material antigênico de micobactéria por IHQ está recomendada de forma sistemática em todos os casos de reação granulomatosa sem definição etiológica inclusive na tuberculose pleural, onde o bacilo é dificilmente encontrado. Contribui ainda para a caracterização da etiologia do processo em casos de tuberculose submetidos à terapêutica específica, ocasião em que, as paredes das bactérias são alteradas precocemente repercutindo,

em resultados negativos nas reações histoquímicas (Ziehl-Neelsen, Fite-Faraco etc.) o que não ocorre com a técnica imuno-histoquímica (DUARTE; PAGLIARI, 1999).

Deve-se assinalar que a imunomarcção não demonstra a morfologia dos bacilos. Identifica-se através desta, material antigênico particulado por entre as células epitelioides, no citoplasma de macrófagos, em meio ao material necrótico ou nas células de Schwann (DUARTE; PAGLIARI, 1999).

Há escassez na literatura quanto ao diagnóstico de tuberculose pela técnica imuno-histoquímica.

Ulrichs et al (2005), analisando a detecção do *M. tuberculosis* em tecido humano com Ziehl-Neelsen negativo e utilizando a técnica IHQ com o anti-soro policlonal anti-*Mycobacterium bovis bacille Calmette Guérin* (pAbBCG), observaram que a referida técnica tem algumas vantagens em relação aos métodos convencionais (Ziehl-Neelsen, cultura e PCR). Dentre estas se destacam a alta sensibilidade em localizar as células infectadas pela micobactéria no interior de tecido humano infectado, bem como permite o diagnóstico de atividade da doença. Neste estudo, apesar da alta sensibilidade do método, os autores sugerem seu aprimoramento utilizando anticorpo monoclonal com sensibilidade comparada ao pAbBCG, porém, com especificidade expressiva para o complexo *M. tuberculosis*.

Um estudo no qual são descritos três casos de tuberculose orbitária com baciloscopia negativa pelo método de Ziehl-Neelsen, os autores mostram a importância do exame histopatológico e o papel da IHQ para o diagnóstico etiológico, identificando a presença de bacilos tuberculínicos intracitoplasmáticos (OLIVEIRA et al., 2004).

Estudo realizado por (LE MOIGNE et al., 2005), utilizando anticorpos anti-p27 específico com a técnica IHQ, revelou a localização periférica desta proteína na membrana celular bacteriana, a qual segundo os autores, pode dar alguma orientação no diagnóstico e na patogênese do *M. tuberculosis*. De acordo com o estudo, esta proteína foi encontrada como um antígeno específico para o complexo *M.tuberculosis* e reconhecida no soro de pacientes com a doença.

A detecção de antígenos micobacterianos por IHQ, utilizando anticorpos policlonais e monoclonais é uma alternativa ao método convencional Ziehl-Neelsen. Um grande número de diferentes antígenos micobacterianos, incluindo BCG, lipoarabinomannan foram detectados com resultados variados em tecidos. Estes são todos os antígenos micobacterianos comuns e, portanto, não pode discriminar o M.tb das MNT (PUROHIT et al., 2007). Esses autores, avaliaram o potencial diagnóstico da técnica IHQ utilizando o anticorpo específico anti - MPT64 em amostras de biópsia de pacientes com diagnóstico histológico de

TB abdominal e linfadenite tuberculosa, sendo os resultados comparados com o anticorpo BCG. De acordo com esses, por se tratar de anticorpo específico, isto seria valioso em diferenciar M.tb de outros organismos especialmente MNT e outras inflamações granulomatosas. Enfatizam os mesmos, que por se tratar de uma técnica sensível e específica para o diagnóstico de TEP e por ser um método barato e rápido, tal exame pode ser utilizado em laboratório de rotina com fornecimento do resultado em um dia, garantindo com isso, um tratamento precoce.

Estudo imuno-histoquímico realizado em biópsia de paciente com linfadenite granulomatosa sugestiva de tuberculose, utilizando anticorpo MPT64 demonstrou, a alta sensibilidade e especificidade do método em relação a PCR para amplificação da IS6110. De acordo com o estudo, trata-se de um anticorpo específico contra o antígeno MPT64 secretado por micobactérias não sendo, portanto o referido antígeno, detectado em micobactéria não tuberculosa. Os autores concluíram que, a IHQ com anti-MPT64 mostra-se um método rápido, sensível e específico para estabelecer o diagnóstico etiológico da tuberculose em amostras histológicas, bem como demonstraram sua vantagem em relação a PCR por se tratar de um teste diagnóstico barato com possibilidade de uso em laboratório de rotina (MUSTAFA et al., 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a contribuição da técnica imuno-histoquímica para o diagnóstico etiológico da tuberculose pleural e ganglionar e algumas características clínico-laboratoriais do grupo investigado.

3.2 ESPECÍFICO

- Descrever os aspectos clínicos e laboratoriais dos casos de tuberculose pleural e ganglionar da população de estudo;
- Identificar as condições de risco entre os participantes do estudo;
- Descrever o padrão morfológico das lesões pleural e ganglionar observadas no grupo investigado;
- Determinar a frequência de resultados positivos da técnica imuno-histoquímica na população de estudo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

O modelo de estudo empregado foi do tipo descritivo-retrospectivo de revisão documental seguido de aplicação de um teste diagnóstico.

4.2 LOCAL DA PESQUISA

Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), vinculado à Universidade Federal do Pará (UFPA), entidade de referência terciária para doenças infectocontagiosas na região Norte.

4.3 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E DE ESTUDO

Definiu-se como população de referência todos os indivíduos admitidos no HUIBB e notificados como tuberculose pleural e ganglionar. Uma amostra dessa população, atendida no período de julho de 2000 a julho de 2005 que preencheu os critérios de inclusão foi definida como população de estudo.

4.4 TAMANHO AMOSTRAL

Para compor o tamanho da amostra, do total de 471 pacientes registrados no período de estudo, foram selecionados 25 casos de tuberculose pleural e 25 casos de tuberculose ganglionar, seguindo uma ordem cronológica retrospectiva para introduzir o caso na amostra, tendo como data de início o dia 1^o de julho de 2005. Definiu-se este tamanho de amostra em decorrência de limitação financeira.

4.5 PERÍODO DE INVESTIGAÇÃO DO ESTUDO

O período dessa investigação foi de 01 de julho de 2000 a 01 de julho de 2005.

4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para ser incluído no estudo foi necessário ter:

- Matrícula no HUIBB;
- Sido notificado como tuberculose pleural ou ganglionar;
- Realizado biópsia para esclarecimento diagnóstico;
- Morfologia sugestiva de tuberculose (granuloma e/ou necrose caseosa);
- Histoquímica negativa para BAAR e fungos (Fite - Faraco e Grocott).

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com:

- Exames histopatológicos realizados por outras instituições;
- Diagnóstico de outras formas de tuberculose extrapulmonar;
- Prontuário extraviado.

4.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

- Características sócio-demográficas da população de estudo;
- Manifestações clínicas presentes nos participantes;
- Condições de risco e / ou doenças associadas;
- Métodos utilizados para diagnóstico da tuberculose;
- Técnica imuno-histoquímica

4.9 PROCEDIMENTOS

4.9.1 Obtenção das Informações

Para a identificação de todos os casos de tuberculose pleural e ganglionar admitidos e notificados no hospital bem como para a seleção da amostra a ser investigada no período estabelecido deste estudo, foi solicitada a autorização da chefia do NVE e DAME do HUIBB, para o manuseio do banco de dados.

Inicialmente foram revisados todos os prontuários do período pré-estabelecido que se encontravam arquivados no DAME, visando identificar os casos submetidos à biópsia. Posteriormente, foi selecionada a amostra para o estudo de acordo com os critérios estabelecidos no item 4.4 (tamanho amostral). Todos os prontuários dos participantes foram revisados para obtenção das informações referentes aos aspectos sócio-demográficos da população de estudo, as manifestações clínicas presentes, as condições de risco e/ou doenças associadas e aos métodos realizados para o diagnóstico.

Naqueles pacientes com múltiplas internações, as informações obtidas do prontuário foram as referentes à internação na qual o respectivo diagnóstico foi estabelecido.

A coleta de dados foi efetuada mediante a utilização de um questionário padronizado confeccionado para este estudo (Apêndice), no qual estão especificadas as variáveis investigadas e descritas a seguir:

a) Nome, endereço residencial e procedência: os dados referentes a estas informações foram considerados os constantes no prontuário do paciente, sendo que aqueles que não houve referência quanto ao local geográfico da procedência, considerou-se esta como sendo a do endereço residencial.

b) Sexo e idade: foram considerados os dados encontrados no prontuário do paciente.

c) Escolaridade: usou-se a classificação utilizada no hospital que é por tempo de estudo conforme descrito a seguir: 1 (nenhuma); 2 (1 a 3 anos de estudo); 3 (4 a 7 anos de estudo); 4 (8 a 11 anos de estudo); 5 (12 e mais anos de estudo); 6 (ignorado).

d) Manifestações clínicas: os sinais e sintomas considerados foram os mencionados no prontuário por ocasião da internação na qual foi estabelecido o diagnóstico. Foram investigadas as seguintes manifestações clínicas: dor torácica, dispnéia, tosse, presença de adenomegalia, febre, fadiga, astenia, anorexia e perda ponderal.

e) Condições de risco e/ou doenças associadas. Para efeito de preenchimento deste item, foram considerados os seguintes eventos: etilismo, uso de drogas imunossupressoras, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica e infecção pelo HIV/Sida.

f) Métodos diagnósticos: foram considerados os métodos para o diagnóstico da doença os contidos no prontuário, a exemplo: pesquisa direta e/ou cultura para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro, líquido e fragmento pleural, tecido ganglionar e lavado bronco-alveolar (LBA), teste tuberculínico, radiografia do tórax, análise bioquímica do líquido pleural (proteína e desidrogenase lática), histopatologia, ultrassonografia, tomografia computadorizada do tórax (TC) e sorologia para HIV.

Em portadores de HIV/Sida, um resultado do teste tuberculínico igual ou superior a 5 mm foi considerado como reator (DIRETRIZES, 2009).

Por se tratar de formas paucibacilares de tuberculose, na pesquisa direta e cultura para BAAR nos diversos materiais examinados, foi considerada a qualidade do resultado, ou seja, “positivo” ou “negativo”, e não a quantidade de amostras examinadas de cada paciente, à exceção do escarro, que são em número de duas amostras preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS). Foram incluídos na categoria “não realizada”, aqueles, cuja amostra foi inadequada.

4.9.2 Estudo Morfológico

Em todos os casos que constituíram a amostra, foi feita a revisão morfológica em cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina (HE). O referido exame foi realizado por anatomopatologista do Departamento de Anatomia Patológica do HUIBB/ UFPA.

Os casos das amostras foram incluídos nos seguintes padrões morfológicos: granuloma tipo tuberculoide, granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa, granuloma epitelióide, granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos e necrose caseosa sem granuloma. No paciente com mais de um exame histopatológico foi selecionado inicialmente o primeiro exame realizado.

