

João Cláudio Barroso Pereira<sup>1</sup>

### **Análise comparativa entre tuberculides e tuberculose extrapulmonar – Uma outra face do *Mycobacterium tuberculosis***

#### ***Comparative analyses between tuberculids and extrapulmonary tuberculosis – Another face for *Mycobacterium tuberculosis****

Recebido para publicação/received for publication: 07.06.05

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.01.07

#### **Resumo**

O autor propõe uma comparação entre tuberculides e tuberculose extrapulmonar ressaltando diferenças, quanto ao conceito, patogénese, quadro clínico, diagnóstico e tratamento e provando de uma maneira definitiva que são situações distintas do *Mycobacterium tuberculosis*. Informações actualizadas sobre etiopatogenia e diagnóstico das tuberculides serão discutidas. É também feita uma revisão sobre as diferentes apresentações da tuberculose extrapulmonar.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (3): 391-407

**Palavras-chave:** Tuberculides, tuberculose extrapulmonar, diferenças, patogénese, quadro clínico, diagnóstico.

#### **Abstract**

The author proposes a comparison of tuberculids and extrapulmonary tuberculosis, highlighting the differences in definition, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment, proving that they are different expressions of *Mycobacterium tuberculosis*. The article further discusses updated information on tuberculids pathogenesis and diagnosis. A review of different presentations of extrapulmonary tuberculosis is also presented.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (3): 391-407

**Key-words:** Tuberculids, extrapulmonary tuberculosis, differences, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis.

<sup>1</sup> Médico do CRA-DIP do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp e do Programa de Controle da Tuberculose da SMS-Petrópolis e do Serviço de Atendimento Especializado da SMS-Belford Roxo – Rio de Janeiro-Brasil

Agradecimentos especiais e dedicatória aos Professores Marcus B. Conde e Gilvan R. Muzy de Souza, Professores Adjuntos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro pelo apoio à ideia.

Trabalho apresentado sob forma de comunicação oral no XXII Congresso de Pneumologia e IV Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia, no Estoril, Dezembro de 2006.

Hospital Municipal Nelson de Sá Earp (HMNSE)

Director: Dr Roberto Silveira Filho

Rua Paulino Afonso, 455 – Bairro Bingen – Petrópolis-Rio de Janeiro – Brasil

Para um caso tão estranho deve ser também rara a medicina.

WILLIAM SHAKESPEARE – *Muito barulho por nada*

No entanto, uma palavra deve sempre conter uma ideia.

JOHANN WOLFGANG GOETHE – *Fausto*

### Acrónimos e abreviaturas

BK – Bacilo de Koch; TB – Tuberculose; BCG – Bacilo de Calmette e Guérin; HSP – Proteínas de choque térmico; Kda – Kilo-daltons; HLA – Antígeno de histocompatibilidade; SNC – Sistema nervoso central; VHS – Velocidade de hemossedimentação; VIH – Vírus da imunodeficiência adquirida; MTB – *Mycobacterium tuberculosis*; AAN – Amplificação de ácidos nucleicos; PCR – Reacção em cadeia de polimerase; TC – Tomografia computadorizada; LCR – Líquido cerebroorraquiano; ADA – Adenosina deaminase; R – Rifampicina, I – Isoniazida, Z – Pirazinamida; E – Etambutol, S – Estreptomicina; Et – Etionamida.

### Introdução

A abordagem das tuberculides gera sempre discussão e polémica. O seu estudo é prejudicado em virtude: da raridade do número de casos, mesmo em área endémica de tuberculose; da escassez da referência bibliográfica sobre o tema, sendo encontrados na maioria das vezes apenas relatos isolados de casos, considerados e tratados como se fossem tuberculose extrapulmonar; da regressão espontânea de alguns quadros, principalmente dermatológicos, como eritema indurado de Bazin e tuberculides papulonecróticas; da falta de conhecimento e da credibilidade dos profissionais médicos sobre o assunto.

Actualmente, no Brasil, mais especificamente no Rio de Janeiro, há duas correntes de pensamento sobre tuberculides: uma que corresponde à maioria dos autores, crê que as tuberculides nada mais são do que outras formas de apresentação da tuberculose ex-

trapulmonar, com tratamento feito exclusivamente com tuberculostáticos.<sup>1</sup>

Outra, no caso representada pelo Grupo de Trabalho da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, defende a teoria de que as tuberculides são manifestações distintas das formas extrapulmonares, sendo necessário que o doente em alguma época da sua vida seja sensibilizado após contacto com *Mycobacterium tuberculosis*, sem apresentar doença, porém libertando tuberculina na circulação e provocando sintomas reumatológicos, dermatológicos e principalmente oculares também prejudiciais ao doente. Este mesmo grupo preconiza o uso da dessensibilização tuberculínica associada aos tuberculostáticos e às vezes ao corticóide tópico ou sistémico, como tratamento das mais diversas formas de tuberculides.<sup>2</sup>

Um meio eficiente e prático para esclarecer definitivamente o tema é comparar a alergia

ao bacilo com a doença extrapulmonar provocada pelo próprio bacilo.

## Objectivo

Os objectivos deste artigo de revisão são:

1) Caracterizar e diferenciar as tuberculides, das formas extrapulmonares da tuberculose, principalmente no que concerne a definição, imunopatogenia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

2) O autor revisa de modo sistemático e sequencial as diferentes formas de tuberculose extrapulmonar.

## Discussão

Serão analisados e comparados os seguintes aspectos: definição, imunopatogenia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

## Definição

### Conceito de tuberculides

Alergia tuberculínica com sintomatologia bem definida e reconhecidamente associada a sensibilização prévia pelo bacilo de Koch, sendo na maioria das vezes, nesta situação, o bacilo indetectável pelos métodos diagnósticos usuais e, inclusive, pelos métodos mais avançados, como amplificação de ácidos nucleicos. Entidade rara mesmo em países endémicos para tuberculose, como no Brasil. As tuberculides acometem menos de 1% dos doentes infectados, que não desenvolvem doença<sup>1,2</sup>.

Conceituação de tuberculose extrapulmonar: Doença infectocontagiosa crónica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete órgãos, como pleura, linfonodos, SNC, os

sos, entre outros. A transmissão da tuberculose ocorre por via inalatória e, no caso da tuberculose extrapulmonar, é necessário disseminação hematogénica da doença. Em 80 a 90% dos indivíduos infectados, a doença consegue ser contida e apenas 10 a 20% vem a desenvolver tanto a doença pulmonar quanto extrapulmonar. A tuberculose extrapulmonar corresponde a menos de 10% a 15% de todos os casos de tuberculose<sup>3,4,5</sup>.

