



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

TIAGO DANTAS CERQUEIRA

***ASPETOS DISTINTOS DA TB EM
IMUNOCOMPETENTES E EM
IMUNODEPRIMIDOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE INFECIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR VÍTOR DUQUE**

MARÇO DE 2014

Aspetos distintos da TB em imunocompetentes e em imunodeprimidos

Tiago Dantas Cerqueira¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Mota Pinto 3000-075 Coimbra

Correspondência para Tiago Dantas Cerqueira, tg_cerqueira@hotmail.com

Resumo

A tuberculose é uma doença infecciosa comum, à qual se associa uma mortalidade considerável. Apesar disto, a maioria dos indivíduos infetados pelo *M. tuberculosis* não desenvolvem doença. A progressão para infeção ativa é dependente de vários fatores, mas a capacidade imune do indivíduo infetado é de especial destaque. No sentido de procurar as diferenças da tuberculose na população imunocompetente e na imunodeprimida foi revista a bibliografia disponibilizada na base de dados PubMed. Existe distinções no efeito de diferentes patologias imunossupressoras na tuberculose. De modo geral, a incidência encontra-se elevada, os sintomas tornam-se menos específicos ou mesmo mascarados, o diagnóstico menos sensível e a mortalidade aumenta. O conhecimento e prevenção destas patologias tornam-se então importantes para encarar o presente objetivo: combater a epidemia que é a Tuberculose.

Abstract

Tuberculosis is a common infectious disease, associated with a considerable mortality rate. Despite this, most of those infected by *M. tuberculosis* do not develop disease. The progression to active infection is dependent on a multitude of factors, but the immune capacity of the host is of special concern. In a search to understand the differences in Tuberculosis between the immunocompetent and the immunocompromised populations the bibliography in the PubMed database was reviewed. There are distinctions in the effect on tuberculosis of different immunosuppressive diseases. In a broad sense, incidence becomes higher, symptoms become less specific or even masked, the diagnosis is less sensitive and mortality rises. Because of this, knowing about and preventing these diseases is an important step in the current objective: fighting the epidemic that is Tuberculosis.

Palavras-chave: Mycobacterium tuberculosis, Tuberculose, Paciente imunocomprometido, Infecções oportunistas da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, Complicação da Diabetes Mellitus, Complicação da Terapia Antagonista do Fator de Necrose Tumoral Alfa, Complicação da Insuficiência Renal Crónica, Complicação do abuso crónico do álcool, Complicação do abuso crónico do tabaco.

Índice

Introdução	5
<i>Acerca do autor</i>	6
Lista de Acrónimos	6
Materiais e métodos	7
<i>M. Tuberculosis</i>	8
Epidemiologia	10
Infeção	12
Resposta Imune e Granuloma	14
Efeito de doenças crónicas e substâncias imunodepressoras sobre a TB	18
<i>HIV</i>	18
<i>Diabetes Mellitus</i>	19
<i>Terapia Antagonista do TNF-α</i>	20
<i>Insuficiência Renal</i>	21
<i>Tabagismo</i>	22
<i>Alcoolismo</i>	22
Clínica	23
<i>Infeção ativa em Imunocompetentes</i>	23
<i>Infeção latente em Imunocompetentes</i>	25
<i>TB Ativa em doentes HIV +</i>	25
<i>Infeção latente em doentes HIV +</i>	26
<i>TB em doentes com DM</i>	26
<i>TB em doentes tratados com Antagonistas do TNF-α</i>	27
<i>TB em doentes com IR</i>	27
<i>TB em doentes com antecedentes tabágicos</i>	27
<i>TB em doentes com Alcoolismo</i>	28

Diagnóstico	29
<i>Infeção ativa em Imunocompetentes</i>	29
--- <i>Microscopia direta</i>	29
--- <i>Cultura</i>	30
--- <i>Teste de amplificação de ácidos nucleicos</i>	31
--- <i>Exames de imagem</i>	31
<i>Infeção latente em Imunocompetentes</i>	33
<i>Infeção ativa em HIV+</i> :	35
<i>Infeção latente em HIV+</i> :	36
<i>TB em Diabéticos</i> :	37
<i>TB em doentes tratados com Antagonistas do TNF-α</i>	37
<i>TB em doentes com IR</i>	38
Tratamento	39
<i>Infeção ativa em Imunocompetentes</i>	39
<i>Infeção latente em Imunocompetentes</i>	41
<i>TB em Indivíduos HIV+</i>	42
<i>Síndrome inflamatória de reconstituição imune</i>	44
<i>TB em doentes com DM</i>	46
<i>TB em doentes com IR</i>	47
<i>TB em doentes com disfunção hepática</i>	48
Prevenção	49
Discussão e Conclusão	52
Referências	59

Introdução

A TB é uma doença infecciosa potencialmente letal, cujo principal agente etiológico é o *Mtb*.¹ Apesar da sua frequência,² menos de 10% dos indivíduos infetados vão desenvolver tuberculose ativa ao longo da sua vida.³ Na maioria dos casos, o organismo é capaz de eliminar ou isolar a infeção, desenvolvendo-se tuberculose latente.^{3,4} Mas esta forma pode progredir para ativa, num processo dependente de uma série de fatores, mas de onde a capacidade imune do infetado tem um papel preponderante.^{1,5} Além da maior incidência, a imunodepressão associa-se a uma clínica atípica⁶ e dificulta a deteção da infeção pelos meios complementares de diagnóstico.⁴ Este atraso do diagnóstico, as possíveis interações entre a medicação contra a tuberculose e as patologias de base e a possibilidade de desenvolver o síndrome inflamatório de reconstituição imune complicam o tratamento.^{6,7} São dados que sublinham a importância de reconhecer a tuberculose em indivíduos imunodeprimidos e de a diagnosticar e tratar em tempo útil.

O presente artigo consiste numa revisão da bibliografia sobre a infeção tuberculosa na população imunocompetente e imunodeprimida, sublinhando assim as diferenças entre as duas. Inicialmente será abordado o principal agente etiológico, o *Mtb*, e a epidemiologia da tuberculose no mundo e em Portugal. Continua-se com a progressão usual da infeção e a resposta imune do organismo imunocompetente. De seguida procura-se ver qual o efeito de doenças crónicas e de outras substâncias com características imunodepressivas. Este contraste é depois também avançado na clínica, diagnóstico e tratamento da tuberculose.

Acerca do autor: Este artigo é o Trabalho Final do 6º Ano do curso de Medicina de Tiago Dantas Cerqueira, com vista a atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC). Nasci no dia 6 de Outubro de 1990 em Angra do Heroísmo (Ilha Terceira, Açores) e sou aluno do 6º ano do MIM da FMUC. A escolha do tema deveu-se a dois pontos: o meu crescente interesse na especialidade de Infeciologia e o meu gosto particular por esta infeção.

Lista de Acrónimos

- TB → Tuberculose
Mtb → *M. tuberculosis*
HIV → Vírus da imunodeficiência humana
IR → Insuficiência renal

Materiais e métodos

Os artigos revistos foram selecionados após pesquisa na base de dados Pubmed e do apoio da biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram selecionadas as publicações consideradas mais relevantes para o tema, com uma preferência franca para artigos de revisão. A pesquisa foi feita por diversas vezes, entre o Setembro de 2013 e Fevereiro de 2014. Apenas artigos escritos em Inglês e Português e aqueles aos quais se obteve acesso ao artigo na sua íntegra foram considerados. Foi dado prioridade a artigos publicados nos últimos 5 anos, mas, em casos específicos, o limite foi abrangido para 10 anos.

Foram procuradas diferentes combinações dos termos “tuberculosis”, “TB”, “mycobacterium tuberculosis”, “m tuberculosis”, “origin”, “evolution”, “epidemiology”, “Europe”, “immunocompromised”, “compromised”, “granuloma”, “biology”, “infection”, “latent”, “immune”, “pathogenesis”, “smoking”, “tobacco”, “diabetes”, “diabetes mellitus”, “DM”, “human immunodeficiency virus”, “HIV”, “AIDS”, “alcohol”, “TNF”, “TNF- α ”, “renal failure”, “hepatic failure”, “clinical”, “symptoms”, “diagnostic”, “diagnosis”, “treatment” e “resistance”.

Além disso, e uma vez que muitos artigos faziam referência à publicação, foi utilizado diretamente o relatório da Organização Mundial de Saúde de 2013 (*Global Tuberculosis Report 2013*) e, de modo a obter dados recentes relativos a Portugal, foi utilizado o *Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho (dados provisórios)* do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose de 2013.