4.9.3 Estudo Imuno-histoquímico

A técnica imuno-histoquímica foi realizada no Laboratório de Imuno-histoquímica do Departamento de Anatomia Patológica do HUIBB/UFGA. Para a realização da mesma, foram disponibilizados blocos de parafina do arquivo do referido departamento, com preparação de cortes histológicos em lâminas com adesivo, para incubação com anticorpo primário *Mycobacterium bovis*, utilizando-se o complexo avidina-biotina-peroxidase (ABC) e visualização da reação com solução de (3-3) - tetrahydroclorato de diaminobenzidina (DAB), com modificações (HSU et. al., 1981), como descrito a seguir:

Os tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina foram cortados com 5 micrômetro (μm) de espessura e montados em lâminas de vidro previamente preparadas com o adesivo Poly-D-Lysina para evitar o deslocamento dos cortes durante a imunocoloração. Em seguida, os cortes foram desparafinados em xilol por 5 minutos (3 banhos), hidratados em álcool etílico absoluto (4 banhos) e lavados com solução salina tamponada (SST), em pH 7,4 por 5 minutos. Posteriormente, os cortes foram tratados com peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a 3,0%, diluído em SST por cinco minutos para bloqueio da peroxidase endógena. Foi utilizado o método de recuperação de epítomos pelo calor (SST de citrato com pH 6,4 por 15 minutos em forno de microondas caseiro Eletrolux, modelo ME27S a 900 W). Em seguida, os cortes foram incubados com anticorpo primário anti-antígeno *Mycobacterium bovis* na diluição de 1/50.000, em média por 30 minutos. Posteriormente, após lavagem em SST, os cortes foram incubados com anticorpo secundário biotilado anti-coelho na diluição de 1:300 (DAKO *cytomation*). A seguir, incubação por 30 minutos com complexo LSAB (DAKO *cytomation*) na proporção de uma gota do reagente A (avidina) e uma do reagente B (biotina ligada à peroxidase), na diluição de 5 ml de SST.

Para visualização da reação, os cortes foram tratados com solução de (3-3) - tetrahydroclorato de diaminobenzidina (DAB) na concentração de 1 mg/mL de solução tampão de Tris e solução de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), por 5 minutos. Os cortes foram então contra-corados com hematoxilina de Harris por 20 segundos, com posterior desidratação em banhos de álcool etílico absoluto (5 banhos) e xilol (3 banhos).

Todas as etapas da reação imuno-histoquímica foram realizadas à temperatura ambiente, com exceção da incubação no forno de microondas. Entre cada passo da reação as lâminas foram lavadas em SST (pH = 7,4).

O resultado foi considerado positivo com a detecção de antígeno bacteriano imunocorado em coloração acastanhada, de localização citoplasmática, principalmente em macrófagos.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do HUIBB, em conformidade com a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde, sob o processo nº 3735/05 de 26/06/2006.

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Trata-se de um estudo estatístico descritivo no qual, adotaram-se cálculos de frequências simples e percentuais. Todos os dados foram armazenados em um banco de dados com o suporte computacional do software, Microsoft Office Excel 2007 e consolidados em tabelas e gráficos com auxílio do mesmo.

5 RESULTADOS

Quanto às características sócio-demográficas dos casos estudados (Tabela 1), foi observado 74% (37/50) de indivíduo do sexo masculino. A média de idade foi de 33,8 anos com um desvio padrão de 14,15.

O nível de escolaridade mais frequente foi de 4 a 7 anos de estudo, 34% (17/50). Com relação à procedência, 60% (30/50) dos casos eram moradores da capital (Belém).

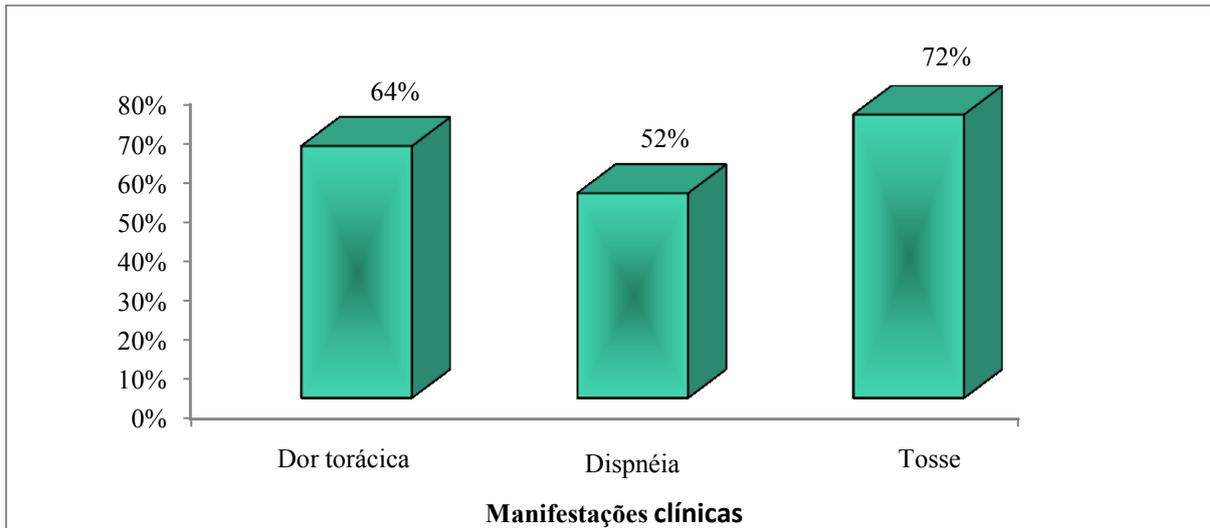
Tabela 1 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo as características sócio-demográficas, HUIBB, 01/07/ 2000 a 01/07/ 2005.

Características socio-demográficas	Casos	
	n	%
Sexo		
Masculino	37	74,0
Feminino	13	26,0
Faixa etária (anos)		
01-10	2	4,0
11-20	8	16,0
21-30	18	36,0
31-40	9	18,0
≥ 41	13	26,0
Escolaridade		
1 a 3 anos	6	12,0
4 a 7 anos	17	34,0
8 a 11 anos	12	24,0
12 ou mais	3	6,0
Ignorado	12	24,0
Procedência		
Belém	30	60,0
Ananindeua	8	16,0
Santa Izabel do Pará	2	4,0
Abaetetuba	2	4,0
Outras	8	

Fonte: DAME/ HUIBB
n: número de casos

Quanto à sintomatologia específica na tuberculose pleural (Gráfico 1), os sintomas ocorreram na seguinte frequência: tosse, 72% (18/25) seguida da dor torácica, 64% (16/25) e dispnéia, 52% (13/25).

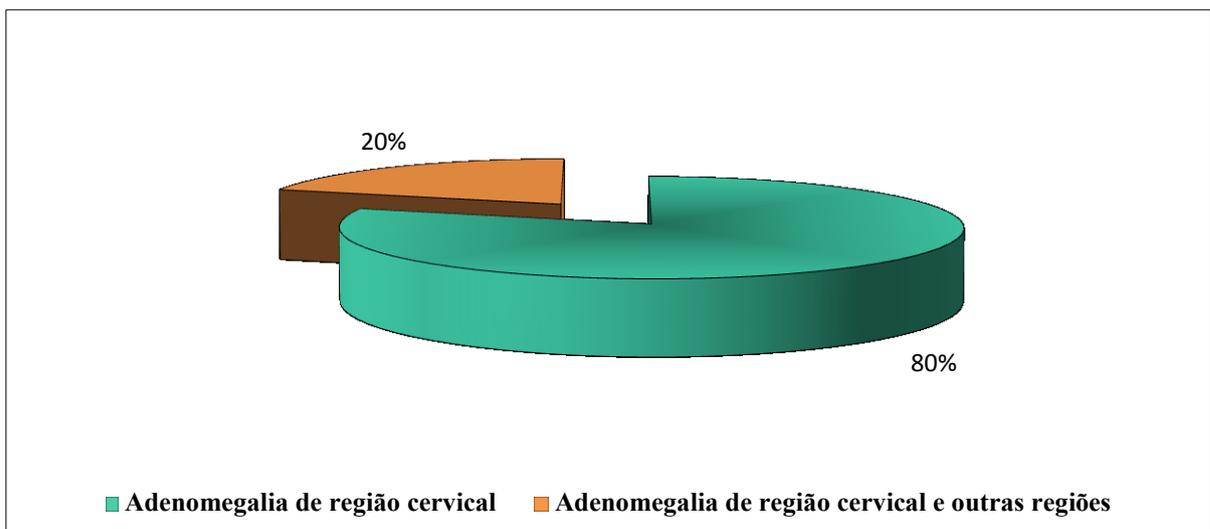
Gráfico 1 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural segundo manifestações clínicas, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/ 2005.



Fonte: DAME/ HUIBB

Na tuberculose ganglionar (Gráfico 2), os linfonodos mais acometidos foram os da cadeia cervical isolada, 80% (20/25) dos casos, seguido do acometimento de cadeia mista, 20% (5/25) dos casos.

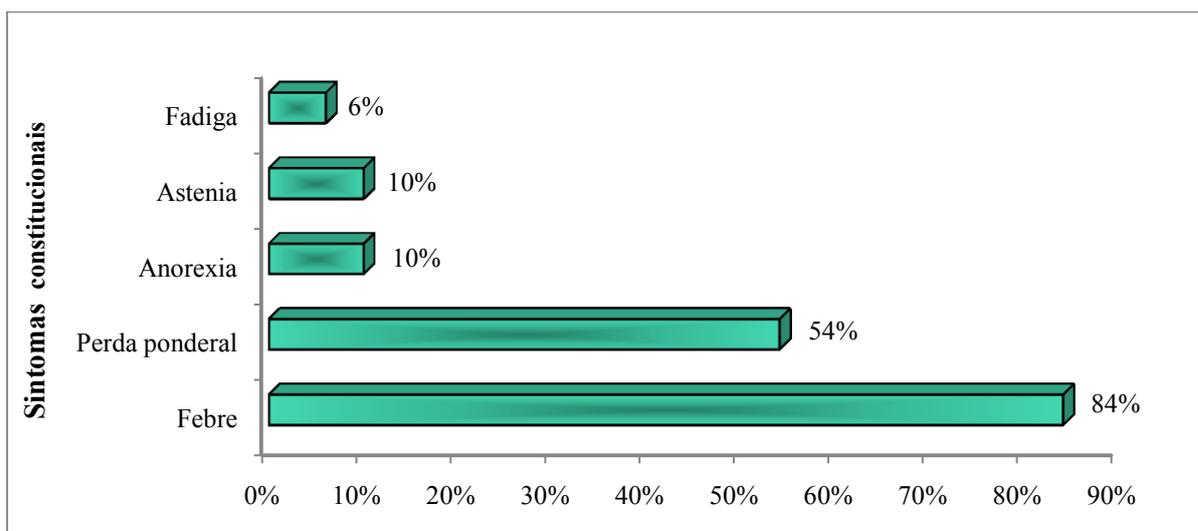
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de tuberculose ganglionar segundo acometimento da cadeia ganglionar, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.



Fonte: DAME/ HUIBB

Dentre os sintomas constitucionais (Gráfico 3), apenas três pacientes não apresentaram os mesmos, os demais cursaram com um ou mais destes, sendo a febre o mais frequente 84% (42/50) seguido da perda ponderal 54% (27/50), anorexia 10% (5/50), astenia 10% (5/50) e fadiga 6% (3/50).

Gráfico 3 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo sintomas constitucionais, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.



Fonte: DAME/ HUIBB

Na tuberculose pleural, a condição de risco mais frequente foi o etilismo, 12% (3/25). Quanto à tuberculose ganglionar, quatro pacientes cursaram com duas condições de risco, sendo o HIV/Sida a condição de risco predominante nessa população, 44% (11/25) seguida do etilismo, 20% (5/25). Não foi constatado condição de risco em 80% (20/25) dos casos de tuberculose pleural e 44% (11/25) de tuberculose ganglionar (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo condição de risco, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Condições de risco	Tuberculose pleural		Tuberculose ganglionar	
	n	%	n	%
HIV/Sida	1	4,0	11	44,0
Etilismo	3	12,0	5	20,0
Diabetes mellitus	1	4,0	0	0,0
Insuficiência renal crônica	0	0,0	1	4,0
Uso de imunossupressores	0	0,0	1	4,0
Sem condição de risco	20	80,0	11	44,0

Fonte: DAME/ HUIBB

n : número de casos

Quanto à distribuição dos casos de tuberculose pleural de acordo com a pesquisa para BAAR nos diversos espécimes clínicos analisados (Tabela 3), foi observado que em 48% (12/25) dos casos não foi realizada pesquisa direta para BAAR no líquido pleural. Dos exames realizados, 52% (13/25) mostraram-se negativos. Em 76% (19/25) dos casos não foi realizado cultura para BAAR. Nos 24% (6/25) casos realizados, a cultura do líquido pleural foi negativa.