### Imunopatogenia

Visto que tanto a tuberculose extrapulmonar e as tuberculides estão relacionadas com o bacilo de Koch, a patogenia é a mesma, com a ressalva de que nas tuberculides não são encontrados granulomas, tubérculos ou qualquer vestígio da bactéria. Teorias adicionais, como mimetismo molecular e proteínas de choque térmico, referentes a artropatia de Poncet e quadros dermatológicos nas tuberculides, serão também abordadas<sup>3,6,7,8</sup>.

### Imunopatogenia das tuberculides

Em relação às tuberculides, observa-se que os doentes infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolvem sensibilidade a tubérculo-proteína do bacilo. Visto que a hipersensibilidade tuberculínica não depende da base humoral, a sensibilidade torna-se intransferível por anticorpos e não se consegue dessensibilização prévia. A resposta imunológica aplicada às tuberculides é também a do tipo celular mediado por linfócitos T<sup>2,3,8</sup>.

Sanches, Tazi e Ueta observam que populações de linfócitos T CD4 fenótipo Th1 e população de linfócitos T  $\gamma/\delta$  se encontram aumentadas no sangue periférico de doentes contactantes de tuberculose, com

prova tuberculínica forte reactiva, porém assintomáticos. Pode-se inclusive, por analogia, considerar a participação destas células efectoras no mecanismo das tuberculides, porém estudos complementares futuros são necessários para corroborar tal assertão<sup>7</sup>.

A interacção entre os antígenos do agente infeccioso e tecido do hospedeiro denomina-se mimetismo molecular e tenta esclarecer a hipótese auto-imune das doenças induzida pelos microrganismos, no caso pelo bacilo de Koch<sup>9</sup>. Alguns argumentos comprovados conseguem esclarecer esta teoria:

- 1) Modelo de “artrite” adjuvante de Pearson, descrita em 1963, na qual uma simples inoculação intradérmica do adjuvante de Freund induziria ao surgimento de artrite no cobaio<sup>9</sup>.
- 2) Tipo de artrite caracterizada pela inflamação sinovial, formação de *Panús* e erosão óssea, considerada como modelo experimental de artrite reumatóide<sup>9</sup>.
- 3) Formação de granulomas ósseos e lesões articulares, após terapia de cancro da bexiga, com instilação intravesical de BCG. Foi descrito também surgimento de artrite oligoarticular ou poliarticular em 3% dos doentes tratados 1 a 3 meses após terapia com BCG<sup>9</sup>.

As proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*) representam um grupo de proteínas produzidas por todas as espécies, em resposta a vários estímulos como calor, radiação ultravioleta, infecção viral, citocinas. Participam no funcionamento das células, tanto no momento de *stress*, quanto no momento de repouso basal. Possuem as seguintes funções<sup>9,10</sup>:

- a) no regulamento da célula: através da síntese de proteínas, transmissão de sinais e proliferação celular;
- b) no estado basal: através da expressão constitutiva da célula, mantendo integridade celular;
- c) na defesa celular: mesmo quando diante de *stress*, através da activação linfocitária, e apresentação antigénica<sup>10</sup>.

Numerosos patógenos, dentre os quais as micobactérias, possuem antígenos homólogos as HSP, sugerindo mecanismo patogénico para desenvolvimento da auto-imunidade<sup>6,9,10</sup>. As HSP do bacilo de Koch que participam neste processo são HSP 65 KDa e HSP 70 KDa<sup>6,9,10</sup>.

As HSP são reconhecidas por diferentes populações de linfócitos T, inclusive linfócitos  $\gamma/\delta$ . Experiências isolando linfócitos T de cobaios portadores de artrite adjuvante demonstram que o antígeno do *M. tuberculosis* contém um epitopo representando uma reacção cruzada auto-antígeno da cartilagem<sup>6,9,10</sup>. O antígeno alvo da cartilagem geralmente é uma proteína HSP 65KDa, da qual o epitopo dominante faz parte de uma sequência de 9 aminoácidos presentes de modo similar na proteína de choque térmico do bacilo (posição 180-188)<sup>6,9,10</sup>.

Na artropatia de Poncet, antígenos bacilares dividem sequências de aminoácidos com proteoglicanos das cartilagens, produzindo reacção cruzada mediada por linfócitos T e lesão celular no hospedeiro. Há algum tipo de predisposição genética, uma vez que genótipos HLA DR3, HLADR4 mostram resposta exacerbada mediada pelos linfócitos T e aos antígenos micobacterianos, podendo representar expressão de resposta imunogénica comum a tuberculina<sup>6,9</sup>.

As HSP são eventualmente implicadas em várias doenças como: lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, doença de Behcet, doença de Crohn e tuberculides (Poncet e em alguns casos dermatológicas, sendo questionável nas tuberculides oculares)<sup>6,10</sup>.

### **Imunopatogenia da tuberculose extrapulmonar**

Os bacilos penetram no organismo através da via inalatória. Após vencer defesas naturais do tracto respiratório, alguns bacilos atingem alvéolos, e começa infecção local<sup>2,3,8,9</sup>. Posteriormente, os bacilos podem deslocar-se para os linfonodos através dos linfáticos, caracterizando o complexo pulmonar primário de Ghon<sup>8,11,12,13</sup>.

Durante ou até alguns meses após a formação do complexo primário, os bacilos podem dirigir-se intermitentemente para a corrente sanguínea, alojando-se ou alcançando qualquer parte do corpo. Se as células do sistema retículo-endotelial não conseguem controlar a doença, a disseminação hematogénica ocorre, ou como lesão localizada, ou como lesões múltiplas no caso da tuberculose miliar. Na tuberculose, há predomínio da imunidade celular mediada por linfócitos T, reacção de hipersensibilidade tardia tipo IV, pela classificação de Gell Coombs<sup>11,12,13,14</sup>.

### **Quadro clínico**

#### **Quadro clínico das tuberculides**

Ao contrário do que ocorre na tuberculose extrapulmonar, em que são descritas várias formas de acometimento pelo BK, as tuberculides manifestam-se apenas por três formas conhecidas: oculares, dermatológicas e reu-

matológicas<sup>2,15,16,17</sup>. Não são descritos sintomas constitucionais concomitantes nem sinais da presença do bacilo, como nódulos, tubérculos, granuloma e lesão destrutiva com necrose associada<sup>15</sup>.

No Serviço de Pneumologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro foram observados em uma análise de dados secundários, não oficiais, monoinstitucional, monosetorial, abrangendo o período de Janeiro de 1965 até Dezembro de 2000 e, de um total de 326 prontuários estudados, 287(88%) casos de tuberculides oculares, seguidos de 24(7%) casos de artropatia de Poncet e somente 9(3%) casos de tuberculides dermatológicas. As lesões oculares na tuberculide podem acometer qualquer parte do olho, sendo o tracto uveal o mais atingido. A sintomatologia depende do local afectado e, no caso das uveítes, são descritas combinações diferentes de queixas clínicas, como: sensação de corpo estranho intraocular, hiperemia de conjuntiva, fotossensibilidade, embaçamento da visão, reacção inflamatória circunscrita, edema de córnea e, inclusive, progressão para perda visual<sup>15,17,18,19</sup>.