M. Tuberculosis

O *Mtb* é o principal agente etiológico da tuberculose e uma das poucas espécies do género *Mycobacterium* que é patogénico no ser humano.¹ Pertence ao que foi designado de *M. tuberculosis* complex, um grupo onde foram incluídos os diferentes agentes etiológicos da TB.⁸ Além do *Mtb*, também o *M. bovis* e o *M. africanum* pertencem a este grupo, apesar de estes apresentarem menor patogenicidade ou preferência por outros mamíferos. A lepra é causada por outra espécie do mesmo género, o *M. leprae*.¹

É uma bactéria Gram positiva fraca, intracelular facultativa, aeróbia ou anaeróbia facultativa e, mesmo perante condições ótimas de temperatura e disponibilidade de oxigénio e nutrientes, tem um tempo de geração lento, 18 a 24 horas, demorando 3 a 4 semanas para formar colónias em meios com base de agar. Estas vão ter uma tonalidade branca ou amarelada clara.^{3,9}

Tem forma de bastonete, largura entre 0,3 e 0,6 µm, 1 a 4 µm de comprimento e não possui cápsula ou flagelos.¹ Apesar de incapaz de formar esporos, o *Mtb* é capaz de entrar num estado de dormência em resposta à alteração do ambiente induzida pelo sistema imune.^{3,9}

Possui um involucro complexo e funcionalmente semelhante ao de bactérias Gram negativas, apesar da sua classificação como Gram positivo.⁹ Além de uma membrana plasmática e parede celular, a organização lipídica da parede celular, em conjunto com a observação de proteínas porosas e a análise da sua estrutura, parecem apontar para um modelo com uma membrana celular externa.¹⁰ Parece haver já indicação de se tratar de uma bicamada lipídica assimétrica, mas a sua composição ainda é motivo de estudo e discussão.^{9,10}

As micobactérias produzem componentes incomuns para os seus invólucros, caso dos característicos ácidos micólicos, ácidos gordos de cadeias longas, e os peptidoglicanos com ácido N-glicolil murâmico. A sua parede é capaz de reter fucsina mesmo na presença de um

álcool ácido, dando às bactérias que a possuem a designação de ácido-álcool resistente.¹ Esta característica está na base da coloração de Ziehl-Neelsen, onde o bacilo ganha uma cor avermelhada.³

Apesar da antiga assunção de que o bacilo humano teria derivado da sua linhagem bovina (*M. bovis*) aquando o começo da pecuária,¹ estudos filogenómicos apontam para que o *Mtb* seja uma linhagem ancestral ao *M. bovis*.⁸ Estes estudos baseiam-se na evolução reductiva que as estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* estão sujeitas: quando ocorre uma deleção numa região não repetitiva do genoma, esta não pode ser substituída, tornando-se num biomarcador para essa célula e para os seus descendentes.⁸ O genoma do *M. bovis* tem 98,5% da dimensão do *Mtb*, o que corresponde a 11 deleções em relação ao segundo. Os estudos levam a crer que, após a domesticação, os seres humanos terão transmitido a doença a animais domesticados e selvagens, tendo o *M. bovis* emergido como resultado.^{8,9} O *Mtb*, por sua vez teria tido origem a partir de uma espécie postulada, provavelmente uma micobactéria ambiental, a que se intitulou '*Mycobacterium prototuberculosis*'. A bactéria responsável pela TB terá coevoluído com a espécie humana desde os primeiros homínídeos, entre 2,6 a 2,8 milhões de anos atrás.⁸

Epidemiologia

A TB, ou praga cinzenta, foi, historicamente, uma das grandes causas de mortalidade por um agente infeccioso.¹ Um paradigma que se mantém: a TB é ainda um problema de saúde global, identificado pela organização mundial de saúde (OMS) como a segunda grande causa de morte por agente infeccioso, apenas atrás do HIV.²

Não que nunca tivesse parecido uma doença ultrapassada. A descoberta de fármacos eficazes e a melhoria socioeconómica fez da TB uma doença esquecida em países desenvolvidos durante os anos 80 do século XX. A co-infeção com o HIV foi só um dos fatores que fez o tema regressar no início dos anos 90: em 1990 a OMS sublinhou o problema da mortalidade mundial pela TB, apesar da existência de terapias eficazes. Em resposta, foi proposto o DOTS, tratamento de curta duração diretamente observado.¹¹

As estimativas mundiais para 2012 mostram 8,6 milhões de novos casos de TB aos quais podemos juntar 1,3 milhões de mortes. Destas mortes, 170 000 deveram-se a TB multirresistente, isto apesar de apenas 450 000 incidentes de MDR-TB terem sido registados.²

Nesse ano, 58% dos casos de TB mundiais encontraram-se condensados na região do Sudoeste Asiático e na região do Pacífico Ocidental. A região africana é responsável por um quarto dos casos e a maior prevalência e mortalidade do mundo. Os países com mais casos descritos são a Índia (26%) e a China (12%).²

A infeção HIV é o fator de risco mais importante conhecido para a TB, dificultando o diagnóstico e aumentando a mortalidade,¹² mas não é o único. As doenças não transmissíveis, como DM, doença cardiovascular, IR, tem uma influência provada na incidência da TB, e têm tido o seu próprio aumento na incidência, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.^{11,13}

Em Portugal, o Programa Nacional de Luta Contra a TB revela uma incidência de 21,6 por 100 000 habitantes para o ano de 2012. Este valor demonstra uma melhoria de 6,1%, já que em 2011 a incidência foi de 23 por 100 000 habitantes. Mas isto ainda coloca Portugal como o único país da Europa Ocidental com a classificação de *país de incidência média*.¹⁴

Porto, Lisboa, Viana do Castelo e Setúbal são, por ordem decrescente, os distritos com maior incidência nacional, classificada como uma incidência intermédia de TB, já que se encontram entre os 20 e os 50 casos por 100 000 habitantes. Coimbra, no mesmo ano, registou uma incidência de 11,86 por 100 000 habitantes, bastante abaixo da incidência média nacional.¹⁴

O teste de pesquisa de HIV, em 2011, foi efetuado em 81,44% dos doentes com TB e, apesar de no momento da consulta os dados definitivos de 2012 ainda não estarem recolhidos, existe uma tendência para a sua redução. Dos casos descritos para 2012, apenas 56% têm uma serologia HIV conhecida. Desses, 19,8% têm teste positivo para infeção por HIV.¹⁴

Os dados do Programa Nacional de Luta Contra a TB mostram uma redução na proporção de utilizadores de drogas entre os doentes com TB, uma tendência que se mantém nos últimos anos.¹⁴

São valores alarmantes. Mas são valores que podem ser alterados por um correto diagnóstico, tratamento e prevenção.¹² Em 2012, a OMS anunciou uma queda de 2% da incidência mundial de TB.²

Infeção

A fisiopatologia da TB inicia-se pela inalação de gotículas contendo um pequeno número de bacilos, provenientes de indivíduos infetados.¹⁵ O *Mtb* é rapidamente fagocitados por macrófagos alveolares, células dendríticas ou monócitos.^{16,17}

Após fagocitose, a primeira arma utilizada pelo macrófago é a libertação rápida de radicais superóxidos, gerados pelo complexo NADPH.¹⁷ A sua intensidade é modulada por várias substâncias (caso do IFN- γ), mas o mesmo não acontece com a sua duração.¹⁸ Este jato de radicais superóxidos, com cerca de 15 minutos de duração, é altamente tóxico para muitos micro-organismos, mas o *Mtb* é capaz de evitá-lo. Esta proteção é concedida por superóxido dismutases e por propriedades intrínsecas dos lipídoglicanos da parede celular da micobactéria.^{17,18}

A acidificação do fagossoma é um evento importante na sua função de degradação. Um pH baixo permite a ativação e função ótima de hidrolases lisossomais, enzimas com a capacidade de degradar a maioria dos polímeros biológicos.¹⁷ Em condições normais, o fagossoma utiliza bombas de prótons para baixar o pH para valores inferiores a 5.0 em 10 a 12 minutos.^{3,18} Isto é algo que já não acontece em fagossomas que contenham *Mtb*, ficando o pH em cerca de 6,4, onde a atividade proteolítica é mínima.¹⁸ O *Mtb* inibe a fusão entre o fagossoma e o lisossoma, impedindo assim a maturação do fagossoma. Esta capacidade é o resultado da ação de lípidos do involucro micobacteriano (caso do Lipoarabinomannan ou LAM e do Trehalose dimicolato ou TDM) e de proteínas secretadas (PknG e SapM).¹⁷