Dentre os demais exames realizados, em apenas 8% (2/25) dos casos foi realizada cultura para BAAR no fragmento pleural com resultado negativo. Quanto à pesquisa direta e cultura para BAAR no escarro foi realizada em 48% (12/25) e 8% (2/25) dos casos respectivamente, ambos com resultado negativo. No LBA, a pesquisa direta e/ou cultura para BAAR foi realizada em apenas 4% (1/25) dos casos, mostrando-se negativa.

Tabela 3 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural segundo pesquisa para BAAR em espécime clínico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Material examinado	Não realizado		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%
Pesquisa direta para BAAR no líquido pleural	12	48,0	0	0,0	13	52,0
Cultura para BAAR do líquido pleural	19	76,0	0	0,0	6	24,0
Cultura para BAAR no fragmento pleural	23	92,0	0	0,0	2	8,0
Pesquisa direta para BAAR no escarro	13	52,0	0	0,0	12	48,0
Cultura para BAAR no escarro	23	92,0	0	0,0	2	8,0
Pesquisa direta e/ou cultura para BAAR no LBA	24	96,0	0	0,0	1	4,0

Fonte: DAME/ HUIBB

n : número de casos

A Tabela 4 mostra a distribuição dos casos de tuberculose ganglionar segundo pesquisa para BAAR nos diversos espécimes clínicos analisados. Observa-se que em 76% (19/25) dos casos não foi realizada pesquisa para BAAR no aspirado do linfonodo. Dos 24% (6/25) realizados, houve positividade em apenas um caso (4%), que também se mostrou positivo na cultura. Esta por sua vez não foi realizada em 96% (24/25) dos casos.

Outros exames foram realizados dentre eles, a pesquisa direta para BAAR no escarro, em 52% (13/25) dos casos, dos quais houve positividade em 12% (3/25) e destes, um caso mostrou-se positivo na cultura.

Tabela 4 – Distribuição dos casos de tuberculose ganglionar segundo pesquisa para BAAR em espécime clínico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

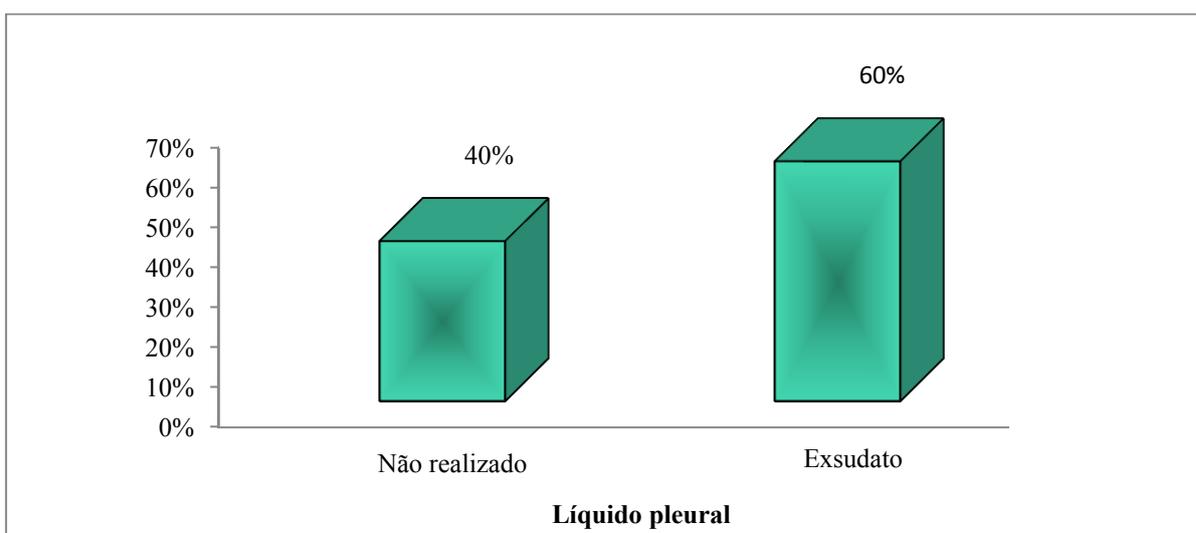
Material examinado	Não realizado		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%
Pesquisa para BAAR no linfonodo	19	76,0	1	4,0	5	20,0
Cultura para BAAR no linfonodo	24	96,0	1	4,0	0	0,0
Pesquisa direta para BAAR no escarro	12	48,0	3	12,0	10	40,0
Cultura para BAAR no escarro	24	96,0	1	4,0	0	0,0

Fonte: DAME/ HUIBB

n : número de casos

Quanto à análise do líquido pleural (Gráfico 4), do total de pacientes investigados, somente 60% (15/25) realizaram este exame, sendo todos compatíveis com exsudato.

Gráfico 4 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural segundo análise do líquido pleural, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.



Fonte: DAME/ HUIBB

A Tabela 5 demonstra a distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da sorologia para HIV. Na tuberculose pleural foi realizada sorologia para HIV em 32% (8/25) dos casos e destes, apenas um caso foi positivo (4%). Na forma ganglionar da doença, este exame foi realizado em 72% (18/25) dos casos, com positividade em 11 casos (44%).

Tabela 5 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da sorologia para HIV, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

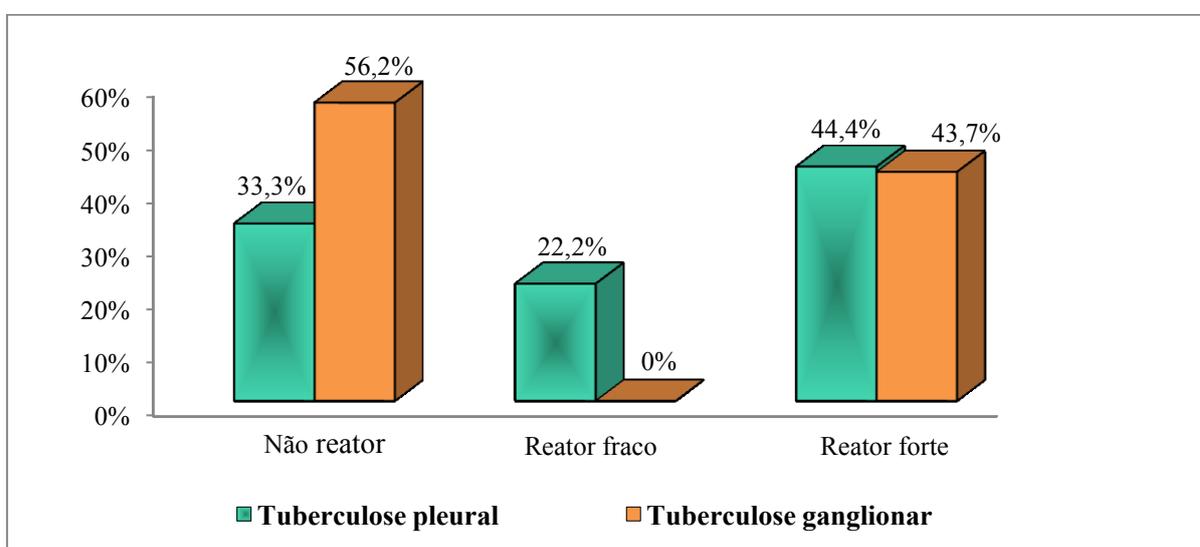
Anti-HIV	Tuberculose pleural		Tuberculose ganglionar	
	Casos		Casos	
	n	%	n	%
Não realizado	17	68,0	7	28,0
Positivo	1	4,0	11	44,0
Negativo	7	28,0	7	28,0
Total	25	100,0	25	100,0

Fonte: DAME/HUIBB
n: número

O teste tuberculínico (Gráfico 5) foi realizado em 72% (18/25) dos casos de tuberculose pleural. Destes 33,3% (6/18) foram não reatores, 22,2% (4/18) reatores fracos e 44,4% (8/18) reatores fortes. Quanto à tuberculose ganglionar, 64% (16/25) dos casos realizaram o exame. Destes 56,2% (9/16) foram não reatores e 43,7% (7/16) reatores fortes.

Na tuberculose pleural, o único paciente portador do HIV não realizou o teste tuberculínico. Enquanto na forma ganglionar, dentre os 11 (44%) portadores do HIV, 45,4% (5/11) foram não reatores, 18,1% (2/11), reatores fortes e 36,3% (4/11) não realizaram o exame (dados não mostrados no gráfico).

Gráfico 5 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado do teste tuberculínico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.



Fonte: DAME/HUIBB

Quanto à radiografia do tórax na tuberculose pleural e ganglionar (Tabela 6), todos os 25 casos de tuberculose pleural realizaram o exame, onde 80% (20/25) dos casos o padrão radiológico foi de derrame pleural isolado e 20% (5/25), de derrame pleural associado à lesão parenquimatosa. Na tuberculose ganglionar, não foi realizado o exame em apenas um caso. Dos realizados, 42% (10/24) cursaram com radiografia normal. Nos demais, os achados radiológicos foram os seguintes: 42% (10/24) lesão parenquimatosa, 8% (2/24) derrame pleural associado à lesão parenquimatosa e 8% (2/24) derrame pleural isolado.

Tabela 6 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da radiografia do tórax, HUIBB, 01/07/ 2000 a 01/07/ 2005.

Radiografia do tórax	Tuberculose pleural		Tuberculose ganglionar	
	n	%	n	%
Derrame pleural	20	80,0	2	8,0
Derrame e lesão parenquimatosa	5	20,0	2	8,0
Lesão parenquimatosa	0	0,0	10	42,0
Normal	0	0,0	10	42,0
Total	25	100,0	24	100,0

Fonte: DAME/ HUIBB

n : número de casos

A tomografia computadorizada do tórax (Tabela 7) foi realizada em seis casos (24%) de tuberculose pleural, cujos resultados mostraram-se alterados. Na forma ganglionar, dos 11 exames realizados, 32% (8/25) mostraram-se alterados e 12% (3/25) normais.

Tabela 7 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo resultado da tomografia do tórax, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Tomografia do tórax	Tuberculose pleural		Tuberculose ganglionar	
	n	%	n	%
Não realizado	19	76,0	14	56,0
Alterada	6	24,0	8	32,0
Normal	0	0,0	3	12,0
Total	25	100,0	25	100,0

Fonte: DAME/ HUIBB

n: número de casos

Na tabela 8 estão listados os padrões morfológicos encontrados na pleura e linfonodo. Na tuberculose pleural, eles ocorreram na seguinte frequência: granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa em 56% (14/25) casos; granuloma tipo tuberculoide, em 36% (9/25); granuloma epitelióide e necrose caseosa sem granuloma, cada um com 4%

(1/25). Não foi observado o padrão granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos. No linfonodo, os padrões morfológicos foram observados nas seguintes frequências: granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa em 60% (15/25); granuloma tipo tuberculóide, granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos e necrose caseosa sem granuloma, cada um com 12% (3/25). O padrão tipo granuloma epitelióide foi observado em 4% (1/25) dos casos.

Tabela 8 – Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo padrões morfológicos, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Padrão morfológico	Tuberculose pleural		Tuberculose ganglionar	
	n	%	n	%
Granuloma tipo tuberculóide	9	36,0	3	12,0
Granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa	14	56,0	15	60,0
Granuloma epitelióide	1	4,0	1	4,0
Granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos	0	0,0	3	12,0
Necrose caseosa sem granuloma	1	4,0	3	12,0
Total	25	100,0	25	100,0

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica / HUIBB/UFPA

n: número de casos

As Fotos abaixo ilustram os padrões morfológicos observados neste estudo bem como seus constituintes celulares (Apêndice B).