A apresentação clínica do reumatismo de Poncet não é exclusividade de doentes tuberculosos durante tratamento com tuberculostáticos. Pode surgir muito tempo após tratamento, ou após contacto domiciliar com donte bacilífero<sup>2,6,15,20</sup>.

A dor articular é de carácter agudo ou subagudo, com intensidade variável, distribuição irregular, sem sinais de processo inflamatório, assim como ausência de dor e rigidez matinal, porém associada a limitação algica. É mais frequente o acometimento oligoarticular, atingindo principalmente mãos, punhos, joelhos, pés e tornozelos. É menos comum atingir ombros, cotovelos e articu-

lações coxo-femorais e, excepcionalmente, articulações temporomandibulares. Os casos monoarticulares acometem preferencialmente os joelhos<sup>2,15,20</sup>.

No caso das tuberculides cutâneas, a forma papulonecrótica destaca-se como uma das principais apresentações. São lesões eritematosas, doloridas, que evoluem para pápulas crostosas sanguinolentas, com ulcerações centrais. Estão localizadas, preferencialmente, em superfícies extensoras dos membros inferiores. Outros achados descritos são: lesões liquenóides, descamativas, indolores e recorrentes, como no caso do líquen escrofuloso e apresentação nodular, associada a úlcera crónica recidivante, localizada nas pernas e correspondendo ao eritema indurado de Bazin<sup>15,17,21,22</sup>.

Actualmente, há a tendência de se desconsiderar o eritema nodoso como uma das apresentações das tuberculides cutâneas, pois o mesmo está relacionado com uma série de estímulos antigénicos, entre os quais os antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*.

São citados na literatura raros casos associados de tuberculides dermatológicas e de ceratoconjuntivite, coexistindo com TB ganglionar, assim como associações entre tuberculides oculares e artropatia de Poncet.<sup>15,17,20</sup>

### Quadro clínico da tuberculose extrapulmonar

Os locais extrapulmonares mais acometidos pela tuberculose em doentes imunocompetentes são: pleura, ou por contiguidade, ou a partir de focos primários pulmonares, e gânglio após entrada do bacilo no alvéolo. Outros sítios extrapulmonares dependentes de maior aporte de sangue e oxigénio são: córtex cerebral, córtex renal, ossos vértebras, adrenais.<sup>11</sup>

A evolução dos quadros extrapulmonares é muito mais lenta do que na pulmonar, com sintomatologia específica dependendo do órgão ou sintoma afectado, determinado por fenómenos obstrutivos ou inflamatórios. Queixas constitucionais, como astenia, emagrecimento, anorexia e febre podem estar presentes, porém menos frequentes do que na tuberculose pulmonar<sup>11</sup>.

Na tuberculose pleural são observados dor pleurítica, emagrecimento, anorexia, febre e tosse improdutiva. O derrame pleural é na maioria das vezes unilateral, de volume moderado ou grande. O empiema tuberculoso é muito menos comum do que a TB pleural e apresenta-se com hipertermia, queda do estado geral e anemia<sup>8,11,23,24</sup>.

A localização mais frequente da TB ganglionar é a cadeia cervical anterior e posterior. Geralmente apresenta-se indolor, com crescimento insidioso, aumento de volume e coalescência dos gânglios, podendo mesmo fistulizar. Há relato de febre associada<sup>8,11,23,24,25</sup>.

A tuberculose miliar atinge doentes com baixa imunidade, extremos de faixa etária, como recém-natos, idosos e portadores de imunodeficiência. A forma mais comum de TB miliar é a aguda, que se apresenta como quadro inespecífico associada a toxemia, taquipneia, febre, hepatomegalia e linfonodomegalia<sup>8</sup>.

São também descritas outras formas de tuberculose miliar: a forma não reactiva e a obscura. A apresentação não reactiva é considerada a mais grave de todas, sendo bastante incomum. Kritski *et cols* relataram recentemente dois casos desta forma no Rio de Janeiro diagnosticados em instituições de renome, como o Instituto Nacional do Câncer (INCA) e o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Esta forma



manifesta-se como um quadro de síndrome inflamatória e falência múltipla de órgãos.<sup>8</sup> A forma obscura da TB miliar atinge principalmente os doentes idosos e apresenta-se com evolução arrastada e febre baixa como sintoma mais frequente. Na maioria das vezes, o seu diagnóstico é reconhecido apenas em necrópsia<sup>8</sup>.

Na tuberculose osteoarticular, observa-se uma osteomielite que acomete vértebras e epífises de ossos longos, havendo inclusive evolução para artrite. Atinge mais frequentemente a coluna vertebral torácica baixa T11-T12 e a lombar (mal de Pott)<sup>26</sup>. São observados dor e aumento do volume articular como achados mais comuns. Sintomas sistémicos não são muito frequentes. No acometimento da coluna vertebral, o bacilo de Koch aloja-se inicialmente na parte anterior do corpo vertebral, destruindo-a e fazendo com que a vértebra adquira forma de cunha, caracterizando o mal de Pott e adquirindo posição de cifose. São também descritos queixas de dor, associada eventualmente a parestesia e gibosidade posterior. São observados sintomas neurológicos, como hiperreflexia, paraplegia, tetraplegia, alterações de esfíncteres e menos comumente morte devido a luxação de coluna cervical<sup>8,26</sup>.

Na tuberculose do joelho e quadril, são comumente descritos dor durante a marcha, claudicação e rigidez no joelho. Pode coexistir edema articular, com rubor e calor local<sup>26</sup>.

Nos indivíduos imunocompetentes, a tuberculose do sistema nervoso central corresponde a uma pequena percentagem de casos, em virtude da vacinação com BCG, e apresenta-se sob forma de meningoencefalite e tuberculoma. Na meningite causada pelo bacilo de Koch, o quadro é geralmente insidioso, com sintomas gerais de febre,

anorexia e adinamia. Os sintomas específicos relacionam-se com o comprometimento funcional das meninges, como cefaleia, crise convulsiva, vômitos, alterações do nível de consciência e confusão mental. Pode haver comprometimento dos nervos pares cranianos, VI, III, IV e VII<sup>8,11,24,25</sup>. A apresentação do tuberculoma cerebral é similar à da lesão expansiva, com sinais e sintomas dependentes da localização da massa<sup>8,11,24,25</sup>.