Sobreviver ao ambiente intracelular não é apenas uma questão de evitar os mecanismos bactericidas dos fagossomas. É um ambiente limitado tanto em nutrientes como oxigénio, exercendo ainda um stress oxidativo e nitrosativo considerável. A queda do pH para 6,4, o

encontrado dentro de fagossomas com *Mtb*, leva a que ocorra na bactéria uma sobrerregulação de genes relevantes à resistência quer de stress oxidativo quer nitrosativo, protetores à hipóxia¹⁷ e do metabolismo lipídico,¹⁸ permitindo ao bacilo utilizar colesterol proveniente do hospedeiro como fonte de carbono.^{3,17} Ao mesmo tempo, são subregulados genes relacionados com o crescimento e com o nível de metabolismo bacteriano, entrando desta forma o bacilo num estado de latência.¹⁷ Este estado de latência tem outra vantagem para o bacilo: muitos dos fármacos utilizados no tratamento da TB atuam nos mecanismos de replicação do *Mtb*. Ora, se tanto o metabolismo como a replicação estão inibidos, o bacilo vai ser fenotipicamente resistente a fármacos que aí atuem, caso da Isoniazida.³

Mas estar no interior de um fagossoma não significa que o *Mtb* não faça sentir a sua presença no ambiente externo, já que o fagossoma não é nem inerte nem separado do restante aparelho de transporte de membrana. O bacilo intracelular liberta proteínas e lípidos em vesículas, antígenos que podem ser apresentados a células *T-helper* pelas APC (célula apresentadora de antígeno) e até transmitidos entre duas células.¹⁷ O *Mtb* provoca ainda uma desregulação do metabolismo lipídico ao estimular recetores TLR através dos lípidos da sua membrana. Os macrófagos são levados a esterificar e sequestrar colesterol em gotículas intracelulares¹⁸ que a bactéria vai depois utilizar como nutrição. A fonte primária deste colesterol é o LDL do soro.¹⁷ Este processo leva à transformação dos macrófagos em células espumosas, cuja morte virá a formar o centro caseoso do granuloma.¹⁸ A liquefação do granuloma é necessário para completar o ciclo de vida do *Mtb*, já que permitirá a libertação do bacilo para as vias respiratórias através de gotículas infetadas.¹⁷

Resposta Imune e Granuloma

Ao mesmo tempo que os padrões moleculares da superfície do *Mtb* levam à ativação da fagocitose, os macrófagos alveolares mantêm a resposta imune inata ao libertar várias citocinas e quimiocinas, induzindo uma resposta pró-inflamatória local. As citocinas IL-12, TNF- α e IL-1 β levam ao recrutamento de várias células, caso de monócitos, neutrófilos e células dendríticas, que acorrem ao local e ativam os macrófagos já presentes. Esta ativação leva a um aumento dos esforços para matar os bacilos intracelulares¹⁹ e aumenta a apresentação antigénica. Os neutrófilos são as primeiras células a acudir ao local de infeção, sendo seguidos pelas células Natural Killer (NK). As células NK são capazes de destruir tanto os bacilos diretamente como os monócitos infetados e de produzir IFN- γ em resposta ao sinal da IL-12.²⁰

Do lado da resposta imune adquirida, os antígenos provenientes do *Mtb* começam a ser apresentados por APCs através do MHC II (complexo de histocompatibilidade major), iniciando o papel dos linfócitos T helper. Estes vão assumir o papel de controlar a proliferação micobacteriana, iniciando a produção de IFN- γ e IL-2.^{15,19}

O TNF- α é uma citocina que medeia a resposta inflamatória inicial a um patógeno. Ao estimular IL-1 (pró-inflamatória; Recruta e ativa fagócitos) e IL-6 (ativa resposta de linfócitos T e B) torna-se num importante regulador da resposta inflamatória. Pode ser produzido por macrófagos, linfócitos, neutrófilos, mastócitos e células endoteliais.^{15,19}

O IFN- γ é uma citocina com um papel relevante na imunidade celular, atuando em sinergia com o TNF- α . Ativa macrófagos, promovendo a apresentação de antígenos e a síntese de NO e espécies reativas de oxigénio. Tem ainda um papel na regulação de quimiocinas, na proliferação celular, na adesão celular e na apoptose. Pode ser produzido por células T, células

NK e por macrófagos.^{15,19,20} Existe algumas provas de que o *Mtb* consegue evitar com que o macrófago que infeta responda adequadamente ao IFN- γ .²⁰

O TNF- α e o IFN- γ são as citocinas com o papel mais importante na promoção do granuloma, enquanto o seu principal regulador negativo é a IL-10, produzida por células T reguladoras, células B-1 e macrófagos que tenham sido ativados por citocinas de células T helper 2.¹⁵

A IL-2 atua em células T, levando à sua proliferação.^{15,19}

Acrescentando ao quadro, algumas quimiocinas, moléculas com a função de recrutar diferentes populações de leucócitos, são também produzidas durante a infeção micobacteriana.²⁰ É o caso, por exemplo, da CXCL8 (que recruta neutrófilos), da CCL2 e da CCL3 (recrutadores de, entre outras linhagens, macrófagos).¹⁵

O recrutamento e proliferação em resposta à infeção pelo *Mtb* culmina na formação de um granuloma, estrutura característica da TB. Aqui macrófagos, células epitelioides, e células gigantes de Langhans vão organizar-se numa estrutura esférica que vai ser cercada por linfócitos T.¹⁵

O granuloma tem por objetivo conter a infeção, acabando por ser isolado do restante tecido normal por uma parede fibrótica, e eliminar a infeção, ao criar um ambiente hostil no seu interior, com escasso acesso a nutrientes e uma tensão de oxigénio baixa.³ Este ambiente, no entanto, é incapaz de erradicar a infeção, promovendo apenas a passagem do *Mtb* ao estadio de latência, transformando a TB ativa numa TB latente.^{3,17,18} É um estado dinâmico, sendo possível aos bacilos, caso as condições se alterem, regressar à sua forma metabolicamente activa.⁹

O genoma do *Mtb* possui, pelo menos, 5 genes que codificam fatores promotores desta ressuscitação, implicando alguma redundância no mecanismo. Isto dito, muito do funcionamento molecular que controla a ressuscitação é ainda desconhecido.³

Uma sobrerregulação insuficiente das moléculas de adesão por parte dos linfócitos circulantes parece ser suficiente para destabilizar a estrutura do granuloma, perturbando o ambiente que se formou no seu interior e permitindo uma passagem ao estágio activo.⁵

No mesmo indivíduo infetado vão coexistir *Mtb* em diferentes estádios. Isto significa que uma infeção latente ou ativa é caracterizada por rácios distintos das populações ativos/latentes e não tanto pelos diversos períodos do ciclo de vida do bacilo.³

O granuloma vai também mudando com o progredir da infeção: começa como um granuloma sólido, evoluindo na TB ativa inicial para granuloma necrótico que pode ainda progredir, na TB grave ou tardia, para granuloma caseoso.^{3,15,17} Os granulomas caseosos têm algumas particularidades: a ocorrência de apoptose e necrose das células espumosas leva ao acumular de uma formação caseosa no seu centro,¹⁷ rodeada por macrófagos epitelioides, que por sua vez têm um perímetro composto por linfócitos T e B.¹⁵ Apesar desta progressão, granulomas de diferentes estádios também coexistem no mesmo indivíduo.³

Alguns autores colocam este modelo em causa, sugerindo que mesmo numa TB latente existem ainda alguns bacilos que se encontram em tecidos e órgãos distintos, não associados à infeção primária e sem qualquer sinal de formação de granuloma. Estes bacilos encontrar-se-iam em estado replicativo ativo, principalmente no interior de adipócitos, e atuariam como *batedores* (do inglês *scouts*) procurando uma fraqueza no sistema imune e sendo destruídos caso esta não exista. No entanto, se sobreviverem, estes bacilos enviariam sinais de reativação à população em latência.^{9,3}

A TB latente é a forma mais comum de TB e doentes que dela sofrem são o principal reservatório do *Mtb*.⁵

Estima-se que o risco de reativação da TB latente em hospedeiros imunocompetentes seja de 10% ao longo da sua vida. Fatores de risco conhecidos para a reativação incluem infecção por HIV, terapia corticoide, terapia com anti TNF, desnutrição, antecedentes tabágicos, alcoolismo, doença neoplásica maligna, DM insulino dependente e IR.^{1,5}