Foto 1 - granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa em linfonodo (Caso nº 44, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

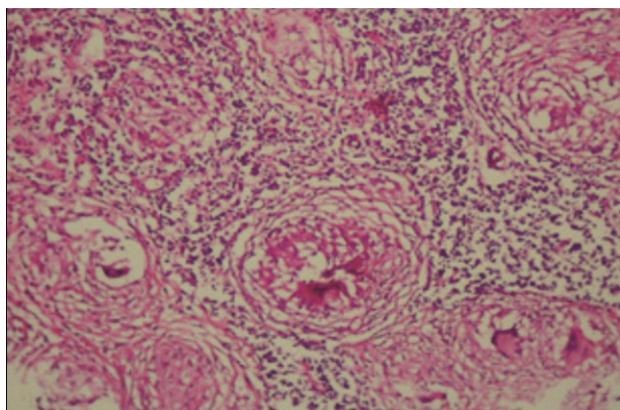


Foto 2 - Células gigantes multinucleadas tipo Langhans e Corpo estranho em linfonodo (Caso nº 44, HE, aumento original 400 x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

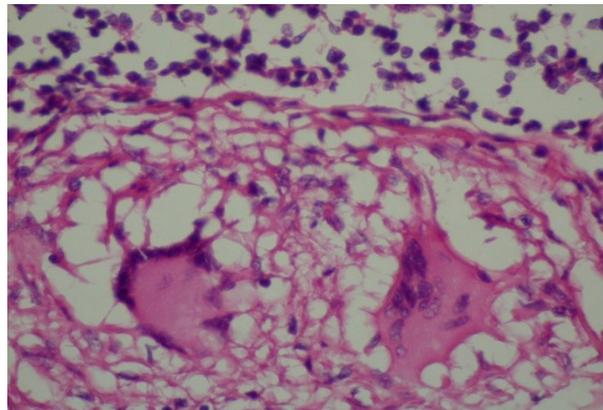


Foto 3 - Granuloma tipo tuberculóide em pleura (Caso nº1, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

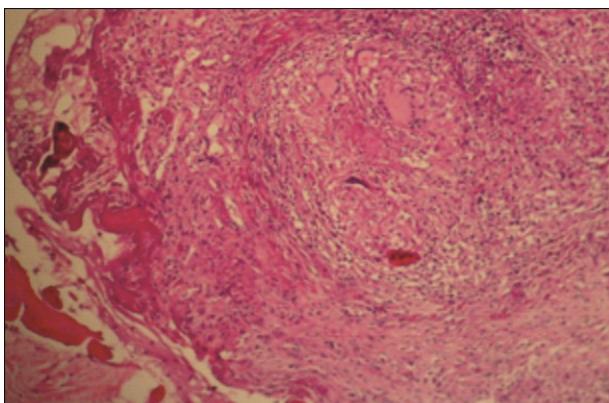


Foto 4 - Necrose caseosa em pleura (Caso nº 19, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

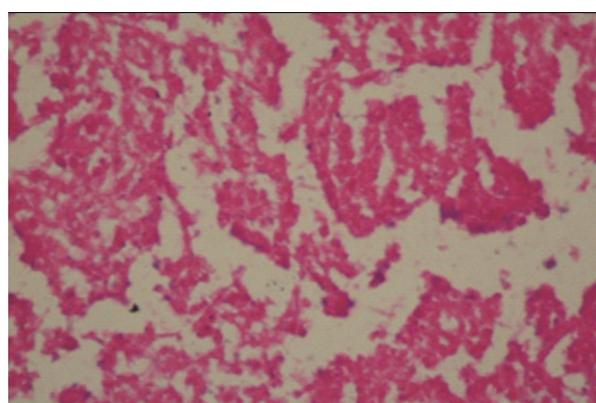


Foto 5 - Granuloma epitelióide em linfonodo (Caso nº 47, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

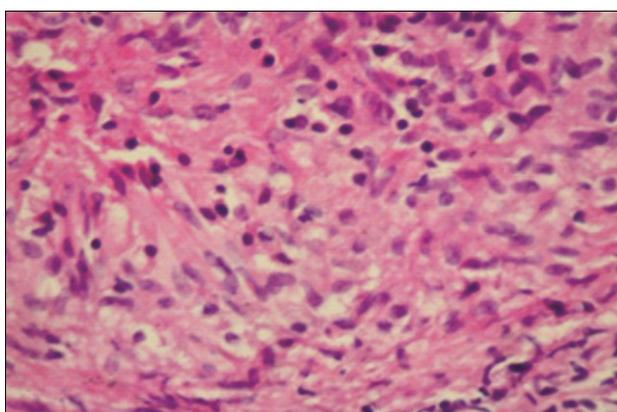
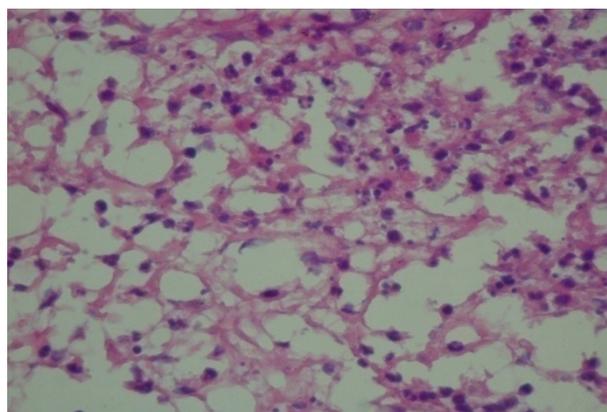


Foto 6 - Granuloma epitelióide com componente neutrofílico em linfonodo (Caso nº 42, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)



Quanto aos padrões morfológicos observados segundo o resultado da sorologia para o HIV. Na tuberculose pleural, dos 32% (8/25) exames realizados, apenas em um caso cujo padrão morfológico foi o granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa, a sorologia foi positiva para o HIV (Apêndice B).

Na tuberculose ganglionar, 18 pacientes realizaram sorologia anti - HIV. Destes 11(61%) casos cuja sorologia foi positiva, foram observados os seguintes padrões morfológicos: granuloma tipo tuberculóide em 5,5% (1/18) casos; granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa em 22,2% (4/18); granuloma epitelióide, 5,5% (1/18); granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos, 16,7% (3/18) e necrose caseosa sem granuloma em 11,1% (2/18) casos. Nos casos com sorologia negativa o único padrão morfológico observado foi o granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa em 39% dos casos (7/18) (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos padrões morfológicos dos casos de tuberculose ganglionar segundo resultado da sorologia para HIV, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Padrão morfológico	Anti-HIV					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Granuloma tipo tuberculoide	1	5,5	0	0,0	1	5,5
Granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa	4	22,2	7	39,0	11	61,2
Granuloma epitelióide	1	5,5	0	0,0	1	5,5
Granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos	3	16,7	0	0,0	3	16,7
Necrose caseosa sem granuloma	2	11,1	0	0,0	2	11,1
Total	11	61,0	7	39,0	18	100,0

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica e DAME / HUIBB/UFPA

n: número de casos

A tabela 10 mostra a distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar segundo o resultado imuno-histoquímico. Durante a execução da técnica IHQ foram excluídos seis casos de lesão pleural e um caso de lesão ganglionar, por descolamento dos cortes, desbaste do material incluído no bloco de parafina e exiguidade da amostra, inviabilizando, portanto, a leitura desses sete casos. Assim na investigação desta variável, a amostra reduziu-se para 19 casos de tuberculose pleural e 24 casos de tuberculose ganglionar.

O resultado imuno-histoquímico foi positivo (evidências de antígeno tecidual detectado pelo anticorpo *M. bovis*) em 21% (4/19) casos de tuberculose pleural e em 37,5% (9/24) casos de tuberculose ganglionar. Em 79% (15/19) dos casos de tuberculose pleural e em 62,5% (15/24) de tuberculose ganglionar o resultado foi negativo.

Tabela 10 - Distribuição dos casos de tuberculose pleural e ganglionar de acordo com o resultado imuno-histoquímico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Resultado imuno-histoquímico	Tuberculose pleural		Tuberculose ganglionar	
	n	%	n	%
Positivo	4	21,0	9	37,5
Negativo	15	79,0	15	62,5
Total	19	100,0	24	100,0

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica / HUIBB/UFPA

n: número de casos

Abaixo estão ilustrados os casos de imunorreatividade para o *M. bovis* observados nesse estudo (Apêndice B).

Foto 7 - Imunorreatividade para *M. bovis* em citoplasma de macrófagos em linfonodo (Caso nº 42, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

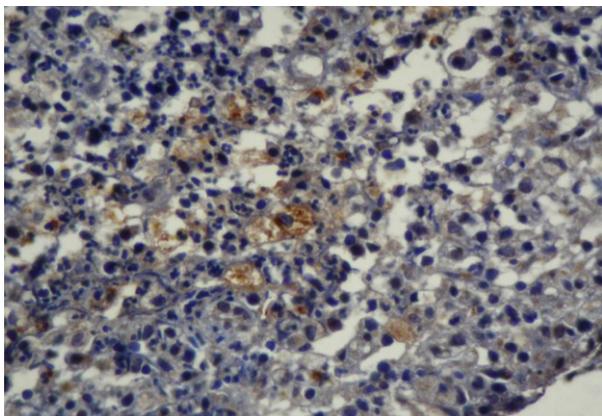


Foto 8 - Imunorreatividade para *M. bovis* no citoplasma de macrófagos, células epitelioides e células gigantes multinucleadas em pleura (Caso nº 24, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda / UFPA)

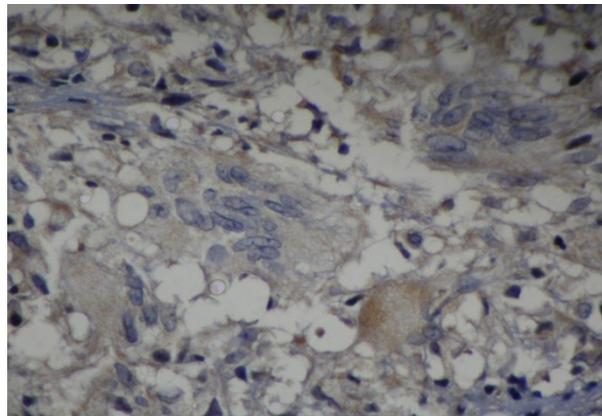


Foto 9 - Imunorreatividade para *M. bovis* no citoplasma de macrófagos em pleura (Caso nº 1, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda /UFPA)

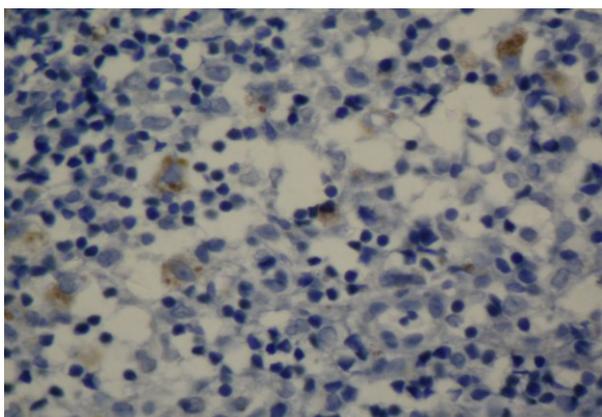
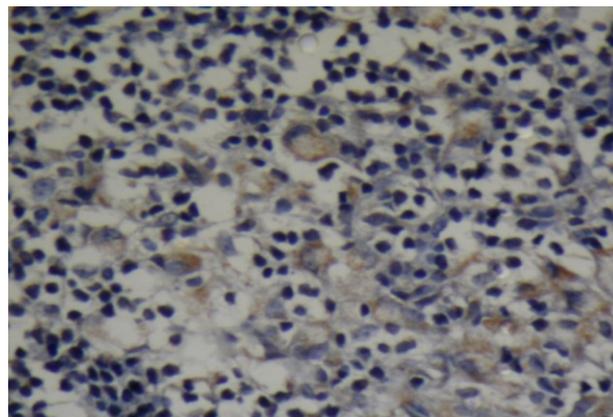


Foto 10 - Imunorreatividade citoplasmática para *M. bovis* em linfonodo (Caso nº 44, HE, aumento original 200x. Cortesia - Prof. Mário Miranda /UFPA)



Na tabela 11, estão distribuídos os padrões morfológicos dos casos de tuberculose pleural de acordo com o resultado imuno-histoquímico. O granuloma tipo tuberculoide observou-se em 10,5% (2/19) casos com resultado imuno-histoquímico positivo, o mesmo ocorrendo em relação ao padrão granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa, 10,5% (2/19) casos. Quanto à IHQ negativa, esta se associou com os padrões acima citados em 31,6% (6/19) casos e 47,4% (9/19) casos, respectivamente.