A tuberculose renal é a forma de TB extrapulmonar com maior período de latência, podendo o tempo entre priminfecção e manifestações atingir cerca de 20 anos. As queixas mais frequentes são: dor lombar, disúria, polaciúria e sintomas gerais muito frequentes<sup>8,11,25</sup>.

A tuberculose ocular pode afectar qualquer local do globo ocular, sendo o tracto uveal o mais acometido. Pode apresentar sintomas constitucionais, sendo a febre o mais referido. Geralmente, não ocorre simultaneamente com o quadro pulmonar em actividade, salvo excepção de tubérculos de coróide associado a TB miliar; concomitância de TB pulmonar e palpebral e entre linfonodomegalia e acometimento da conjuntiva e órbita<sup>5,8,11,18</sup>.

Segundo Fernando Oréfice, na tuberculose ocular é fundamental a experiência do examinador que sugere o seu diagnóstico, tendo o conhecimento da correlação entre quadro clínico que observa e quadros clínicos análogos, dos quais possam evidenciar bacilo, descrevendo as lesões<sup>18</sup>. São confirmados sinais da presença do bacilo através de nódulos na esclera, ou no corpo ciliar ou coróide, tubérculos na coróide e granuloma no tracto uveal anterior<sup>18</sup>. Queixas oculares dependem da região afectada. São descritos hiperemia de conjuntiva, edema de córnea, ceratite intersticial e perda visual, inclusive<sup>5,8,11,18</sup>.

Outras formas de tuberculose extrapulmonar descritas são: TB pericárdica, sendo a quarta causa de pericardite. Possui apresentação clínica subaguda de dor torácica, febre, tosse seca, ortopneia e dispneia. Sintomas inespecíficos são referidos, podendo estar relacionados com dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia e ascite<sup>27</sup>.

A tuberculose mamária é incomum e atinge mulheres com menos de 40 anos. Geralmente, é secundária ao acometimento da pleura, pulmão ou parede torácica. TB de mama apresenta-se como lesão tumoral, única ou múltipla, geralmente unilateral, podendo ou não ulcerar, normalmente apresenta dor, rubor e calor. Pode haver linfonodomegalia axilar associada ou mastite difusa<sup>28,29</sup>.

Tuberculose de tracto genital acomete com mais frequência trompa, endométrio, epidídimo, testículo. Sintomas gerais podem ocorrer associados a sintomatologia específica, como alterações menstruais, massa anexial, testículos com volumes aumentados, dolorosos, e linfonodomegalia inguinal dolorida e endurecida. Nas mulheres pode causar infertilidade em até 70% dos casos<sup>30</sup>.

Na tuberculose de pele, as lesões variam como: úlceras crostosas, dolorosas; nódulos flutuantes que supuram, fistulizam, ulceram e confluem; abscessos indolores; lesão tuberosa com centro atrófico; erupção cutânea eritematosamaculo papulovesiculosa, sendo esta última associada a sintomas gerais e hepatoesplenomegalia, reacção leucemóide ou anemia aplásica, no caso de TB cutânea miliar aguda. Pode haver linfonodomegalia satélite associada e acometer qualquer localização, sendo geralmente descritas na face, tronco e mem-

brós inferiores, principalmente. Todas as formas de TB cutânea atingem as diversas faixas etárias, sendo que a tuberculose orifical se manifesta em pessoas de meia idade e idosos. No lúpus vulgar, a tuberculose pulmonar, óssea ou orifical, pode ser comumente referida, e na tuberculose orifical pode haver concomitância com TB pulmonar e genitourinária<sup>8</sup>.

TB de laringe causa dor, disfonia progressiva e disfagia. Nem sempre são observados sintomas sistêmicos, e ocorre mais frequentemente associada a tuberculose pulmonar e ou paracoccidiodomicose da laringe. A tuberculose endobrônquica deve ser sempre suspeitada nos doentes com quadro clínico sugestivo de TB pulmonar, com apresentação radiológica normal<sup>8</sup>.

A tuberculose intestinal é bastante incomum, atingindo áreas onde há maior predomínio de tecido linfóide, como a região ileocecal e ou região jejunoileal. Observam-se diarreia crónica intensa, emagrecimento, dor abdominal, desnutrição e desidratação. Pode eventualmente haver perfuração do duodeno e oclusão em topografia de região ileocecal<sup>31</sup>. A tuberculose hepatobiliar possui apresentação clínica de dor em hipocôndrio direito, icterícia e hepatomegalia associada a sintomas constitucionais. TB peritoneal é incomum isoladamente, geralmente pertence a quadro de tuberculose abdominal, como TB intestinal ou hepatobiliar. É descrito aumento de volume abdominal e ascite<sup>8</sup>.

Em relação à tuberculose de glândulas endócrinas, as suprarrenais são as mais acometidas, provocando fraqueza, grande astenia e insuficiência crónica do córtex da suprarrenal<sup>8</sup>.



## Diagnóstico e diagnóstico diferencial

### Diagnóstico das tuberculides

É mister ressaltar que o seu diagnóstico é difícil e de exclusão, sendo necessário bom senso e interacção entre oftalmologia, reumatologia, dermatologia e pneumologia, a fim de que se possa distinguir adequadamente as outras doenças que causam manifestações clínicas similares às das tuberculides, conseguindo uma conclusão diagnóstica sobre os casos<sup>15</sup>. Portanto, para fins práticos e didácticos considera-se o diagnóstico das tuberculides como sugestivo e de exclusão.

Diagnóstico sugestivo baseado na:

- 1) Anamnese revelando história de passado de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar e ou contacto familiar com caso bacilífero;
- 2) Manifestações clínicas já bem discutidas;
- 3) Prova tuberculínica ou teste tuberculínico forte rector;
- 4) Teste tuberculínico como prova terapêutica mostrando uma resposta favorável ao tratamento das tuberculides<sup>2,3,4,15,32</sup>.

Já o diagnóstico de exclusão fundamenta-se em:

- 1) Exames complementares inalterados;
- 2) Ausência de qualquer tipo de indício do bacilo de Koch, ou de outras doenças que provoquem alterações significativas no valor do teste tuberculínico<sup>2,3,4,15,32</sup>.

#### a) *Estudo da imagem nas tuberculides:*

O diagnóstico radiológico das tuberculides é praticamente inexistente. Não são descritas lesões em actividade, no máximo algumas lesões cicatriciais, fibróticas no tórax, e

a radiologia osteoarticular não descreve nenhuma lesão, podendo surgir, quando muito, sinais de tumefacção de partes moles<sup>4,15</sup>.

#### b) *Diagnóstico laboratorial das tuberculides:*

Os exames empregados rotineiramente servem para descartar outras situações clínicas vivenciadas principalmente pela oftalmologia e reumatologia. São solicitados marcadores de doença reumática, como fator reumatóide, células LE, factor antinuclear, Walen Rose e VHS, sendo que todos possuem resultados dentro dos valores considerados para normalidade. São confirmadas sorologias negativas para sífilis, VIH, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e sarcoidose<sup>2,4,15</sup>.