Efeito de doenças crônicas e substâncias imunodepressoras sobre a TB

HIV

A sinergia que se encontra entre o HIV e a TB levou a que se considere a convergência destas duas epidemias numa sindemia.¹² Estima-se que, em 2008, entre 30,6 a 36,1 milhões de pessoas estavam infetados com HIV, dos quais pelo menos um terço estariam infetados também pelo *Mtb*.^{7,12} Outro dado a ter em conta é o risco de 8 a 10% por ano que estes doentes co-infetados têm de desenvolver TB *versus* o risco de 10% em toda a vida que se encontra em indivíduos HIV negativos; outras estimativas falam de um risco relativo duas vezes maior no primeiro ano após infeção por HIV, num momento em que a contagem CD4⁺ está ainda mantida. Risco que aumenta com o passar dos anos, seroconversão e redução das populações CD4⁺.^{1,12,21} É um valor que marca o HIV como o maior fator de risco conhecido para a TB ativa, tanto por reativação de infeção latente como por infeção primária.^{7,11,12}

A mortalidade da TB aumenta também significativamente, sendo estimada em cerca do dobro,¹² o que lhe dá a distinção de ser a principal causa de morte de indivíduos HIV positivos em países do *terceiro e segundo* mundo.²¹

O principal dano que a infeção pelo HIV faz à imunidade contra o *Mtb* é a depleção de células T CD4⁺ em tecidos linfáticos secundários, sangue periférico e mucosas. O vírus destrói a população CD4⁺ por apoptose das células infetadas e espectadoras (do inglês *bystander*), sendo que são as segundas que compõe a maioria das células destruídas. As células espectadoras são células cuja infeção foi abortada, mas que mesmo assim vão ativar apoptose após identificar transcritos parciais de DNA retroviral, numa tentativa de prevenir a sua replicação. Outros mecanismos de destruição foram descritos, caso de células T auto-reactivas, mas o seu efeito final na população CD4⁺ não se compara ao da apoptose.¹²

Seguindo-se à fase inicial da infeção, onde a principal população a ser dizimada é a de CD4⁺ Th 17 (células da lâmina própria intestinal), ocorre uma depleção de células CD4⁺ de memória, células responsáveis por manter sob controlo infeções crónicas e latentes, caso da TB ou citomegalovírus, por exemplo. Na infeção tardia, o número de células T *naive* está também reduzido.¹²

Na população CD4⁺ sobrevivente existe também uma diminuição na qualidade da sua função, com uma redução na secreção de IFN- γ e uma menor capacidade de reconhecer antígenos, indiretamente reduzindo a população de células T CD8⁺. Estas, em condições normais, atuam na infeção por *Mtb* ao reconhecer e induzir a lise de células infetadas pela micobactéria.¹²

Sinergia significa que a TB também potencia a infeção pelo HIV. A TB associa-se ao aumento da replicação do retrovírus pois ativa a transcrição do HIV e facilita a sua entrada. Este não parece ser um efeito específico do *Mtb*, mas sim um efeito da maior inflamação local.¹²

Apesar da forte relação entre as duas epidemias, não existe evidência de uma correlação entre a infeção por HIV e a TB multirresistente.²²

Diabetes Mellitus

A associação entre a DM e a TB não é uma ideia recente, mas com o aumento global da obesidade e do síndrome metabólico, é um tema com uma relevância crescente.^{1,11,23}

A DM tem um efeito deletério na ativação de fagócitos frente ao *Mtb*, com repercussões na quimiotaxia, fagocitose e apresentação de antígenos, danos que nem a toma de Insulina parece resolver. A DM também afeta as células T, tanto a sua proliferação como a produção de IFN- γ .²³ Esta deficiência na imunidade manifesta-se com um risco entre 2,44 a 8,33 vezes superior de desenvolver TB que doentes não diabéticos. É um intervalo amplo, que poderá ter a sua

origem no facto de a DM insulino dependente e o mau controlo glicémico serem fatores com risco acrescido.^{23,24}

Complicações tardias da DM, em especial a IR crónica, aumentam também a incidência de TB.¹³ Além da maior prevalência, está também descrita uma maior falência terapêutica e mortalidade em doentes que sofram de DM.^{13,23}

É interessante, no entanto, também notar a relação oposta: a TB piora o controlo glicémico. Isto não é de todo uma característica única da TB, já que o mesmo é visto em qualquer infeção, mas mostra uma certa relação simbiótica entre as duas epidemias.²³

Terapia Antagonista do TNF- α

Os antagonistas do fator de necrose tumoral foram um avanço importante no tratamento de doenças imunomediadas, caso da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase. São um grupo com alguma diversidade, tanto estrutural como farmacocinética, sendo um dos mais conhecidos, o Infliximab, um anticorpo monoclonal quimérico.¹⁹

Apesar do seu benefício, foram já demonstrados como fatores de risco para TB ativa, tanto por reativação como por infeção primária.^{19,25} Em doentes que sofram de artrite reumatoide, a TB ativa é quatro vezes mais comum naqueles que são medicados com um antagonista do TNF- α do que em doentes que apenas façam fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal.²⁵ Este aumento no risco não é uniforme entre todos os diferentes antagonistas: é mais marcado com o Infliximab e o Adalimumab (anticorpo monoclonal humano) em comparação com o Etanercept (proteína de fusão dimérica).¹⁹ Um facto que estará relacionado com o diferente mecanismo de ação, já que os anticorpos monoclonais inibem todos os passos da resposta do TNF- α ao ligar-se ao TNF- α solúvel e de membrana, enquanto as proteínas de fusão diméricas são recetores solúveis que apenas se ligam ao TNF- α circulante. A diferença do segundo mecanismo manifesta-se num granuloma melhor preservado.²⁵

Existe ainda um aumento da mortalidade da TB associada a terapia antagonista do TNF- α , estando descrita até aos 10%.²⁵

A secreção de TNF autocrina é um regulador importante da maturação dos fagossomas ao promover o IFN- γ . Daqui se retira que a inibição do TNF- α dificulta a acidificação dos fagossomas no interior dos macrófagos, impedindo a destruição do *Mtb* intracelular. Esta inibição não é encontrada em macrófagos expostos ao Etanercept.^{19,25}

O Infliximab está incriminado na destruição de células T, mas existe ainda alguma contradição nos estudos feitos. Esta destruição pode ser resultado de apoptose e atividade citotóxica dependente do complemento ou dependente de anticorpos. Além da destruição parece haver também uma alteração na ativação das células T,¹⁹ dificultando o seu papel na resposta imune adquirida e na formação e manutenção do granuloma.²⁵

O Etanercept provoca a apoptose de células dendríticas enquanto o Infliximab e o Adalimumab induzem a apoptose de monócitos CD33⁺.¹⁹

Insuficiência Renal

A doença renal em estádios avançados está associada a alterações imunes, marcados tanto por uma imunodeficiência como por uma inflamação sistémica. A imunodeficiência observada nesta população relaciona-se com o aumento da urémia que vai levar a uma redução da função dos macrófagos, uma redução da resposta imune inata, uma menor capacidade de apresentação de antígenos, uma redução das células T *naive* e de memória e uma redução na produção de anticorpos. Estes fatores culminam numa menor capacidade de criar e manter granulomas.²⁶

Esta imunodeficiência leva a um aumento da incidência de TB primária ou por reactivação,²⁷ culminando num risco 6 a 25 vezes maior de desenvolver TB em insuficientes renais crónicos a receber diálise. A mortalidade é muito variável, mas alta: estimada entre 17 e 75%.²⁸

Tabagismo

Antecedentes pessoais tabágicos já foram demonstrados como um fator de risco para o reativar de uma TB latente.^{1,11} Esta relação é dose-dependente das unidades-maço-ano fumadas.¹³

Os efeitos do tabaco parecem fazer-se sentir por uma combinação de danos estruturais ao tecido pulmonar (em especial a mucosa traqueobrônquica), aumento do stress oxidativo, alteração da função de macrófagos alveolares e inibição da imunidade adquirida por parte das células T.^{11,13} Uma possível causa consiste numa redução do TNF- α secretado por macrófagos após exposição a nicotina.²⁹ O resultado final está estimado num aumento em cerca de o dobro do risco e ao qual se associa uma maior mortalidade.¹¹

Parece existir também uma relação entre fumo passivo e um maior risco de TB, em especial na população pediátrica.¹³

Alcoolismo

Uma relação já há muito suspeita,³⁰ o consumo de álcool foi demonstrada como um fator de risco para TB em indivíduos que consumam, em média, 40g/dia. Neste grupo, o risco é 3 vezes maior. Em indivíduos com consumo etílico menor não foi encontrado aumento do risco.¹³

O álcool tem um efeito deletério direto na função dos macrófagos (reduzindo a resposta a citocinas e diminuindo a capacidade de expor antigénios) e linfócitos.^{13,30} Além disso, o seu uso crónico está associado a várias doenças com disfunção imune, caso da disfunção hepática e malnutrição.¹³ Todos estes fatores culminam num maior risco quer de infeção primária quer de reactivação.³⁰