Tabela 11 – Distribuição dos padrões morfológicos na tuberculose pleural de acordo com o resultado imuno-histoquímico, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Padrão morfológico	Resultado imuno-histoquímico					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Granuloma tipo tuberculoide	2	10,5	6	31,6	8	42,1
Granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa	2	10,5	9	47,4	11	57,9
Total	4	21,0	15	79,0	19	100,0

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica/ HUIBB/UFPA
n: número de casos

Na Tabela 12, estão distribuídos os padrões morfológicos dos casos de tuberculose ganglionar de acordo com o resultado imuno-histoquímico. Foram observados os seguintes padrões com resultado imuno-histoquímico positivo: granuloma tipo tuberculoide, 4,2% (1/24) casos, granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa, 20,8% (5/24) e granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos, 12,5% (3/24). Com relação ao resultado imuno-histoquímico negativo, os padrões encontrados foram os seguintes: granuloma tipo tuberculóide em 4,2% (1/24), granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa, 41,6% (10/24), granuloma epitelióide, 4,2% (1/24) e necrose caseosa sem granuloma, 12,5% (3/24).

Tabela 12 – Distribuição dos padrões morfológicos na tuberculose ganglionar de acordo com o resultado imuno-histoquímico, HUIBB no período de 01/07/2000 a 01/07/2005.

Padrão morfológico	Resultado imuno-histoquímico					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Granuloma tipo tuberculoide	1	4,2	1	4,2	2	8,3
Granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa	5	20,8	10	41,6	15	62,4
Granuloma epitelióide	0	0,0	1	4,2	1	4,2
Granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos	3	12,5	0	0,0	3	12,5
Necrose caseosa sem granuloma	0	0,0	3	12,5	3	12,5
Total	9	37,5	15	62,5	24	100,0

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica/ HUIBB/UFPA
n: número de casos

A Tabela 13 mostra a distribuição do resultado imuno-histoquímico de acordo com a sorologia para HIV na tuberculose ganglionar. Dos 18 casos com tuberculose ganglionar que realizaram sorologia anti-HIV, um caso cujo resultado foi positivo, foi excluído do estudo imuno-histoquímico por razões já descritas anteriormente. Do total de pacientes com resultado imuno-histoquímico positivo (9/24), um não realizou sorologia para HIV sendo também excluído. Dentre os oito casos restantes, 23,5% (4/17) cursou tanto com

sorologia positiva quanto com sorologia negativa para o HIV em porcentagens iguais, 23,5% (4/17).

Com relação ao resultado imuno-histoquímico negativo (15/24), seis casos não realizaram sorologia para HIV, sendo excluídos. Dos que realizaram 35,3% (6/17) cursou com sorologia positiva para HIV e 17,6% (3/17) com sorologia negativa. Na TB pleural, dos oito casos que realizaram anti-HIV, o único com resultado positivo também foi excluído da IHQ. Quanto aos demais casos com sorologia negativa, apenas um cursou com IHQ positiva (Apêndice B).

Tabela 13 – Distribuição do resultado imuno-histoquímico na tuberculose ganglionar de acordo com a sorologia para HIV, HUIBB, 01/07/2000 a 01/07/2005.

Resultado imuno-histoquímico	Anti-HIV					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Positivo	4	23,5	4	23,5	8	47,0
Negativo	6	35,3	3	17,6	9	52,9
Total	10	58,8	7	41,1	17	100,0

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica e DAME/ HUIBB/UFPA
n: número de casos

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico definitivo da TEP é problemático na prática diária, necessitando muitas vezes se lançar mão de critérios de probabilidade para tal, como história clínica, epidemiologia, histopatologia além de outros exames complementares. Isto, podendo trazer consequências sérias como diagnóstico incorreto e consequente terapêutica inadequada, com implicações para o paciente como aumento da mortalidade e morbidade além de gastos econômicos.

Foram estudados 50 casos de tuberculose extrapulmonar do ponto de vista clínico, morfológico e imuno-histoquímico, sendo 25 casos de tuberculose pleural e 25 casos de tuberculose ganglionar.

Quanto às características socio-demográficas do grupo investigado (sexo, idade, escolaridade e procedência), observou-se que houve um predomínio em ambas as formas da doença, em pessoas do sexo masculino, jovens, com a maior concentração dos casos entre 21 e 30 anos de idade e com baixo nível de escolaridade. Dados semelhantes a outras populações investigadas (MELO et al., 2005; HIJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2005).

Sabe-se que milhões de brasileiros vivem em extrema situação de pobreza, onde sobrevivem famílias com renda familiar menor que um salário mínimo. Isto sem dúvida repercute na má qualidade de vida dessa população, favorecendo doenças consequentes a esta situação socioeconômica do país, sendo a tuberculose um evento presente neste contexto. Daí porque, a maior incidência da doença em jovens do sexo masculino, em plena capacidade produtiva e com baixo nível de escolaridade, visto que, este grupo encontra-se inserido no contexto acima citado uma vez que o homem, na hierarquia de responsabilidade financeira familiar, sai à procura de emprego para o sustento desta ficando portanto, exposto muitas vezes a ambientes desfavoráveis onde, pela sua vulnerabilidade face à situação de pobreza em que se encontra é levado, ao uso de drogas, alcoolismo e à própria infecção pelo HIV. Condições estas, predisponentes para a doença.

Com relação à procedência, a maioria dos casos observados neste trabalho foi oriunda da cidade de Belém, provavelmente devido a instituição onde o mesmo foi realizado (HUJBB), ser referência para doenças infectocontagiosas, dentre elas a tuberculose. Isto poderia ser justificado pela própria concentração populacional existente em Belém, que de acordo com o censo do IBGE, datado de 1º de julho de 2005, era de 1.405.871 habitantes. O menor número de casos procedentes do interior do estado observado neste estudo poderia ser consequência do impacto da divulgação do programa de tuberculose do MS e da própria

reorganização do sistema de atenção primária a saúde, onde o programa de saúde da família está inserido, no qual há uma dupla responsabilidade entre o profissional e a população, facilitando uma melhor adesão do paciente. Com isto, os casos de tuberculose podem ser diagnosticados precocemente e os de menor complexidade resolvidos a nível local, necessitando de encaminhamento a uma estrutura hospitalar de maior complexidade, apenas os casos de difícil resolução.

Segundo a literatura, a dor torácica tipo pleurítica é a queixa principal na TP (MELO et al. 2005; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2005). Entretanto neste estudo, a tosse foi observada como a sintomatologia mais frequente (72%) dos casos. Evidenciou-se um percentual de 20% de casos que cursou na radiografia de tórax com envolvimento parenquimatoso associado a derrame pleural, não se descartando portanto, a possibilidade de tuberculose pulmonar associada, o que poderia justificar a frequência da tosse nesta população. Também, a não valorização dos sintomas por parte do paciente no início do quadro clínico, em virtude da sintomatologia nesta fase da doença ser insidiosa, além da própria dificuldade de acesso aos serviços de saúde, isto predispondo o paciente a um atendimento médico tardio. Tudo isso, contribuiria para a cronicidade da doença, com piora do envolvimento pleuropulmonar e intensificação da sintomatologia, o que poderia também justificar a frequência da tosse em relação aos demais sintomas.

Embora não haja relato quanto à magnitude do DP nos casos estudados, observou-se a dispnéia em mais de 50% dos casos, o que poderia ser justificado pelo mecanismo restritivo secundário ao envolvimento pleuropulmonar em virtude da cronicidade da doença.

O maior envolvimento da cadeia cervical isolada observado nos casos com a forma ganglionar da doença é um achado não condizente com o observado na literatura, visto que mais de 40% dos casos neste estudo tratava-se de HIV/Sida, pois de acordo com esta neste tipo de população o envolvimento multifocal é mais frequente (FITZGERALD; HAAS, 2005; SHARMA; MOHAN, 2004; BRASIL, 2010).

A febre foi o sintoma constitucional mais frequente nas formas estudadas da doença, seguida da perda ponderal. De acordo com (SHARMA; MOHAN, 2004), febre, anorexia, perda ponderal, mal estar e fadiga podem ocorrer na tuberculose extrapulmonar, entretanto, a febre pode mostrar-se como o único sintoma em paciente com tuberculose extrapulmonar de localização desconhecida. Segundo (CONDE; PINHEIRO; MARQUES, 2010), a febre é o sintoma mais frequente na tuberculose ganglionar. Logo, os dados observados neste estudo estão condizentes com a literatura.

Dentre as condições de risco encontradas nesse grupo de pacientes, as mais frequentes foram o HIV/Sida, seguida do etilismo, observando-se uma maior predominância destas na forma ganglionar da doença, cerca de 44% e 20% respectivamente. Estudo realizado por (BOFFO et al., 2004), observou o etilismo como o segundo fator de risco prevalente em co-infectado TB/Sida. De acordo com (MORRONE et al., 2011; BRASIL, 2010), a TB ganglionar é a forma mais frequente da doença no indivíduo HIV soropositivo. Dados estes também, observados neste estudo. Entretanto, pelo fato do envolvimento ganglionar ser forma frequente de tuberculose na população com HIV, e o hospital onde o estudo foi realizado ser referência para atendimento desses pacientes, isto poderia implicar em um fator de confundimento, levando a uma maior notificação desta forma da doença nessa população em virtude de sua maior prevalência na mesma.

Para Melo et al (2005), 5% a 10% dos indivíduos infectados adoecerão de tuberculose em algum momento de sua vida, sendo que algumas condições de risco que interferem no sistema imunológico podem contribuir para isto entre elas desnutrição, etilismo, idade avançada, AIDS, diabetes, gastrectomias, insuficiência renal crônica, silicose, paracoccidiodomicose, leucose, tumores e uso de medicação imunossupressora.

Quanto aos métodos diagnósticos utilizados na TP, poucos pacientes foram submetidos à pesquisa direta e cultura para BAAR no LP, 52% e 24% respectivamente. Segundo (KAISEMANN et al., 2004 ; BRASIL, 2010), a positividade para a baciloscopia no LP é menor que 5% e a cultura não ultrapassa 40% dos casos. Enquanto para (LEMOS; NEVES; MARANHÃO, 2004; SHARMA; MOHAN, 2004), a baciloscopia tem uma positividade que varia de 0% a 15% e a cultura em torno de 13% a 78%. Embora saibamos que o rendimento de tais métodos no LP seja baixo e que a cultura requer um tempo longo para seu resultado, não justifica o fato de não se lançar mão dos métodos disponíveis na instituição e que são de fácil execução. Logo, conforme resultados já descritos, não dispúnhamos de um número suficiente de casos com baciloscopia e cultura realizada para que pudéssemos avaliar a eficácia dos referidos métodos a nível institucional.

Situação semelhante se observou quanto ao encaminhamento dado à cultura para BAAR no fragmento pleural, pois, do total de casos biopsiados (100%) somente em 8%, a mesma foi realizada. De acordo com a literatura o referido método mostra uma sensibilidade em torno de 30% a 79% (MELO et al., 2005; SALES; ANTONANGELO, 2009).