##### b.1) Prova tuberculínica ou teste tuberculínico:

O teste tuberculínico é o melhor método para diagnóstico de infecção tuberculosa, apesar de em países com baixa prevalência de tuberculose não se justificar o seu emprego no diagnóstico da doença, já que são descritas limitações para detecção da doença<sup>33,34</sup>.

Por outro lado, no que diz respeito às tuberculides, a prova tuberculínica é uma ferramenta essencial para corroborar o seu diagnóstico. Na maioria das referências bibliográficas, um resultado forte positivo com induração de 15mm ou mais, associado ou não a reacção flictenular, quase que concluiu o diagnóstico, sendo necessários outros critérios já previamente discutidos<sup>4,15</sup>.

##### b.2) Técnicas de biologia molecular nas tuberculides:

A amplificação de ácidos nucleicos usa como alvo sequências específicas do MTB, a fim de amplificá-lo ou de replicar o seu ADN, sem obviamente desenvolver o bacilo. Tais técnicas podem ser aplicadas nos mais variadas amostras clínicas, sendo disponíveis: reacção em cadeia da polimerase

(PCR), reacção em cadeia de ligase, amplificação mediada por transcrição e pelo deslocamento de fita. Apesar de vários estudos envolvendo estes métodos no diagnóstico das formas paucibacilares de tuberculose, os resultados ainda não foram validados e considerados fiáveis. São descritos poucos relatos do uso da técnica de PCR para diagnóstico das tuberculides<sup>8</sup>.

Segundo David Barnette, apesar de a cultura das lesões cutâneas serem uniformemente negativas, estudos com PCR em tuberculides papulonecróticas encontraram sequências de ADN da micobactéria presente em aproximadamente 50% das biópsias cutâneas<sup>35</sup>.

Monroy Ramos e colaboradores relatam caso de doente jovem com eritema indurado de Bazin e lesões cutâneas similares a tuberculide papulonecrótica e com resultado positivo do PCR à presença do *Mycobacterium tuberculosis*<sup>36</sup>.

É importante ressaltar que, uma vez confirmada a presença de componentes do bacilo de Koch pelo método de AAN, descaracteriza completamente o conceito e descarta o diagnóstico de tuberculide nesta situação. São propostas distintas linhas de pesquisa investigativas e futuros estudos com PCR nas lesões cutâneas das tuberculides, no intento de esclarecer inclusive a sua etiopatogenia<sup>1,36</sup>.

b.3) Histopatologia das lesões cutâneas: Para se questionar e mesmo corroborar um possível diagnóstico de tuberculides cutâneas, não devem ser encontrados granulomas, tubérculos e necrose de caseificação no espécime estudado<sup>2,15</sup>.

### Diagnóstico diferencial das tuberculides

O diagnóstico diferencial das tuberculides oculares é feito com toxoplasmose ocular,

sífilis, citomegalovírus, sarcoidose e tuberculose ocular<sup>2,3,5,15,18</sup>.

Em relação à artropatia de Poncet, o diagnóstico diferencial é feito com reumatismos em geral, artrite reumatóide, artrite infecciosa, osteoartrose e tuberculose articular<sup>2,3,4,15</sup>.

As tuberculides cutâneas fazem diagnóstico diferencial com outras formas de vasculites e líquenes, poliarterite nodosa, eritema indurado e outras formas de tuberculose cutânea<sup>2,3,8,15</sup>.

### Diagnóstico da tuberculose extrapulmonar

Diagnóstico das diversas formas fundamentais na:

- 1) Apresentação clínica, associada a exames complementares, como a prova tuberculínica, entre outros;
- 2) Confirmação através de baciloscopias e cultura positivas para *Mycobacterium* e histopatologia conclusiva do espécime estudado<sup>11,25,34,37</sup>.

#### a) Estudos de imagem:

Os estudos de imagem na TB extrapulmonar trazem informações adicionais ao diagnóstico, uma vez que não existem padrões radiológicos patognomônicos das doenças<sup>11</sup>.

São descritas imagens radiológicas de derrame pleural, visualizada pela incidência em PA e perfil, confirmada pela incidência em Hjelm Laurell<sup>8,11,25</sup>.

Os achados de linfonodomegalia hilar, paratraqueal e mediastinais são mais frequentes na tuberculose pulmonar de crianças<sup>8,11</sup>.

A TB miliar mostra um padrão micronodular difuso, com infiltrado intersticial na teleradiografia do tórax. Podem também ser vi-

sualizados granuloma calcificado, derrame pleural, linfadenopatia hilar unilateral e incomummente cavitação. A tomografia computadorizada de alta resolução possui sensibilidade maior do que a telerradiografia de tórax para detectar o infiltrado miliar e linfadenopatia hilar<sup>8,11,25</sup>.

A tuberculose de coluna vertebral apresenta-se como lesão osteolítica na porção anterior do corpo vertebral, com osteoporose e redução do espaço intervertebral. Com a progressão da doença, há destruição do corpo e total desaparecimento do espaço intervertebral e lesão do disco. Pode haver abscesso paravertebral associado. Nos demais ossos pode ocorrer osteoporose, estreitamento dos espaços articulares, osteólise, destruição de ossos e cartilagens<sup>8,26</sup>.

A TC de crânio para diagnóstico de meningite tuberculosa não é importante, porém mostra-se muito útil no acompanhamento das complicações, como hipertensão intracraniana e défices neurológicos focais. A imagem na meningoencefalite por TB mostra hidrocefalia, lesão subcortical, nódulos miliares e espessamento meníngeo. A ressonância nuclear magnética é mais sensível do que a TC na demonstração de granulomas, espessamento e captação de contraste pelas meninges<sup>7</sup>. O tuberculoma intracerebral é mostrado pela TC de crânio como uma massa, com localização e relação com outras estruturas, sendo impreciso o seu diagnóstico<sup>8,25</sup>.

Em nível renal, a urografia excretora varia desde normal até anormalidade, com presença de cavidades e calcificações no parênquima renal, diminuição e alterações da distensibilidade da bexiga, estenose e dilatação dos ureteres. Na ultrassonografia de rins e vias urinárias pode haver alterações de ecogenicidade e hidronefrose<sup>8,11,25</sup>.

Na tuberculose pericárdica, a telerradiografia do tórax mostra aumento de área cardíaca, com imagem de “garrafa d’água” ou “coração em moringa”. Pode até haver derrame pleural associado. O ecocardiograma analisa volume do líquido pericárdico, presença de septações e ou espessamentos<sup>8,27</sup>.