Indivíduos com alcoolismo estão associados a uma menor aderência ao tratamento antituberculoso e a alterações da farmacocinética dos fármacos, caso da Isoniazida.¹³

Clínica

Aquando da infecção primária pelo *Mtb*, pode ocorrer um de três resultados: (1) o sistema imune do hospedeiro pode eliminar por completo a ameaça, (2) a replicação do bacilo não é evitada, desenvolvendo-se TB primária ativa ou (3) o sistema imune consegue isolar o local de infecção, criando um estado de TB latente.^{3,4}

Indivíduos com TB ativa são a maior fonte de infecção, enquanto aqueles com infecção latente são o principal reservatório do *Mtb*.⁵

Menos de 10% dos indivíduos infetados vão desenvolver TB ativa ao longo da sua vida, sendo pois a forma latente a mais comum da doença.^{3,5} Mas este é um valor muito dependente de fatores de risco, já que a forma latente pode progredir para ativa alguns anos a décadas depois da exposição inicial.⁵ Além do maior risco em situações de imunodeficiência, já anteriormente exposto, o risco também depende de determinantes genéticos tanto do bacilo como do próprio hospedeiro.^{3,31}

Infecção ativa em Imunocompetentes

A TB ativa é considerada primária quando os sintomas ocorrem pouco depois da inoculação e de reativação quando se deve a um ressuscitar de uma infecção previamente latente.³²

A forma mais comum de infecção ativa no imunocompetente é a TB pulmonar.⁴ Aqui os efeitos diretos do bacilo e os processos inflamatórios do próprio sistema imune levam a sintomas pouco específicos e insidiosos: fraqueza, febre baixa, perda de peso, suores noturnos, dor torácica, dispneia e tosse prolongada por mais de 2 a 3 semanas. Casos mais avançados, onde a cavitação atinge os vasos sanguíneos, pode também levar a hemoptises.^{1,32}

Apesar de estes serem os sintomas clássicos, não são obrigatórios. Na infeção primária, até dois terços dos indivíduos com TB pulmonar são assintomáticos.³² Assim, e perante uma suspeita clínica de TB, torna-se relevante conhecer o risco epidemiológico do indivíduo.⁴

Ao exame físico, por norma, não se encontra alterações.³²

A tosse num doente com TB ativa é o mecanismo de disseminação major da doença. Esta vai libertar partículas que podem ficar em suspensão durante horas.¹

Cerca de 15% dos doentes com TB ativa vão apresentar TB extra-pulmonar.^{1,32} Esta apresenta-se, por norma, não associada a TB pulmonar.¹² A TB extrapulmonar é mais comum nos nódulos linfáticos (40%) e na pleura, mas também se pode estender a muitos outros tecidos, caso do fígado, baço, sistema osteoarticular, coração, cérebro, sistema geniturinário, meninge, peritoneu e pele. Esta variedade de locais associa aos sintomas sistémicos comuns na doença uma clínica muito variável.^{1,7,32}

A linfadenite tuberculosa apresenta-se como uma linfadenopatia unilateral, de longa duração, não dolorosa e aderente aos planos profundos. Ocorre mais frequentemente na cadeia cervical. É comum não estar associado a sintomas constitucionais. O seu diagnóstico consiste em aspiração e/ou biopsia.³²

A TB pleural apresenta-se com tosse não produtiva, dor pleurítica e sintomas sistémicos. Pode ser observada por radiografia torácica (mostra uma efusão unilateral) associada a uma toracocentese diagnóstica (exsudato com predomínio linfocítico, glicose e pH baixos). O diagnóstico é obtido com a combinação de cultura e histologia de uma biopsia pleural.³²

TB miliar refere-se a uma infeção disseminada, que pode ser tanto por via hematológica como linfática. Associa-se a sintomas constitucionais, mas a restante sintomatologia possível é

muito variável. Numa infeção primária em que ocorra TB miliar não é incomum apresentar-se com choque séptico e síndrome da angústia respiratória do adulto.³²

Infeção latente em Imunocompetentes

Corresponde a uma infeção onde o sistema imune conseguiu forçar o *Mtb* a assumir o seu estado dormente.¹ O termo surgiu para descrever casos de indivíduos que não tinham sintomatologia, mas com resposta positiva ao teste cutâneo de Mantoux.^{1,5}

São indivíduos sem qualquer sinal ou sintoma derivado da TB.⁵ A TB latente não é infecciosa.¹

TB Ativa em doentes HIV +

A TB pode ocorrer em qualquer estadio da infeção HIV, mas é mais comum com o baixar da população CD4⁺.²¹ Em qualquer estadio a forma mais comum é a Pulmonar.¹²

As manifestações clínicas dependem, sobretudo, do nível de imunossupressão, que pode ser estimado pela contagem de células CD4⁺.^{7,21} Numa contagem celular com CD4⁺ > 350 – 400 células por mm³, a apresentação é muito similar à de indivíduos HIV negativos,²¹ sendo possível, mas não obrigatório, encontrar-se tosse produtiva, dispneia, dor torácica, febre, fraqueza, perda de peso, suores noturnos e até hemoptises derivadas da cavitação.^{6,7} A estes sintomas pode acrescentar-se diarreia com, em média, 6 semanas de evolução.¹²

Na infeção HIV mais avançada, os sintomas tornam-se ainda menos específicos⁶ ocorrendo um agravar dos sintomas sistémicos.¹² A presença de cavitações é dependente da contagem celular CD4⁺, tornando-se menos comum com a depleção destas populações. Isto reflete-se num menor risco de hemoptises.^{12,21}

Alguns dos doentes podem ser assintomáticos ou apresentar uma doença subclínica, iniciando os sintomas apenas após o início da terapia antirretroviral,⁶ apesar de terem a cultura de expetoração positiva.²¹

Ao exame objetivo, é possível encontrar-se adenopatias em indivíduos com infeção HIV algo avançada.⁷

Em doentes com contagens de CD4⁺ baixas, em especial se < 100 células por mm³, as TBs extrapulmonar e disseminada são mais comuns do que em indivíduos imunocompetentes, ocorrendo entre 50 a 70% dos casos.^{7,12,32} Indivíduos com infeção HIV com TB extrapulmonar têm uma maior probabilidade de TB pulmonar concomitante comparados com imunocompetentes.¹² Os locais mais comuns de infeção continuam a ser os nódulos linfáticos e a pleura, mas quase todos os órgãos podem ser atingidos. A sintomatologia é muito variada e dependente do local afetado.⁶

Infeção latente em doentes HIV +

A infeção pelo HIV dificulta a resposta imune ao *Mtb*, diminuindo a capacidade do corpo em provocar a latência do bacilo. Tal significa um aumento da possibilidade de doença ativa após exposição e uma mais rápida progressão da infeção latente.¹²

TB em doentes com DM

Apesar da maior prevalência, maior falência terapêutica e maior mortalidade,²³ a DM parece não alterar as manifestações clínicas da TB, sendo os sintomas semelhantes aos de não diabéticos.²⁴ De notar, no entanto, que os estudos revistos não fazem a distinção entre DM insulino dependente da não dependente ou no controlo da glicémia.

A ocorrência de TB extrapulmonar parece ser menor em pacientes diabéticos que em não diabéticos,²⁴ mas repete-se a advertência anterior em relação ao artigo citado.