Além desses exames outros foram realizados com o objetivo de avaliar a possibilidade de doença pulmonar associada à TP. Segundo dados da literatura, a cultura para o M.tb obtida através da indução do escarro tanto em pacientes HIV soronegativo quanto em

HIV soropositivo mostra uma positividade em torno de 50% a 75% dos casos, mesmo evidenciando-se apenas DP ao RX de tórax (DIRETRIZES, 2009; CONDE; PINHEIRO; MARQUES, 2010). Estudo realizado por (CONDE et al., 2003), avaliando o rendimento do escarro induzido no diagnóstico da TP, demonstrou cultura positiva para M.tb em 55% dos pacientes apenas com DP ao RX de tórax e em 45% nos pacientes com evidência de doença parenquimatosa associada. Em nossa investigação observou-se que 20% dos casos de TP cursou com envolvimento parenquimatoso associado ao DP e 80% cursou apenas com envolvimento pleural. Entretanto foi pequeno o número de casos que realizou pesquisa direta e cultura para BAAR no escarro (48% e 8% respectivamente), sendo tais resultados negativos, muito embora não tenha sido utilizado o escarro induzido por não se utilizar a referida técnica na instituição.

Quanto à pesquisa para BAAR no LBA, esta foi realizada em apenas um caso mostrando-se negativa. Sabe-se que o ideal seria que tal diagnóstico fosse feito através dos métodos mais simples e de fácil execução como a pesquisa direta para BAAR no escarro. Segundo (CAYMMI et al., 2004), 30% a 50% dos portadores de tuberculose pulmonar não tem diagnóstico definido através deste método mostrando-se a broncoscopia, com uma boa sensibilidade para o esclarecimento da doença, em torno de 80%. Entretanto, torna-se necessário estabelecer a nível institucional critérios para tal indicação até com o objetivo de avaliar o papel do referido método no diagnóstico desses pacientes. De acordo com as Diretrizes para o tratamento da tuberculose de 2009, apenas metade dos pacientes com TB pulmonar apresenta pesquisa direta para BAAR positiva no escarro, e até 30% destes não apresentam expectoração espontânea na forma inicial da doença, sugerindo que nestes casos, a indução de escarro com solução salina hipertônica seja realizada por ter rendimento diagnóstico semelhante ao da broncoscopia com LBA.

Diante do exposto, se faz necessário uma maior conscientização dos profissionais no sentido de melhor aproveitar as possibilidades de investigação diagnóstica disponíveis na instituição, utilizando-se de métodos simples e barato, que podem contribuir sobremaneira para o diagnóstico da doença.

Cerca da metade dos portadores da forma ganglionar da doença, foi submetida à baciloscopia no escarro cujo resultado foi positivo em 12% (3/25) dos casos, com um caso que também se mostrou positivo na cultura, demonstrando a concomitância de tuberculose pulmonar nesta população. Fato este, demonstrado ao avaliarmos este grupo do ponto de vista radiológico, onde se observou envolvimento de parênquima pulmonar de forma isolada ou associado à DP em 42% (10/24) e 8% (2/24) respectivamente. Segundo (SHARMA;

MOHAN, 2004), a associação de tuberculose ganglionar periférica e doença pulmonar e/ou pleural podem ocorrer com evidência de anormalidade no RX de tórax em torno de 5% a 44% dos casos. Dados estes, observados neste estudo.

Outro exame que foi subestimado neste grupo de pacientes, foi a pesquisa direta para BAAR no linfonodo sendo esta realizada somente em 24% (6/25) dos casos, onde um foi positivo que por sua vez se mostrou positivo na cultura. O diagnóstico da TB ganglionar periférica pode ser realizado seja por biópsia ou pelo simples aspirado do linfonodo com agulha fina, observando-se na pesquisa direta para BAAR positividade em até 50% e na cultura em 70% a 80% dos casos (RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2005). Segundo (MORRONE et al., 2011), a baciloscopia do aspirado do gânglio é positiva em 10% a 25% dos casos, enquanto a cultura varia de 50% a 90%.

Este fato reforça a necessidade da utilização do referido recurso nestes doentes, até com o objetivo também, de se melhor delinear na população dessa região o real rendimento desses métodos nas diversas situações que ocorrem na clínica diária.

A análise do líquido pleural constitui um importante método de investigação, pois através do estudo deste podemos esclarecer o agente etiológico, bem como, é possível investigar suas propriedades bioquímicas, citológicas, microbiológicas, marcadores biológicos, além de possibilitar a biópsia pleural e outros métodos diagnósticos mais invasivos. É possível através da bioquímica esclarecer quanto a possibilidade de exsudato ou transudato, com o direcionamento a partir desta avaliação para algumas doenças.

De acordo com a literatura, o líquido pleural na TB é do tipo exsudato (MORRONE et al., 2011; CONDE; PINHEIRO; MARQUES, 2010). Neste estudo, apenas 60% (15/25) casos foram submetidos ao estudo do LP, todos compatíveis com exsudato, dados condizentes com a literatura. Este resultado poderia ser ainda mais expressivo se todos os pacientes fossem submetidos ao referido exame. Como a pleura é foco de uma série de doenças sendo a tuberculose apenas uma delas, o derrame pleural se constitui em um diagnóstico sindrômico, portanto de abordagem difícil, daí a necessidade de insistir em normatizações visando facilitar o diagnóstico destes pacientes.

A associação entre HIV e as formas disseminadas ou de localização extrapulmonar da doença é bem conhecida e referida em várias publicações (GOUVEIA et al., 2002; RAVIGLIONE; O' BRIEN, 2005).

Condições de imunodeficiência estão sabidamente associadas a uma maior predisposição para adoecimento por tuberculose, razão pela qual se deve ficar atento para a investigação de tais eventos quando na presença da doença. Nesta amostra somente um terço

dos casos de tuberculose pleural e aproximadamente dois terços de tuberculose ganglionar foram investigados para o HIV, o que se considera uma taxa de investigação baixa. Dos pacientes que realizaram o exame, se observou vários casos da associação TB/HIV, principalmente na forma ganglionar da doença embora nesta, tenha sido maior a investigação para o vírus. Ainda assim, se observou certo predomínio para o mesmo nessa forma da doença. Dados que estão de acordo com a literatura (MORRONE et al., 2011; BRASIL, 2010). Isto reforça a importância desta investigação em portadores de tuberculose, procedimento este que é sugerido pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), pelas III Diretrizes para o tratamento da tuberculose de 2009 e pelo Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose de 2010, pois de acordo com este último, a pronta solicitação do teste anti-HIV e a agilidade de seu resultado em pacientes com tuberculose é fundamental para o correto manuseio do tratamento da coinfeção TB-HIV.

Neste estudo, o TT foi realizado em 72% (18/25) dos casos de tuberculose pleural e em 64% (16/25) na tuberculose ganglionar. Se considerarmos na forma pleural apenas os reatores ao teste, observou-se uma positividade de 66,6% (12/18), portanto a maioria dos casos. Enfatizando-se que nesta forma o único portador do HIV não realizou o referido exame. Quanto à tuberculose ganglionar, no total houve certa predominância de não reatores 56,2% (9/16) em relação aos reatores fortes 43,7% (7/16). O mesmo foi observado ao avaliarmos nesta população apenas os portadores do HIV, onde 45,4% (5/11) foram não reatores e 18,1% (2/11) reatores fortes. Isto significa que, do total de casos não reatores 56,2% (9/16), 31,2% (5/16) eram HIV positivos e do total de reatores fortes 43,7% (7/16), 12,5% (2/16) eram também portadores do HIV.

Observa-se pelo exposto que o paciente HIV positivo não necessariamente responde de forma negativa ao TT, o que sugere que sua resposta esteja relacionada ao nível de comprometimento de seu sistema imunológico, daí porque esta população não deva ser excluída da realização do referido exame.

Vimos que na tuberculose pleural, a maioria mostrou-se positivo ao exame (66,6%), seja como reatores fracos ou reatores fortes, não existindo entre esses, portador do HIV. Nesta forma da doença, o TT pode mostrar-se falso-negativo no início do quadro clínico (MORRONE et al., 2011; SEISCENTO; CONDE; DALCOMO, 2006).

Sabemos que vários fatores interferem no resultado do TT e que este de forma isolada não diferencia doença de infecção. Porém tratando-se de tuberculose extrapulmonar pela própria dificuldade de diagnóstico, este seria um método a mais a ser utilizado no rastreamento da doença.

Quanto a apresentação radiológica, o derrame pleural por tuberculose, costuma ser livre em 80% a 90% dos casos, porém um foco pulmonar pode coexistir com o derrame e não ser visualizado na radiografia convencional ocorrendo tal achado em 18,5% a 73% dos casos (LEMOS; NEVES; MARANHÃO, 2004). Para outros autores, o comprometimento pulmonar é frequente e diversos estudos demonstram alterações no parênquima pulmonar em até 85% dos casos, o que sugere que a doença seja frequentemente uma apresentação pleuropulmonar da tuberculose (MORRONE et al., 2011). Tais características também foram encontradas nos casos avaliados, observando-se lesão parenquimatosa associada em 20% dos casos.

Na tuberculose ganglionar, a radiografia de tórax foi realizada em 24 casos, destes em 58% (14/24) casos foi detectado três tipos de padrões radiológicos: derrame pleural, derrame pleural associado à lesão parenquimatosa e lesão parenquimatosa isolada, com predomínio deste último padrão, em torno de 42% (10/24). Isto ressalta a importância da necessidade da realização de radiografia de tórax em pacientes com a forma extrapulmonar da doença. É possível que o encontro de tais achados, possa estar associado ao fato desta forma da doença ter sido observada com maior frequência em portadores do HIV/Sida, o que poderia justificar os diferentes padrões radiológicos encontrados neste estudo, visto que, nestes doentes existe a possibilidade da doença manifestar-se em múltiplos sítios, em virtude do comprometimento imunológico observado nessa população. Além disso, a concomitância com outras infecções pulmonares neste grupo de pacientes pode dificultar a interpretação de um padrão radiológico muitas vezes atípico, pela própria imunodeficiência de base.

Neste trabalho apesar de alterações observadas em algumas tomografias de tórax realizadas em ambas as formas de TB, foi difícil avaliar a importância do exame para o diagnóstico da doença uma vez que, institucionalmente não existem critérios para tal solicitação. Sabe-se que a tomografia computadorizada (TC) de tórax até o momento não tem aplicabilidade na rotina de investigação diagnóstica da tuberculose embora saibamos que, existem situações nas quais sua utilização se faz necessária, porém, por se tratar de procedimento de alto custo é necessário estabelecer protocolos para sua realização de acordo com a necessidade de cada região.

Para alguns autores, a radiografia de tórax apresenta baixa sensibilidade em demonstrar espessamentos pleurais e alterações parenquimatosas, sendo a TC de tórax mais sensível, podendo contribuir para o diagnóstico da etiologia do DP, além de demonstrar alterações parenquimatosas sugestivas de TB em atividade ou sequelar (Morrone et al., 2011). Segundo Bombarda (2009), este exame tem alta sensibilidade na caracterização da TB pulmonar, portanto, em pacientes com tal suspeita, a TC complementa a investigação

diagnóstica e pode demonstrar pequenos focos de doença parenquimatosa e ganglionar, além de lesões apicais pulmonares não visualizadas na radiografia de tórax. Sendo útil também na avaliação da extensão da doença no parênquima pulmonar.

O exame histopatológico é de fundamental importância no diagnóstico da TB extrapulmonar, até para diferenciá-la de outras doenças granulomatosas.

Neste estudo foram observados na histopatologia, em ambas as formas da doença, os seguintes padrões morfológicos: granuloma tuberculoide; granuloma tuberculoide com necrose caseosa; granuloma epitelióide; granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos e necrose caseosa sem granuloma, à exceção do padrão granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos que foi detectado apenas na forma ganglionar da doença. Entretanto, o padrão predominante nas duas formas, foi o granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa, em 56% (14/25) casos de TB pleural e 60% (15/25) de TB ganglionar. Quanto à TB pleural, nossos achados estão condizentes com os encontrados na literatura (LEMOS; NEVES; MARANHÃO, 2004), embora saibamos que, o próprio procedimento cirúrgico no que diz respeito à qualidade e/ou quantidade de amostra tecidual retirada para avaliação histopatológica, possa interferir de forma positiva ou negativa em tais resultados.