São descritas três formas de apresentação mamográfica da TB da mama: forma nodular, que mostra sombra densa arredondada ou ovalada, com contornos embaçados; a difusa, que revela espessamento difuso cutâneo e borramento da gordura da pele; e a forma esclerosante, na qual há aumento da densidade, homogeneidade da glândula mamária e assimetria mamária. São também observados outros achados pela mamografia e ultrassom, como envolvimento do ducto, calcificação e linfadenopatia<sup>28,29</sup>.

Na tuberculose do tracto genital, as anormalidades radiológicas mais sugestivas são: cavidades em parênquima, estenose ureteral (ureter em rosário) e de infundíbulo. A histerossalpingografia revela trompas rígidas e tubulares, com espessamentos no istmo da trompa e dilatação e estenose da ampola. Pode haver linfonodos calcificados e sinequias uterinas, úlceras e fístulas<sup>30</sup>.

A tuberculose de laringe isolada não mostra nenhum tipo de alteração em raio X de tórax, a não ser que esteja associada a TB pulmonar de reactivação ou de disseminação hematogénica. A tuberculose endobrônquica pode manifestar-se sem alterações radiológicas, ou como atelectasia lobar, ou como pneumonia. É mister confirmação pela fibrobroncoscopia<sup>8,11</sup>.

Na tuberculose intestinal, o clister opaco revela hipermotilidade intestinal, irregularidades na mucosa, estenoses, úlceras, calcificações ganglionares e identificação do cólon

ascendente pelo contraste e ausência de visualização do ceco. US abdominal e TC mostram alterações de volume e densidade de linfonodos mesentéricos e retroperitoneais, coleções líquidas, fístulas e abscessos viscerais. A ultrassonografia abdominal pode mostrar calcificações hepáticas difusas na TB hepatobiliar e serve também como método diagnóstico inicial na tuberculose peritoneal, ao revelar presença de ascite<sup>31</sup>.

Na TB de glândulas endócrinas, são visualizadas calcificações em topografia das adrenais. A TC abdominal revela aumento de adrenais, sugerindo doença granulomatosa<sup>8</sup>.

*b) Diagnóstico laboratorial da tuberculose extrapulmonar:*

É mais complicado e difícil o diagnóstico da TB extrapulmonar, comparado ao da TB pulmonar. Os factores importantes que contribuem para esta dificuldade são<sup>11,25</sup>:

- Sítios acometidos, que dificultam acesso aos espécimes clínicos, sendo necessário intervenção cirúrgica<sup>8</sup>;

- Menor rendimento destes exames, em relação a tuberculose pulmonar<sup>8</sup>.

A maioria das formas de TB extrapulmonares ocorre em condições desfavoráveis ao desenvolvimento do bacilo, portanto as secreções são paucibacilares, com baciloscopias geralmente negativas<sup>11</sup>.

*b.1) Cultura e TB extrapulmonar:*

Os espécimes clínicos mais frequentemente investigados pela cultura são: líquido cefalorraquidiano, pleural, pericárdico, peritoneal, articular, urina, lavado gástrico e fragmentos de tecidos e aspirado de medula óssea. São descritos vários meios de cultura para MTB, sendo que no nosso país o mais empregado é o meio de detecção directa de Löwenstein-Jensen(LJ), meio sólido à base de proteína de ovo. Permite a detecção e identi-

ficação morfológica do MTB no período de três semanas a oito semanas. O método de detecção indirecta com BACTEC 460TB em meio líquido de Middlebrook permite detecção mais rápida, no tempo de uma a três semanas, porém não consegue realizar a identificação morfológica do bacilo<sup>8,11</sup>.

*b.2) Análise dos derrames de serosas e do líquido cefalorraquidiano(LCR):*

De um modo geral, o aspecto dos derrames tende a ser amarelo-citrino e, eventualmente, hemorrágico. O LCR mostra-se límpido, cristalino, eventualmente xantocrômico e hipertenso. A celularidade encontra-se aumentada (mais do que 1000 células no líquido pleural e mais do que 300 células no LCR e no líquido peritoneal), havendo predominio linfocitário<sup>11</sup>.

Há predominio de exsudato nos líquidos pleurais e peritoneais. A análise do líquido na TB meníngea mostra proteína aumentada e glicose inferior a 40mg/dl<sup>11</sup>.

Em países de alta prevalência de tuberculose, a dosagem de adenosina deaminase isoforma 2 (ADA2) acima de 40U/L possui sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 95% e 90% para diagnóstico de serosite tuberculosa. Segundo Kritski e cols, a dosagem de ADA é indicada para uso clínico apenas para diagnóstico de tuberculose pleural, e, segundo alguns autores, para a forma peritoneal, e não se encontra validado para meningite tuberculosa<sup>8,11,25</sup>.

Na pericardite, a cultura para TB e a amplificação de ácidos nucleicos do fragmento obtido possuem rendimento superior ao líquido pericárdico<sup>8,11</sup>.

*b.3) Teste tuberculínico e tuberculose extrapulmonar:*

Em países com alta prevalência de tuberculose, como o Brasil, um resultado de prova

tuberculínica fortemente positiva, com induração superior a 10mm, além de diagnosticar infecção tuberculosa, serve rotineiramente como método complementar que auxilia a definição diagnóstica dos quadros extra-pulmonares<sup>11,25</sup>.

b.4) Técnicas de biologia molecular:

As técnicas da amplificação de ácidos nucleicos no diagnóstico das formas extrapulmonares ainda requerem pesquisas futuras para validação, principalmente em material paucibacilar, portanto ainda não se recomenda que o PCR seja utilizado na rotina diagnóstica de TB extrapulmonar e que nem substitua a cultura<sup>8,11,25</sup>.

b.5) Diagnóstico histopatológico:

O aspecto clássico é a presença de granuloma associado ou não a necrose de caseificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas.

### Diagnóstico diferencial da tuberculose extrapulmonar

A TB pleural diferencia-se de outras causas, como neoplasias, derrames parapneumônicos, micoses e colagenoses, estas últimas em doentes jovens do sexo feminino<sup>8,11</sup>.

A TB ganglionar deve ser afastada de outras situações que provocam adenomegalias, como rubéola, mononucleose, adenovirose, paracoccidiodomicose, histoplasmose, toxoplasmose, linfomas, carcinomas e sarcoidose<sup>8,11</sup>.

Algumas doenças podem mimetizar a tuberculose de disseminação hematogénica ou miliar. Destacam-se sarcoidose, paracoccidiodomicose, histoplasmose, doença renal, edema urémico, silicose, asbestose, antracose, linfangite carcinomatosa<sup>8</sup>.

No caso da tuberculose de coluna vertebral e óssea, as artrites piogénicas, osteomielites,

artrites crónicas reumáticas, micoses, artrites por sífilis, doença articular degenerativa e neoplasia são consideradas para diagnóstico diferencial<sup>8,26</sup>.