TB em doentes tratados com Antagonistas do TNF- α

O tratamento com antagonistas do TNF- α foi já demonstrado como um fator de risco para o reativar da TB,¹⁹ ocorrendo 11 a 12 semanas após o início da toma de Infliximab. Esta reativação segue um padrão clínico semelhante ao de indivíduos infetados pelo HIV com contagens da população CD4⁺ baixas.³³

A TB extrapulmonar ocorre em cerca de 50% dos casos de TB em indivíduos em tratamento com Infliximab, enquanto a TB miliar ocorre entre 10 e 25%.^{19,33}

TB em doentes com IR

Na TB associada a doença renal, os sintomas são ainda mais inespecíficos, devendo o diagnóstico ser excluído em doentes que apresentem tosse crónica, febre sem foco, perda de peso inexplicado, suores noturnos, líquido de diálise peritoneal turvo ou linfadenopatias,²⁷ mas é possível sintomatologia de outros órgãos, osteoarticular, geniturinário, gastrointestinal ou peritonite.²⁸

Isto porque as formas extrapulmonares da TB são comuns, entre 30 a 50%, mas podendo ir até 60 a 80% em doentes a fazer diálise.^{27,28}

Sintomas causados por valores elevados da urémia são também um fator de confusão, já que se pode manifestar com fadiga, perda ponderal e mal-estar inespecífico, mascarando a sintomatologia da TB.²⁸

TB em doentes com antecedentes tabágicos

Doentes com antecedentes tabágicos têm uma maior probabilidade de manifestar sintomas respiratórios, caso da tosse e dispneia, e uma menor probabilidade de apenas apresentar doença extrapulmonar, sendo a prevalência de doença pulmonar ainda maior.³⁴

Estão associados também a uma maior probabilidade de terem lesões cavitárias, envolvimento dos campos pulmonares superiores e cultura da expectoração positiva.³⁴

Apesar de não parecer haver diferença no tempo de diagnóstico, a TB associada a antecedentes tabágicos tem uma progressão mais rápida da doença.^{13,34}

TB em doentes com Alcoolismo

Os sintomas derivados de um abuso etílico crónico podem mascarar a sintomatologia da TB. Além disso, o alcoolismo está associado a pior prognóstico e a uma maior probabilidade de a doença se manifestar nas suas formas extrapulmonares e disseminadas.^{13,30}

Diagnóstico

Infeção ativa em Imunocompetentes

A clínica pouco específica da TB exige a utilização de meios complementares de diagnóstico para confirmar o diagnóstico.⁴ Como tal, doentes com suspeita clínica e epidemiológica de TB ativa devem fazer uma radiografia do tórax, a recolha de 3 amostras de expectoração e uma prova de tuberculina.³²

A confirmação do diagnóstico de TB só pode ser feita perante a identificação do *Mtb* por microscopia direta ou por cultura.^{4,32}

A expectoração é necessária quer para a observação do bacilo quer para cultura, devendo ser realizadas 3 colheitas de expectoração em dias diferentes, preferencialmente de manhã.²¹ Em doentes incapazes de produzir expectoração espontaneamente deve ser dado a inalar um aerossol salino hipertónico estéril, entre 3 a 15%, de forma a induzir a expectoração num quarto isolado com pressão negativa. Caso esta técnica não seja também eficiente, broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser utilizado.³²

Infeção ativa em Imunocompetentes: Microscopia direta

A deteção por microscopia de espécies ácido álcool resistentes é o método mais rápido de para identificar TB. A observação direta com coloração de Ziehl-Neelsen é o mais conhecido e usado, já que, além de rápido, é barato, e tem uma alta especificidade.^{7,35}

Para a observação direta ser positiva, deve ser encontrado cerca de 10^5 micobactérias por mililitro.⁷

Apesar das vantagens, não é o exame perfeito. A sua sensibilidade é baixa, entre 50 a 60%, atingindo valores ainda menores quando a infeção ocorre em crianças ou na TB

extrapulmonar.³⁵ Além disso, a microscopia é incapaz de diferenciar micobactérias não causadoras de TB.³²

A descontaminação química com a utilização de lixívia, um químico barato e de fácil acesso, é um método utilizado na tentativa de melhorar a sensibilidade da microscopia. A sua real utilidade ainda é tema de discussão, sendo-lhe atribuído um acréscimo de 6 a 9% na sensibilidade da microscopia direta.^{35,36}

Foram já criados métodos alternativos à coloração de Ziehl-Neelsen, baseando-se na utilização de fluorocromos, como o caso da auramina O.³² Este método tem um acréscimo de cerca de 10% na sensibilidade, sem alterar a especificidade significativamente. No entanto trata-se de um método com custos acrescidos além de maiores exigências materiais.³⁵

A microscopia baseada em díodos emissores de luz é o terceiro método, e o mais recente dos três. Tem resultados semelhantes aos da microscopia de fluorescência, mas está associado a um menor custo e exigências técnicas. A organização mundial de saúde recomenda o seu uso em locais de recursos mais limitados.³⁵

A microscopia direta é um exame útil na monitorização do tratamento e o risco de contágio.³²

Infeção ativa em Imunocompetentes: Cultura

A cultura da amostra continua a ser o *gold standard* na confirmação diagnóstica da TB. Os meios podem ser de base de agar, base de ovo ou líquido, existindo pequenas diferenças entre eles. O meio com base de ovo tem melhor crescimento que o agar, mas este tem um crescimento mais rápido que o primeiro.³² Em agar, demora entre 3 a 4 semanas para ocorrer formação de colónias,³ esperando-se até 8 semanas pelo resultado.^{3,32} O meio líquido é o mais rápido, podendo haver crescimento que permita a deteção entre 1 e 3 semanas, mas é um meio propenso a contaminações.³²

Infeção ativa em Imunocompetentes: Teste de amplificação de ácidos nucleicos

Combinado com a microscopia direta, as amostras de expetoração podem também ser utilizadas para um teste de amplificação de ácidos nucleicos, aumentando a especificidade do diagnóstico.⁷ É um exame que se baseia na amplificação por reação em cadeia da polimerase de regiões específicas do genoma do *Mtb*.^{35,37} É rápido, 1 a 2 dias, e permite distinguir o *Mtb* de outras micobactérias.³²

A sua interpretação deve ser feita em conjunto com os resultados da microscopia direta e com a clínica,³² já que possuem uma sensibilidade e valor preditivo negativo baixo em indivíduos com microscopia direta negativa.²¹

Exames específicos desta família têm a capacidade de detetar, rapidamente, a resistência a Isoniazida e Rifampicina, permitindo dirigir a terapêutica pouco depois da suspeita de diagnóstico.³⁵ São exames com boa especificidade e sensibilidade no imunocompetente (mas menor se microscopia direta negativa),^{7, 35} apesar de algumas exigências técnicas.⁴

Não é um bom teste para avaliar resposta ao tratamento, já que se mantém positivo mesmo após uma terapia eficaz.³²

Infeção ativa em Imunocompetentes: Exames de imagem

O exame radiológico do tórax está indicado em todos os indivíduos em estudo por TB ativa. No entanto, é um exame com baixa especificidade e sensibilidade e que não confirma o diagnóstico de TB.³²

Tradicionalmente, uma infeção ativa por reativação manifesta-se por opacidades heterogéneas mal delimitadas nos segmentos apical e posterior dos lobos pulmonares.^{12,38} Pode ainda ser observado opacidades reticulonodulares, cavitação, fibrose e aumento dos nódulos linfáticos mediastínicos.^{12,32,38}

Na imagem radiológica clássica da TB primária podem ser encontrados linfadenopatias mediastínicas ou hilares unilaterais (muitas vezes a única manifestação visível), consolidação do parênquima, atelectasias ou cavitação.^{38,39} Os nódulos correspondentes às adenopatias são inicialmente homogêneos, mas acabam por se transformar ou numa massa de tecido fibrótico ou numa calcificação. As opacidades do parênquima ocorrem principalmente homolateralmente às adenopatias, localizando-se na periferia do pulmão. As consolidações podem apresentar uma distribuição segmentar, lobar ou multifocal, encontrando-se com preferencialmente no pulmão direito. Atelectasias ocorrem entre 9 e 30 % dos casos, sendo mais comuns no lado direito. Em menos de 10% dos casos, opacidades correspondentes a tuberculomas podem aparecer, em especial nos lobos superiores, podendo ou cavar ou calcificar.³⁸

A tomografia computadorizada tem uma melhor sensibilidade diagnóstica ao permitir uma melhor visualização de adenopatias intratorácicas e das opacidades do parênquima.^{38,39}

Padrões pleuríticos ou traqueobrônquicos são também possíveis na doença primária.³⁸

Na prática clínica, os padrões clássicos da doença primária e de reinfeção sobrepõe-se, incapacitando a sua distinção.^{38,39} Os padrões parecem ter uma maior relação com a capacidade imune do indivíduo, tendo imunocompetentes um padrão de “reativação” e imunodeprimidos de “primária”.³⁹

A TB miliar manifesta-se, inicialmente, com uma radiografia torácica normal. Hiperinsuflação é o primeiro achado, ocorrendo 1 a 2 semanas após disseminação hematogénica. Pelo menos 6 semanas são necessárias para aparecer nódulos pequenos, entre 2 e 3mm, dispersos em todo o campo pulmonar, com predomínio nos lobos inferiores. Esta observação é mais fácil e precoce por tomografia computadorizada. É comum associadamente aparecer adenopatias.³⁸

Infeção latente em Imunocompetentes

A pesquisa de infeção latente deve ser considerada em indivíduos com um risco acrescido de TB, por motivos epidemiológicos, sociais ou médicos.^{39,40}