De acordo com (MORRONE et al., 2011), na ausência de imunossupressão, a histopatologia do gânglio retirado costuma ser conclusiva com a presença de granuloma com necrose de caseificação em mais de 90% dos casos. Com relação à TB ganglionar, os dados inferiores observados nesse estudo, são possivelmente atribuídos à própria condição inerente ao grupo populacional investigado, no que diz respeito ao seu perfil imunológico, haja vista que, nesta população a grande maioria era portadora do HIV.

Na tentativa de identificar a predominância dos padrões morfológicos na TB pleural entre os portadores do HIV, não foi possível tal avaliação uma vez que, nesta população, em apenas um caso foi detectado o vírus. Enquanto que na forma ganglionar, o granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa foi o padrão mais frequentemente encontrado, cerca de 22,2% (4/18). Isto pode sugerir que de acordo com o nível de imunossupressão no qual o indivíduo se encontra, este é capaz de responder com os fenômenos de hipersensibilidade típicos da tuberculose, semelhante ao indivíduo imunologicamente competente. Foi interessante neste estudo, o encontro do padrão granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos, observado em três casos de coinfeção TB/HIV, pois a presença de neutrófilos geralmente não é observada em processos de evolução crônica como a tuberculose. Apesar dessas células serem características de processo inflamatório agudo, muitas formas de inflamação crônica, que duram meses, continuam a

mostrar grandes números de neutrófilos, induzidos ou por micróbios persistentes ou por mediadores produzidos pelos macrófagos ativados e linfócitos T (KUMAR et al.; 2010).

Conforme o Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose de 2010, na coinfeção TB/HIV, os achados histopatológicos podem variar desde uma inflamação granulomatosa típica até granulomas frouxos ou ausentes de acordo com a progressão da imunodeficiência. Não sendo incomum a presença concomitante de outra condição definidora de Sida, o que justifica a insistência para identificar o *M.tb* e excluir outros diagnósticos.

A dificuldade no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar deve estimular a abordagem desses pacientes. A presença de granuloma na histopatologia orienta o infectologista para a especificidade do processo inflamatório crônico, devendo todos os esforços ser feitos no sentido de evidenciar o patógeno responsável, utilizando métodos de colorações especiais e imuno-histoquímico (CHALHOUB et al., 2000).

Poucos relatos existem na literatura quanto ao papel da imuno-histoquímica no diagnóstico da tuberculose, podendo esta representar um método importante na busca deste (OLIVEIRA et al., 2004; ULRICHS et al., 2005; LE MOIGNE et al., 2005). No presente estudo evidenciou-se antígeno do *M. bovis* em 13 casos de um total de 43 exames realizados, sendo quatro de TB pleural e nove de TB ganglionar, entretanto, seria interessante um número maior de amostras para melhor avaliação do método. Embora a técnica imuno-histoquímica com anticorpo BCG tenha se mostrado positiva nos casos acima citados, segundo (DUARTE; PAGLIARI, 1999), este método não permite identificar o tipo específico da micobactéria uma vez que se trata de anticorpo policlonal podendo ocorrer reação cruzada com outros microorganismos inclusive, com as micobactérias não tuberculosas. Porém, por se tratar de um país onde a prevalência da tuberculose é alta, estes achados quando associados aos demais parâmetros (clínico, laboratorial e morfológico) podem tornar a probabilidade de tuberculose elevada.

Segundo (PUROHIT et al., 2007), a dificuldade da IHQ ser utilizada como método de rotina em laboratório de histopatologia, provavelmente deve-se à falta de um anticorpo específico anti-micobacteriano para todos os tipos de tecido e portanto, o exato papel diagnóstico da IHQ para o *M.tb* em áreas endêmicas, tem de ser avaliado em grupos de controle adequados e com anti-soros apropriados. Esses autores demonstraram a alta sensibilidade e especificidade da IHQ com o anticorpo específico anti-MPT64 quando comparado com o anti-BCG no diagnóstico de TB abdominal e linfadenite tuberculosa. O mesmo foi observado por (MUSTAFA et al., 2006), na investigação de linfadenite

tuberculosa onde, foi observado a superioridade da IHQ com anticorpo MPT64 em comparação ao PCR.

Neste estudo, observou-se na TB pleural que os padrões morfológicos que se associaram com ambos os resultados da IHQ foram; o granuloma tuberculoide e o granuloma tuberculoide com necrose caseosa, não havendo predominância de tais padrões em relação ao resultado IHQ positivo, evidenciando-se os mesmos, em porcentagens iguais, 10,5% (2/19) dos casos estudados. Enquanto que, estes foram mais observados junto ao resultado IHQ negativo, 31,6% (6/19) e 47,4% (9/19) casos, respectivamente.

Quanto à TB ganglionar, quatro padrões foram encontrados relacionados ao resultado imuno-histoquímico; o granuloma tuberculóide, granuloma tuberculóide com necrose caseosa, granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos e necrose caseosa sem granuloma. Neste grupo, embora o padrão granuloma tuberculóide com necrose caseosa tenha sido o predominante junto ao resultado IHQ negativo, 41,6% (10/24) dos casos, este também foi o padrão que melhor se associou com a positividade à IHQ, 20,8% (5/24) casos.

Segundo (DUARTE; PAGLIARI, 1999), a IHQ tem particular aplicação nos casos com pequeno número de bacilos e presença de granulomas epitelióides bem formados, sem necrose de caseificação. Para (MUKHERJEE; KALRA; BEENA, 2002), a sensibilidade e a especificidade da IHQ em granulomas caseosos baseia-se tanto na identidade imunológica dos antígenos micobacterianos quanto na distribuição de antígenos no âmbito de uma estrutura inflamatória.

Quanto à relação entre IHQ e HIV, na TB pleural, não foi possível tal avaliação, pois o único portador do vírus foi excluído do referido exame. Com relação à TB ganglionar, o exame imuno-histoquímico positivo se associou com ambos os resultados da sorologia para o HIV sem evidência de predominância, observando-se quatro casos com sorologia positiva e quatro com sorologia negativa, enquanto que a IHQ negativa prevaleceu entre os portadores do HIV positivo, (6/9) casos. De acordo com (DUARTE; PAGLIARI, 1999), nos pacientes imunocomprometidos, face à disfunção do sistema imunológico, as reações sorológicas não são tão eficazes para auxiliar na definição do diagnóstico etiológico. Nesse grupo de pacientes, a IHQ tem contribuído de maneira muito efetiva e dinâmica para o diagnóstico dos processos infecciosos. Talvez, por ter sido pequeno o número de amostra neste estudo, isto tenha contribuído para dificultar tal avaliação.

7 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos, o presente trabalho permite estabelecer as seguintes conclusões:

Nesta população de estudo, a febre foi observada em ambas as formas da doença, como o sintoma inespecífico mais frequente. Quanto à sintomatologia específica, um achado incomum foi o encontro da tosse como sintoma predominante na TP. Na forma ganglionar da doença, o envolvimento da cadeia cervical isolada foi o mais observado.

O etilismo e a infecção pelo HIV/Sida foram os fatores de risco mais observados em ambas as formas da doença, com predominância na tuberculose ganglionar.

Quanto ao aspecto radiológico, um achado neste estudo, foi a concomitância do envolvimento pulmonar nas formas estudadas da doença. Isto ressalta a importância de avaliar esses pacientes dentro de um contexto clínico mais amplo.

Neste estudo, embora se tratando de TEP, onde a dificuldade na definição diagnóstica é sabidamente conhecida, foram poucas as tentativas de elucidá-lo através dos espécimes clínicos disponíveis. Situação esta refletida, nos resultados obtidos neste trabalho. O que também, se estende aos demais exames complementares que poderiam ser úteis para tal diagnóstico. Reitera-se com isso, a importância de estabelecer protocolos institucionais no sentido de melhor condução dos pacientes, bem como para avaliarmos a real sensibilidade dos métodos de diagnóstico disponíveis facilitando inclusive, a pesquisa clínica dentro da instituição.

O padrão morfológico predominante em ambas as formas da doença foi o granuloma tipo tuberculoide com necrose caseosa, independente do status sorológico para o HIV. Entretanto, uma peculiaridade observada apenas nos casos de tuberculose ganglionar, foi o encontro do padrão granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos.

A técnica imuno-histoquímica, mostrou-se positiva em 21% (4/19) das amostras de tecido pleural e em 37,5% (9/24) das amostras de linfonodo.

Tanto na tuberculose pleural quanto na ganglionar, a morfologia predominante associou-se com maior frequência, a um resultado de imuno-histoquímica negativo.

Considerando a relação entre IHQ e a co-infecção TB/HIV, somente no grupo com a forma ganglionar da doença foi possível fazer tal avaliação, observando-se que o resultado imuno-histoquímico negativo prevaleceu entre os co - infectados, 60% (6/10).

A positividade na IHQ em associação com a presença de granuloma na morfologia pode servir como método adicional, contribuindo para o diagnóstico diferencial das doenças granulomatosas reduzindo com isso, a possibilidade de erro diagnóstico.

Logo, a imuno-histoquímica quando associada a um quadro clínico, laboratorial e morfológico sugestivo de tuberculose, em locais com alta prevalência da doença, ainda que, sem o isolamento do agente etiológico, pode tornar o diagnóstico desta mais preciso, podendo assegurar quanto à tomada de decisões terapêuticas.

Porém, há necessidade de estudos posteriores por análise de PCR em resultados positivos e negativos obtidos através da técnica IHQ, visando demonstrar a sensibilidade do referido método para a identificação de micobactéria.

REFERÊNCIAS

- BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o controle da tuberculose**. Brasília: Secretaria de Vigilância em saúde. Programa de controle da tuberculose. 2010.
- BOFFO, M.M.S. et al. Tuberculose associada à Aids: características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes atendidos em um serviço de referência do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília v. 30, n. 2, p. 140 - 146, mar./abr. 2004.
- BOMBARDA, S. Aspectos tomográficos na tuberculose pulmonar. **Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**. v. 22, nº 5, p. 45 - 47, 2009.
- CAMPOS, H.S. Bacilo de Koch versus defesas imunes. **Boletim de Pneumologia Sanitária**. v. 12, n. 2, p. 121 - 128, 2004.
- CAMPOS, H.S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p.29 - 35, 2006.
- CAYMMI, A. L. S.; SILVEIRA, M. A. S.; MONTAL, G.; LEMOS, A. C. M. Papel da fibrobroncoscopia no diagnóstico de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, n. 1, p. 39 - 45, jan./fev. 2004.
- CHALHOUB, M. et al.; Impacto de múltiplas biópsias em dois pontos distintos da superfície pleural no diagnóstico de tuberculose. **Jornal de Pneumologia**. São Paulo, v. 26, n. 2, p. 55 - 60, mar./ abr. 2000.
- CONDE, M.B. et al. Yield of Sputum Induction in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, p.723 - 725, 2003.
- CONDE, M. B.; PINHEIRO, V. G. F.; MARQUES, A. M. C. Tuberculose. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. 2010; cap. 20, p. 270 - 294, 2010.
- DIRETRIZES Brasileiras para Tuberculose, 3. **Jornal Brasileiro de Pneumologia - SBPT**, Brasília, v. 35, n. 10, p. 1018 - 1048, 2009.
- DUARTE, M. I. S.; PAGLIARI, C. Moléstias Infeciosas. In: ALVES, V. A. F; BACCHI, C. E; VASSALLO, J. **Manual de Imuno - histoquímica**. São Paulo, Sociedade Brasileira de Patologia, p. 195 - 207, 1999.
- FITZGERALD, D.; HAAS, D. W. Mycobacterium tuberculosis. In: BENNETT, J. E.; DOUGLAS, R. G.; MANDELL, G. L. **Principles and practice of infectious diseases**. 6. ed. United States of América: Elsevier; Churchill Livingstone, 2005, cap. 248, p. 2852-2886.
- FERES, M. C. et al. Validação laboratorial de um método automatizado de dosagem da atividade de adenosina desaminase em líquido pleural e em líquido cefalorraquidiano. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1033 - 1039, dez., 2008.