Outros tipos de meningoencefalites virais, bacterianas e fúngicas, como no caso da criptococcose, devem ser diferenciadas da tuberculose meníngea<sup>8</sup>.

Devem ser consideradas para diagnóstico diferencial de tuberculose renal e do sistema urinário a cistite bacteriana, intersticial, síndrome uretral, a hematúria inexplicada, urolitíase, pielonefrite crónica e xantogranulomatosa, a necrose de papila e o carcinoma renal<sup>8,25,30</sup>.

Em se tratando da tuberculose oftálmica, os principais diagnósticos são sífilis ocular, toxoplasmose, citomegalovirose, sarcoidose e tuberculide ocular<sup>5,8,11,18</sup>.

Os principais diagnósticos diferenciais da TB pericárdica são: pericardites agudas e crónicas secundárias a vírus, infecções bacterianas, traumatismos, radiações, histoplasmose e neoplasias<sup>8,27</sup>.

A tuberculose mamária faz diagnóstico diferencial com abscesso piogénico, neoplasia de mama, ectasia de ducto e sarcoidose<sup>29</sup>.

O diagnóstico diferencial de TB cutânea pode ser feito com outras micobacterioses, micoses, como esporotricose e tuberculides cutâneas, entre outras<sup>8</sup>.

A tuberculose de laringe tem o seu diagnóstico diferencial realizado com paracoccidiodomicose e carcinoma brônquico. A TB endobrônquica deve ser excluída de outras causas de atelectasias, como pneumonia, presença de corpo estranho e neoplasia obstructiva<sup>8</sup>.

A TB gastrointestinal possui como diagnóstico diferencial distúrbios nutricionais, parasitoses, micoses sistémicas, hepatopatias, in-

cluindo cancro hepático, doença inflamatória intestinal e neoplasias de intestino delgado e implante peritoneal. De todas as enfermidades que se assemelham a TB gastrointestinal, as doenças inflamatórias granulomatosas, como a doença de Crohn ou ileíte regional, são as que mais sobressaem<sup>31</sup>.

O diagnóstico diferencial da TB de suprarrenais é feito exclusivamente com doença granulomatosa e neoplasias<sup>8</sup>.

## Tratamento

### Tratamento das tuberculides

Para se tratar tuberculides, são consideradas três regras básicas:

- Tuberculostáticos e ou isoniazida para combater e esterelizar os possíveis focos bacilares que possam existir;
- Diante da alergia tuberculínica, emprega-se dessensibilização como uma das principais terapias, minimizando os sintomas<sup>2,3,15</sup>;
- Corticoterapia tópica usada para eventual processo inflamatório associado<sup>2,3,15</sup>.

Os tuberculostáticos são indicados, principalmente, na tuberculide ocular e dermato-

lógica. As doses e intervalos empregados respeitam os mesmos critérios da tuberculose. São sempre usados antes da dessensibilização. A monoterapia com isoniazida é apenas empregada quando houver necessidade de quimioprofilaxia nos contactantes<sup>2,3</sup>.

Os corticóides tópicos sob formas de colírio, cremes ou pomadas para apresentações oculares e dermatológicas podem também ser utilizados<sup>2,9</sup>.

A dessensibilização tuberculínica actua abolindo a reacção de hiperergia e consequentemente melhora o quadro clínico associado. Indicada com segurança para todas as formas de apresentação das tuberculides (Quadro I), sendo que na artropatia de Poncet era rotina do Serviço de Pneumologia da Policlínica do Rio de Janeiro utilizá-la somente como monoterapia, contrastando com a opinião dos artigos sobre Poncet, onde o principal tratamento descrito preconiza tuberculostáticos<sup>2,3,4,15,37,38,39</sup>.

As vacinas para dessensibilização tuberculínica são preparadas usando tuberculina bruta diluída (Quadro II).

A dessensibilização é feita sob forma de ataque e de manutenção, com ajuste individual das doses, partindo do título inicial da solução à qual houve resposta. Há desde dimi-

**Quadro I** – Indicações para emprego da dessensibilização tuberculínica na prática clínica

Estados clínicos associados a hiperergia tuberculínica
Tuberculides oculares: uveíte anterior, irite ou iridociclite, ceratoconjuntivite flictenular, corioretinite
Acometimento reumatológico: osteoartropatia de Poncet
Formas dermatológicas: tuberculides papulonecróticas, líquen escrofuloso, eritema indurado de Bazin, eritema nodoso



**Quadro II** – Preparo de vacinas de dessensibilização

Solução (PPD bruto ou diluído + diluente)
Diluente corresponde a água destilada
Solução 1:10 (TBK1) = 0,5ml PPD-RT 23-2UT (tuberculina bruta) + 4,5ml de diluente (água destilada)
Solução 1:100 (TBK2) = 0,5 ml sol.1:10 + 4,5 ml de diluente (água destilada)
Solução 1:1000 (TBK3) = 0,5 ml sol.1:100 + 4,5 ml de diluente (água destilada)
Solução 1:10 000 (TBK4) = 0,5 ml sol 1:1000 + 4,5 ml de diluente (água destilada)
Solução 1:100 000 (TBK5) = 0,5 ml sol. 1:10 000 + 4,5 ml de diluente (água destilada)
Solução 1:1 000 000 (TBK6) = 0,5 ml sol. 1:100 000 + 4,5 ml de diluente (água destilada)
Solução 1:10 000 000 (TBK7) = 0,5 ml sol. 1:1 000 000 + 4,5 ml de diluente (água destilada)

nuição da intensidade dos sintomas até regressão completa e pode haver, inclusive, recidiva destes, em prazo variável, sendo nestes casos necessário reiniciar tratamento com dessensibilização<sup>15,37,38,39</sup>.

**Tratamento da tuberculose extrapulmonar**

O tratamento de tuberculose baseia-se em esquemas padronizados, pelo Ministério da Saúde. Há também três directrizes básicas que devem ser seguidas no tratamento da tuberculose<sup>11</sup>:

- Associação de pelo menos três drogas diferentes que actuam ao mesmo tempo sobre diferentes locais de lesão e fases do metabolismo do bacilo;
- Tempo prolongado do tratamento, com fase de ataque de dois meses e tratamento completo de no mínimo de seis meses,

atingindo o *Mycobacterium* durante o seu crescimento lento e intermitente;

- Regularidade na tomada da medicação, preferindo tomada diária, uma única vez, a fim de manter concentrações necessárias sobre a população bacilar<sup>11</sup>.