A infeção latente carece de sintomas⁵ e os métodos comumente utilizados na deteção de infeção ativa são incapazes de a diagnosticar.³⁵ A identificação destes casos baseia-se na medição da resposta imune adaptativa de indivíduos expostos ao *Mtb*. Neste sentido, são utilizados duas armas no seu diagnóstico: a prova cutânea da tuberculina e os *interferon-gamma release assays* (IGRA).⁵ No entanto, nenhum dos dois pode ser considerado *gold standard* e nenhum descarta a possibilidade de infeção activa.^{4,40}

Durante quase um século, até 2001, a prova cutânea da tuberculina foi o único exame capaz de fazer o diagnóstico de TB latente.⁵ A prova de Mantoux consiste na injeção intradérmica de 0,1 ml de derivado purificado de proteína da tuberculina RT-23.⁴¹ Esta contém uma mistura de antígenos partilhados por diferentes espécies de micobactérias.³² A substância levará a uma reação de hipersensibilidade mediado por células T, manifestada por um endurecimento no local.⁵ O diâmetro do endurecimento, não do eritema, é medido cerca de 72 horas depois, em mm. A interpretação do resultado varia entre regiões, sendo apresentado uma interpretação possível:

- Se apenas ocorrer eritema deve ser interpretado como 0 mm.
- É positivo, em não vacinados pelo BCG, quando o diâmetro do endurecimento ≥ 5 mm.
- É positivo, em indivíduos vacinados, quando diâmetro do endurecimento ≥ 15 mm.
- Considera-se também positivo reações ≥ 5 mm em indivíduos vacinados em certas situações clínicas: contacto frequente com doente com TB ativa, radiografias torácicas suspeitas de antiga lesão de origem tuberculosa não tratada, infeção HIV ou pneumoconiose.

- A presença de necrose ou vesículas no local de inoculação é considerado como um resultado positivo.⁴¹

A prova da tuberculina é barata e de simples execução, mas não está livre de desvantagens. Como é injetado um antígeno, casos onde a repetição do exame são necessários, o novo exame pode estar sujeito a um efeito de reforço, criando um novo fator de erro.⁴⁰ Além disso, a sua utilização exige uma segunda consulta e a interpretação do resultado é subjectiva.³⁵ Este segundo ponto em conjunto com as diferentes possíveis interpretações tornam a medição da sua sensibilidade difícil, estando estimada em cerca de 77%. A especificidade é alta na população não vacinada, mas em vacinados com BCG está estimada em 59%.⁵

Falsos positivos são, pois, comuns em indivíduos vacinados com BCG, mas ocorrem também caso exista uma infeção de etiologia micobacteriana não tuberculosa. No lado dos falsos negativos, estes podem ocorrer por imunossupressão, infeção de etiologia viral, bacteriana ou fúngica, vacinas com vírus vivos, IR crônica, alteração das proteínas plasmáticas, situações de stress, má técnica ou má interpretação.⁴¹

Os IGRA são testes *in vitro* de sangue ou células mononucleares, que se baseiam na quantificação da libertação de IFN- γ por células T estimuladas com proteínas específicas do *Mtb*. Estas proteínas não existem nas espécies BCG ou em micobactérias não tuberculosas, aumentando a especificidade. O resultado pode ser qualitativo ou quantitativo.³²

Possuem uma sensibilidade de 80% e excelente especificidade, requerendo apenas um contacto com o doente e podem ser repetidos sem que ocorra efeito de reforço. São, no entanto, dispendiosos e requerem material especializado.^{32,35,40} A elevada percentagem de resultados indeterminados em crianças com menos de 5 anos desaconselha o seu uso nesta população.³²

Os IGRA, mais que um substituto da prova da tuberculina, são um complemento, úteis em especial para casos de indivíduos vacinados com BCG cujo teste de tuberculina foi positivo.⁴¹

A radiografia torácica pode, em alguns casos de TB latente, mostrar cicatrizes de uma infecção anterior no parênquima pulmonar. No entanto, por norma, será normal.¹

Apenas faz sentido diagnosticar infecção tuberculosa latente se houver intuito curativo.^{4,40}

Infeção ativa em HIV+:

Além de aumentar o risco de TB ativa e a gravidade da doença, a infecção por HIV dificulta o seu diagnóstico ao reduzir a carga bacilar e aumentar o número de casos com clínica atípica.⁴

Algoritmos clínicos são uma forma de ultrapassar o tempo dos exames de diagnóstico, em especial da cultura, sendo usados, particularmente, em ambientes de baixos recursos.³⁷ Os algoritmos clínicos recomendados pela Organização Mundial de Saúde são dotados de alta sensibilidade, sacrificando especificidade, devendo ser usados em conjunto com radiografia torácica e cultura da expectoração.^{4,37}

O menor risco de cavitações em doentes com HIV reduz a carga bacilar¹² diminuindo a sensibilidade da observação direta microscópica para um valor estimado entre 43 e 51%, valores que podem ser um pouco aumentados com microscopia de fluorescência.⁷ Nos Estados Unidos da América, cerca de um quarto dos indivíduos infetados com HIV e com TB confirmada por cultura, tiveram microscopias diretas negativas. Casos onde cavitação ainda esteja presente, a sensibilidade aumenta significativamente, para cerca de 85%.¹²

A cultura é o *gold standard* no diagnóstico de TB ativa, não obstante o tempo que o exame demora. A utilização de meios de cultura líquidos permite um diagnóstico mais célere, mas é recomendado que se associe cultura em meio sólido e líquido para aumentar a sensibilidade.³⁷

Na imagem radiográfica do tórax, indivíduos com populações de $CD4^+ > 350$ células por mm^3 vão apresentar-se com radiografias semelhantes às de indivíduos imunocompetentes com TB pulmonar de reactivação.¹²

Já indivíduos com populações de $CD4^+ < 200$ células por mm^3 apresentam-se com infiltrados nos campos pulmonares inferiores e médios, adenopatias mediastínicas, nódulos intersticiais ou um padrão miliar.^{12,21} Uma radiografia perfeitamente dentro dos limites da normalidade também é possível,¹² ocorrendo em cerca de 22% dos indivíduos infetados por HIV e TB pulmonar.⁶ Lesões cavitárias são raras em doentes com HIV avançado. A visualização de cavitações num indivíduo com $CD4^+ < 200$ células por mm^3 é um dado a favor da presença de uma doença que não a TB.¹²

Testes de amplificação de ácidos nucleicos de *Mtb* e de resistência a fármacos têm uma sensibilidade e valor preditivo negativo substancialmente menor em indivíduos com microscopia direta negativa, comum em indivíduos com infeção pelo HIV.³⁵

A deteção de antígenos do *Mtb* no sangue periférico ou urina através de técnicas de ELISA ainda são uma área em estudo. É um teste que pode ser utilizado na pesquisa de TB extrapulmonar, mas os resultados dos ensaios clínicos em imunocompetentes tem estado aquém do desejado.³⁵ No entanto, o teste mostrou valores de sensibilidade superiores nos indivíduos infetados pelo HIV com imunossupressão substancial (52% contra os 21% de imunocompetentes), o que, considerando a facilidade de obter amostras comparadas com as tradicionais amostras de expectoração, justifica o presente interesse no seu desenvolvimento.^{7,37}

Infeção latente em HIV+:

No momento de um diagnóstico positivo para HIV, deve ser tido o cuidado de procurar não só TB ativa, mas também latente. Neste sentido, o indivíduo poderá ser estudado ou por uma prova cutânea da tuberculina ou IGRA.²¹ Se positivos, deverá também ser estudado a possibilidade de TB ativa, acima descrita, já que, quer o teste da tuberculina quer o IGRA são incapazes de distinguir entre os dois tipos de infeção.^{4,37}

A infecção HIV reduz a reação de hipersensibilidade na base do teste cutâneo de tuberculina. Nestes casos, uma reação < 5 mm não exclui o diagnóstico de TB.⁴¹

A sensibilidade dos IGRA também sofre com a infecção HIV, ocorrendo um aumento dos resultados indeterminados com a depleção das populações CD4⁺.²¹ Apesar disso, parece sofrer de menos falsos negativos que o teste cutâneo.⁴⁰ Os maus resultados dos testes existentes no diagnóstico de TB latente no imunodeprimido sublinham a necessidade de um melhor teste.⁴

TB em Diabéticos:

O efeito da DM nos exames comuns utilizados para o diagnóstico de TB é motivo de controvérsia. Na observação por microscópica direta, dados contraditórios foram publicados, ora advertindo um maior risco de TB com microscopia direta negativa ora afirmando o seu contrário.²⁴