GOUVEIA, S. et al. Tuberculose: importância dos exames bacteriológicos e histológicos e sua correlação com a imunidade celular numa população com elevada taxa de co - infecção por VIH. **RFML**, Lisboa, n.7, v.5, p. 213 - 219, 2002.

GOMES, M.; RUSSO, R.; RODRIGUES, R. F.; OGAWA, D. L. Tuberculose extrapulmonar. **Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**, v. 22, n. 5, p. 34 - 40, 2009.

HIJJAR, M. A; CAMPOS, H. S; FEITOSA, J. V. P. Tuberculose. In: COURA, J. R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005. p. 1395 - 1432.

ILGAZLI, A. et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical and Epidemiologic Spectrum of 636 Cases. **Archives of Medical Research**, Elsevier, v. 35, p. 435 - 441, 2004.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS (UNAIDS). WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **AIDS epidemic update**, dez. 2009. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf. Acesso em: 12.09.2010.

KAISEMANN, M. C.; KRITSKI, A. L.; PEREIRA, M. F. C.; TRAJMAN, A. Dosagem da atividade da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, n. 6, p. 549 - 556, nov./ dez.2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. Inflamação Aguda e Crônica. In: ROBBINS, S. L; COTRAN, R. S. **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 8 ed. São Paulo: Elsevier, 2010, cap. 2, p. 43 - 77.

----- . Doenças Infecciosas. In: ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 8 ed. São Paulo: Elsevier, 2010, cap. 8, p. 331 - 405.

KRITSKI, A. L.; TRUJILLO, W. F. C. Tuberculose. In: BATISTA, R. S. et al. **Medicina Tropical: abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001, p. 593 - 610.

LEMOS, N. G. L.; NEVES, D. D.; MARANHÃO, B. Características clínicas, laboratoriais e radiológicas do derrame pleural por tuberculose. **PULMÃO RJ**, v. 13, n. 3, p. 153 - 159, 2004.

LE MOIGNE, V. et al. Expression, immunochemical characterization and localization of the *Mycobacterium tuberculosis* protein p27. **Tuberculosis**, v. 85, p. 213 - 219, 2005.

LOPES, A. J. et al. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. **Pulmão RJ**, v. 15, n. 4, p. 253 - 261, 2006.

MARANHÃO, B. H. F. et al. Dosagem de proteínas totais e desidrogenase láctica para o diagnóstico de transudatos e exsudatos pleurais: redefinindo o critério clássico com uma nova abordagem estatística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 36. n. 4, p. 397 - 522, jun./ago. 2010.

MELO, F.A.F. et al. Tuberculose. In: FOCACCIA, R. **Veronesi: Tratado de Infectologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.1139 - 1206.

MELO, F.A.F.; RODRIGUES, D. S; OLIVEIRA, D. A. Etiologia e Imunopatogenia da Tuberculose. In: CONDE, M; FITERMAN, J; LIMA, M. A. **Tuberculose**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2011. p. 33 - 40.

MORRONE, N. Derrames pleurais – diagnóstico diferencial. In: FAVESIN, S. M. **Atualização e reciclagem: pneumologia**. São Paulo: Revinter, 2004, p. 220 - 228.

MORRONE, N.; SEISCENTOS M.; SANT'ANNA, C. do C.; CONDE, M. Tuberculose Extrapulmonar. In: CONDE, M; FITERMAN, J; LIMA, M.A. **Tuberculose**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2011. p. 101- 131.

MUKHERJEE, A.; KALRA, N.; BEENA, K. R. Immunohistochemical detection of mycobacterial antigen in tuberculous lymphadenitis. **Indian Journal of Tuberculosis**, v.49, p. 213 - 216, 2002.

MUSTAFA, T. et al. Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis.; **Modern Pathology**, v.19, p.1606 - 1614, 2006.

NEVES, D. D.; DIAS, R. M.; CUNHA, A. J. L. A; CHIBANTE, A. M. S. Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico de tuberculose pleural. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, n. 4, p.319 - 326, jul./ago. 2004.

NEVES, D. D; MORISSON, P. Novos métodos no diagnóstico da tuberculose pleural. **Pulmão RJ** v.16, n.1, p.32 - 38, 2007.

OLIVEIRA, B.F.T. et al. Orbital tuberculosis diagnosed by immunohistochemistry: case reports. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v.46, n.5, p. 291 - 294, sep. /oct. 2004.

PALACI, M.; MELLO, F.C.Q. Métodos Laboratoriais em Tuberculose. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. **Tuberculose**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2011. p. 41 - 48.

PORTAL BRASIL. **Brazil together the World Health Organization plan to fight tuberculosis**. 2010. Disponível em: http://www.brasil.gov.br/news/history/2010/10/14/brazil-together-the-world-health-organization-plan-to-fight-tuberculosis/news_item_view?set_language=en. Acesso em: 15.10.2010.

PORTILLO - GÓMEZ, L.; MURILLO - NERI, M. V.; GAITAN - MESA, J.; SOSA - IGLESIAS, E. G. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in Mexican children. **Int J Tuberc Lung Dis**, Mexico, v. 12, n. 11, p. 1313 - 1319, 2008.

PUROHIT, M. R.; MUSTAFA, T.; WIKER, H. G.; MORKVE, O.; SVILAND, L. Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by detecting

Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64. **Diagnostic Pathology**. v. 2, n. 36, 2007.

RAVIGLIONE, M. C.; O'BRIEN, R. J. Tuberculose. In: KASPER, D. L.; FAUCI, A. S.; LONGO, D. L. **HARRISON: Medicina Interna**. 16 ed, Mc Graw Hill, 2005, v. 1, p. 1002-1014.

ROSEMBERG, J. Mecanismo Imunitário da Tuberculose: Síntese e Atualização. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 9, n. 1, p. 35 - 51, jan/jun. 2001.

SHARMA, S. K; MOHAN, A. Extrapulmonary tuberculosis. **Indian J. Med. Res**, v.120, p. 316 - 353, oct. 2004.

SALES, R. K. B.; ANTONANGELO, L. Marcadores de Atividade da Tuberculose pleural. **Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**, v. 22, n. 5, p. 55 - 57, 2009.

SANT'ANNA, C. C.; MARTIRE, T. Tuberculose na Infância. Tuberculose. **Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**. v. 22, n. 5, p.74 - 82, 2011.

SEISCENTO, M.; CONDE, M. B.; DALCOMO, M. M. P. Tuberculose pleural. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, supl.4, 2006.

ULRICHS, T. et al. Modified immunohistological staining allows detection of Ziehl-Neelsen-negative *Mycobacterium tuberculosis* organisms and their precise localization in human tissue. **Journal of Pathology**, v. 205, p. 633 - 640, 2005.

VILLENA, V. et al. Interferon Gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. **The American Journal of Medicine**, v. 115, n. 1, p. 365 - 370, out. 2003.

WEILER, Z. et al. Diagnosis and Treatment of Cervical Tuberculosis Lymphadenitis. **J. Oral Maxillofacial Surgeons** v. 58, n. 5, p. 477 - 481, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tuberculosis**. Nov. 2010, Fact sheet nº 104. Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en>. Acesso em 30.11.2011.

APÊNDICE

APÊNDICE A - ESTUDO CLÍNICO, MORFOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE SÉRIE DE CASOS DE TUBERCULOSE PLEURAL E GANGLIONAR

QUESTIONÁRIO

Nº. _____ Data da Pesquisa: ____/____/____

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Nº. Prontuário: _____

Endereço: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Procedência: _____ Sexo: () M () F

Idade: _____

Escolaridade: () Nenhuma () 1 a 3 anos () 4 a 7 anos () 8 a 11 anos () 12 anos ou mais () ignorado

Data da Admissão: ____/____/____ Data da Alta: ____/____/____

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Tuberculose Pleural	Tuberculose Ganglionar	Sintomas Constitucionais
() Dor torácica	() Adenomegalia de região cervical	() Anorexia () Astenia
() Dispneia	() Adenomegalia de região cervical e outras regiões	() Febre () Perda Ponderal
() Tosse		() Fadiga

3. CONDIÇÕES DE RISCO E/OU DOENÇAS ASSOCIADAS:

- () Etilismo () Insuficiência renal crônica
 () Uso de imunossupressores () HIV/Sida
 () Diabetes mellitus () Sem condição de risco e/ou doença associada

4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

1. () Pesquisa de BAAR **Material:** _____
Resultado: () positivo () negativo () não realizado
2. () Cultura para BAAR **Material:** _____
Resultado: () positivo () negativo () não realizado
3. () Bioquímica do L. pleural **Resultado:** () exsudato () transudato () não realizado
4. () Teste tuberculínico **Resultado:** () não reator () reator fraco () reator forte () não realizado
5. () Radiografia de tórax **Resultado:** () derrame pleural () normal
 () lesão parenquimatosa () não realizado
 () derrame e lesão parenquimatosa
6. () Histopatologia **Material:** _____
Resultado: () granuloma tipo tuberculóide () granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos
 () granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa () necrose caseosa sem granuloma
 () granuloma epitelióide
7. () Outros exames **Material:** _____

5. IMUNO-HISTOQUÍMICA (Ac. Mycobacterium bovis)

- () positiva () negativa

APÊNDICE B - RELAÇÃO DOS CASOS ESTUDADOS

Caso	Material	Morfologia	IHQ	Sorologia para HIV
1	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	NR
2	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
3	Pleura	granuloma tuberculóide	negativa	HIV negativo
4	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	AI	HIV positivo
5	Pleura	granuloma tuberculóide	negativa	NR
6	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
7	Pleura	granuloma tuberculóide	negativa	NR
8	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
9	Pleura	granuloma tuberculóide	positiva	NR
10	Pleura	granuloma tuberculóide	negativa	NR
11	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
12	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	AI	NR
13	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
14	Pleura	granuloma epitelióide	AI	NR
15	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	HIV negativo
16	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
17	Pleura	granuloma tuberculóide	AI	NR
18	Pleura	granuloma tuberculóide	negativa	NR
19	Pleura	necrose caseosa	AI	NR
20	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
21	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
22	Pleura	granuloma tuberculóide	negativa	NR
23	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
24	Pleura	granuloma tuberculóide	positiva	NR
25	Pleura	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	AI	NR
26	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV positivo
27	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	HIV negativo
28	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
29	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
30	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
31	Linfonodo	necrose caseosa	negativa	HIV positivo
32	Linfonodo	granuloma tuberculóide	negativa	NR
33	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	HIV positivo
34	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	HIV negativo
35	Linfonodo	necrose caseosa	negativa	HIV positivo
36	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
37	Linfonodo	granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos	positiva	HIV positivo
38	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV positivo
39	Linfonodo	granuloma tuberculóide	AI	HIV positivo
40	Linfonodo	granuloma tipo tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
41	Linfonodo	necrose caseosa	negativa	NR
42	Linfonodo	granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos	positiva	HIV positivo
43	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV positivo
44	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	HIV negativo
45	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	HIV negativo
46	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	negativa	NR
47	Linfonodo	granuloma epitelióide	negativa	HIV positivo
48	Linfonodo	granuloma epitelióide com necrose caseosa e neutrófilos	positiva	HIV positivo
49	Linfonodo	granuloma tuberculóide	positiva	NR
50	Linfonodo	granuloma tuberculóide com necrose caseosa	positiva	HIV negativo

Legenda: amostra insuficiente (AI) e não realizado (NR)

ANEXO



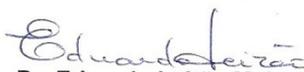
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“A Imunohistoquímica na detecção do Mycobacterium em tecido pleural e ganglionar com Histoquímica negativa”**, protocolo nº **3735/05**, sob a responsabilidade da pesquisadora Edna Porfírio de Lima e Orientação do *Profa. Dra. Maria Rita de Cassia Costa Monteiro*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 26/06/2006, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

Belém, 26 de junho de 2006


Dr. Eduardo Leitão Maia

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HJBB/UFGA