Os fármacos empregados são rifampicina (R), isoniazida (I), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomicina (S) injectável, por via intramuscular, etionamida (Et), e os esquemas descritos são:

- Esquema I, usados dois meses de RHZ, seguidos de quatro meses de RH, indicado para doentes que nunca tiveram tuberculose antes ou fizeram tratamento por menos de 30 dias<sup>8,11,34</sup>.
- Esquema IR, composto por dois meses de RHZE, seguido de quatro meses de RHE,

- sendo empregado diante de casos de abandono de tratamento ou recidiva da tuberculose, mesmo após obtenção de cura<sup>8,11,34</sup>.
- Esquema II, composto por dois meses de RHZ, seguido de sete meses de RH, tendo como indicação a meningite tuberculosa, associada ou não a outras formas de tuberculose<sup>8</sup>.
  - Esquema III, sendo usados 3 meses de SZEet, seguido de nove meses de EEt, indicado para tratamento de falência, tanto dos esquemas I como IR<sup>8,11,34</sup>.

A falência do tratamento pode ocorrer quando houver manutenção da positividade no exame de escarro, ainda no final do uso dos tuberculostáticos. Não serão discutidos tratamento em situações especiais, TB multidroga resistente e efeitos colaterais das drogas<sup>8,11,34</sup>.

Os corticóides são recomendados no tratamento da tuberculose extrapulmonar nos casos de meningite, pericardite, tuberculose oftálmica e de suprarrenal<sup>8</sup>.

### Conclusão

O estudo das tuberculides não deve ser motivo de constrangimento para quem o pesquisa e muito menos ser desconsiderado pelos profissionais que vivenciam o combate à tuberculose. Cabe ressaltar que metaforicamente tuberculide não é tuberculose, mas uma face distinta do bacilo de Koch, que causa na maioria das vezes a doença com manifestações já bem conhecidas e provoca também uma reacção de hipersensibilidade tão prejudicial quanto a tuberculose.

### Bibliografia

1. Marini MA. Tuberculides: controvérsias sobre etiopatogenia, ubicación nosológica y dermatosis integrantes. *Dermatol Argent* 1996; 2(3):220-3.
2. Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 4.<sup>a</sup> Ed. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1997: 329-37.
3. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 487-90.
4. Seda H. Reumatologia. 2.<sup>a</sup> Ed. Ed Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1982:682-6.
5. Veronese Rodrigues ML, Morterá Dantas A. Oftalmologia Clínica. Ed Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2001: 555-9.
6. Sincok DE, Mukherjee D, Gendi NST. Poncet' disease – a novel cause of non compliance with anti-tuberculous drugs. *Respiratory Medicine* 2004; 98: 795-7.
6. BarnetteD. Papulonecrotics tuberculids. *E-Medicine*, San Diego, November 16, 2001:1-8.
7. Schluger NW, Row WN. The Host Immune Response to Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3):679-91.
8. Kritiski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: Do Ambulatório à Enfermaria. 3.<sup>a</sup> Ed. Editora Atheneu, São Paulo, 2005: 79-81.
9. Tischler M, Schonfeld Y. Tuberculose et auto-immunité: Où en sommes-nous? *Annales de L'Institut Pasteur* 1996; 7(2):133-6.
10. Granel B, Swiader L, Serratrice J, Disdier P, Weiller PJ. Les heat shock proteins ou les < protéines de stress > *Rev Med Interne* 2000; 21:421-7.
11. Controle da Tuberculose-Uma proposta de integração ensino-serviço. Centro de Referência Professor Hélio Fraga-Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Rio de Janeiro, FUNASA/CRPHF/SBPT. 2002.
12. Campos H. Da infecção pelo M. tuberculosis a doença tuberculosa. *Bol Pneum Sanit* 1998; 6(2): 7-34.
13. Campos H. Bacilo de Koch versus defesas imunes. *Bol Pneum Sanit* 2004; 12(2):121-8.
14. Ruffino Neto A. A carga da tuberculose: reflexões sobre o tema. *J Bras Pneumol* 2004; 30: 307-9.
15. Barroso Pereira JC. Tuberculides. *Rev Port Pneumol* 2004; X(1):97-105.
16. Silva LCC. Condutas em Pneumologia. Tuberculose. Ed Revinter, Rio de Janeiro, 2001; 1:430.

17. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 482-6.
18. Oréfice F. Uveíte Clínica e Cirúrgica. Tuberculose. Ed Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2000; 1:415-41.
19. Barroso Pereira JC, Barros Filho JDA. Tuberculide Oftalmológica tratada com dessensibilização tuberculínica. JBM 2004; 87(5/6):50-3.
20. Barroso Pereira JC. Artropatia de Poncet. Série de casos. Pulmão RJ 2005; 14(4):321-4.
21. Hadida E, Castelani PY. Erosive lichen of the lower lip. Tuberculin therapy. Ann Dermatology Syphilgr (Paris)1972; 7993:287.
22. Minelli L, *et cols*. Eritema Nodoso. JBM 2001; 81(6):28-30.
23. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ 2006; 15(1):29-35.
24. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. Paediatric Respiratory Reviews 2001; 2:113-9.
25. Campos HS. Diagnóstico de tuberculose. Pulmão RJ 2006; 15(2):92-9.
26. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 417-31.
27. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 357-67.
28. Neves DD. Tuberculose de Mama: Relato de Dois Casos Tratados Simultaneamente. Pulmão RJ 1998; 7(3): 238-40.
29. Kalaç N, Özkhan B, Bayiz H, Dursun AB, Demiräg F. Breast tuberculosis. Case report. The Breast 2002; 11: 346-9.
30. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 387-403.
31. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Ed Medsi, Rio de Janeiro, 1993: 405-16.
32. Vidal J, Girard M, Michel FB, Décor Y, *et cols*. Tuberculin hypersensitivity. Sem Hop 1972; 8;48(50): 3299-303.
33. Brito MC, Sapage JM, Raymundo E, Lopes P, Baptista A, Ribeiro I. In Rastreo de Tuberculose. Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente no Adulto Imunocompetente. Tratamento da Tuberculose latente. Revisão das Normas 2006: 5-14.
34. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-S247.
35. Monroy Ramos E, Veja Memije ME, Arenas Guzmán R. Eritema indurado de Bazin com lesiones parecidas a tuberculide nódulo-necrótica, PCR positivo para Mycobacterium tuberculosis. Dermatol Rev Mex 1997; 41(6): 236-8.
36. Jasvier RM, Nalud P, Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. N. Engl J Med 2002; 347(23): 1860-6.
37. Barroso Pereira JC. Quando devemos utilizar a dessensibilização tuberculínica-Como eu faço. Pulmão RJ 2005;14 (3):237-41.
38. Mariani B. Present Applications of tuberculin desensitizing therapy. Folia Allergol (Roma) 1969; 16(4): 439-41.
39. Nataf P, Dry J. Therapy of drugs allergies: desensitization. Sem Hop 1976; 52(31-32):1703-4.