Apesar do debate se manter, a visão clássica de que a DM relacionar-se-ia com uma apresentação atípica na imagem radiográfica do tórax parece não corresponder à realidade.^{23,24} A DM apresenta-se com doença multilobular e com cavitações. O envolvimento da região inferior dos pulmões, classicamente atribuída à DM, parece possuir uma melhor correlação com uma idade avançada. Isto dito, é também verdade ser este o grupo etário onde a DM é mais prevalente.²³

A importância da localização não é apenas estatística, já que doentes com TB pulmonar sem envolvimento dos campos superiores têm uma menor probabilidade de resultados positivos de microscopia direta ou cultura.²³

TB em doentes tratados com Antagonistas do TNF- α

O risco de reativação de TB latente em indivíduos a fazer terapia antagonista TNF- α sublinha a relevância de pesquisar doença latente antes de começar o tratamento.⁴¹

O método recomendado varia. O teste cutâneo da tuberculina foi o inicialmente utilizado, mas o número relativamente elevado de falsos negativos, especialmente em indivíduos que já tomavam algum fármaco imunossupressor, fez dos IGRA um forte candidato.⁴⁰ Esta recomendação não é universal, já que não existe estudos com relação custo-benefício²⁵ e a real sensibilidade do teste não parece ser muito superior à do teste cutâneo da tuberculina.^{5,35} Alguns autores apenas aconselham o seu uso em casos específicos, exemplo de um resultado duvidoso de um teste de tuberculina numa tentativa de melhorar a sua sensibilidade ou especificidade.²⁵

TB em doentes com IR

Sintomas gerais inespecíficos deve ser o suficiente para a suspeita clínica de TB ativa ser colocada. Para a diagnosticar deve ser tentado obter uma amostra de expectoração, seguindo os métodos já acima descritos, para microscopia direta e cultura. Se o doente estiver a fazer diálise deve ser considerado fazer uma biópsia para observação histológica e cultura.^{27,28}

O risco de reativação elevado implica que se tente diagnosticar e tratar TB latente nesta população. Os métodos à disposição são os mesmo que no imunocompetente.²⁸ O teste cutâneo da tuberculina consegue indicar a presença de TB (apesar de reação cruzada não ser impossível), mas a sua elevada anergia em indivíduos com IR, estimada em 50%, significa que o teste não pode ser utilizado para eliminar a possibilidade de infeção latente.^{27,28}

Os IGRA são testes mais específicos, mas sofrem também de um maior número de resultados indeterminados nesta população, havendo dúvidas sobre o seu real valor preditivo negativo.²⁷

Tratamento

Infeção ativa em Imunocompetentes

Não obstante a severidade da TB, é uma infeção curável na maioria dos seus casos, se instituída a terapêutica correta.¹ O tratamento envolve a utilização de múltiplos fármacos, com o objetivo de erradicar a população micobacteriana, reduzir o risco de transmissão e prevenir o aparecimento de resistências.³² Para que tal aconteça é necessário um tempo prolongado de tratamento. Para garantir o seu cumprimento com os menores custos possíveis, deve ser instituída uma terapêutica diretamente observada, onde os doentes ingerem a medicação sob vigilância pessoal por parte da equipa médica.^{1,32}

A medicação contra a TB é classificada em fármacos de primeira e de segunda linha. Na primeira linha temos a Isoniazida (INH), Rifampicina (RIF), Etambutol (EMB), Pirazinamida (PZA), Rifapentina e Rifabutina. Os de segunda linha incluem Estreptomina, Amicacina, Capromicina, Oxamicina, Etionamida e a família das fluoroquinolonas.^{32,42}

O tratamento contra a TB sensível a todos os fármacos rege-se por regimes que se separam em fase de iniciação, de 8 semanas, e fase de continuação, entre 18 e 31 semanas. A escolha deve ser feita tendo a situação clínica do doente em conta.³²

A fase de iniciação, mais intensiva, mata principalmente as bactérias em divisão rápida, já que os antibióticos atuam em diferentes pontos da replicação, permitindo uma rápida conversão do microscopia direta e eliminando a sintomatologia clínica. Mas a população latente mantém-se e é aqui que está a necessidade da fase de continuação.⁴² A PZA é o único dos 4 fármacos de primeira linha com eficácia contra bacilos em dormência ou em quase dormência.⁴³

Normalmente, a fase inicial é empírica, já que o resultado do estudo de sensibilidade ainda não é conhecido. Assim, para uma maior eficácia e prevenir o surgir de resistências, é utilizado

INH, RIF, PZA e EMB, mas as doses e a periodicidade da toma depende do regime escolhido (um de: diário; diário por 2 semanas e depois 2 vezes por semana; 3 vezes por semana).³² A eficácia do EMB é discutida, uma vez que os seus efeitos adversos levaram a uma redução significativa da sua dose. Em circunstâncias onde exista a certeza de estarmos perante um organismo completamente sensível, a utilização de EMB não é necessária.^{32,43}

A fase de continuação deve ser guiada por testes de suscetibilidade, sendo utilizado a combinação de INH com RIF, podendo o segundo ser substituído por Rifapentina. A duração da segunda fase deve ser de 18 semanas, mas pode ser estendido até 7 meses nos seguintes casos: microscopia direta positiva em doentes com cavitações na radiografia ou cujo tratamento na fase inicial apenas utilizou INH e Rifapentina uma vez por semana; e também em doentes cuja fase inicial não continha PZA (grávidas ou doença hepática grave).^{12,32} Na grávida, é aconselhado fazer durante todos os 9 meses INH, RIF e EMB.³²

As principais reações adversas ao medicamento dos fármacos de primeira linha são:

- INH: hepatite, neuropatia periférica e exantema;
- RIF: alterações gastrointestinais, hepatotoxicidade, prurido, coloração alaranjada de fluídos corporais;
- EMB: nevrite óptica e neuropatia periférica;
- PZA: alterações gastrointestinais, hepatotoxicidade, exantema, poliartralgia, hiperuricémia e dermatite; Deve ser evitado na grávida, por falta de dados.³²

No tratamento da TB extrapulmonar devemos ter os mesmos princípios básicos que na pulmonar. Existe, no entanto, exceções: a meningite tuberculosa e TB em ossos ou articulações, onde é recomendado um regime entre 9 e 12 meses.^{12,32} A TB quer no sistema nervoso central, caso da meningite, quer no pericárdio justifica o uso de corticoides.³²

O tratamento da TB complica-se com os casos de resistência. TB pode ser resistente a apenas um fármaco de primeira linha, pode ser multirresistente (MDR-TB) onde ocorre em simultâneo resistência a RIF e INH ou extensamente resistente (XDR-TB) onde ainda se adiciona a resistência a fluoroquinolonas e um agente injetável (como Amicacina ou Capromicina).⁴⁴ Estes são doentes com um risco acrescido de falência terapêutica e de desenvolver resistências adicionais. O sucesso destes casos depende de uma terapia individualizada com múltiplos fármacos, 4 a 6, onde se inclui fármacos de segunda linha e agentes injectáveis.^{32,44} Casos específicos parecem beneficiar com uma opção cirúrgica.³²

A TB é tratada em ambulatório, excetuando casos de doença aguda, não aderência ou comorbilidades significativas. Previamente ao início da terapêutica, o doente deve ser informado sobre os eventuais efeitos adversos e a importância da aderência ao tratamento. Pelo menos uma vez por mês, o doente deve ser sujeito a uma avaliação clínica, tanto para procurar possíveis reações adversas como garantir a adesão. Doentes tratados a TB pulmonar devem ter expectoração recolhida para microscopia direta e cultura pelo menos uma vez por mês. Estes mantêm-se até 2 resultados de microscopia direta e cultura negativos consecutivos. O realizar de radiografia do tórax aos 2 meses e depois de completo o regime é opcional.³²

Infeção latente em Imunocompetentes

O tratamento da infeção latente é apenas benéfico em doentes com um teste positivo para TB latente⁴⁵ e apenas deve começar após TB ativa ter sido excluída.⁵ Evita-se assim um tratamento inadequado e o desenvolver de resistência.³²

O tratamento da infeção latente recomendado é a monoterapia com INH, num regime que pode variar entre 6 a 9 meses, com tomas diárias. Outra possibilidade inclui o uso de RIF por 4 meses, um regime melhor tolerado e com menos reações adversas.^{5,32}

Após uma série de casos onde se verificou reações de hepatotoxicidade e mesmo mortalidade, o regime PZA com RIF por 2 meses deixou de ser recomendado.⁴⁵

O tratamento com INH exige controlo laboratorial pelo seu risco de hepatotoxicidade, acidose metabólica e neuropatia periférica.⁵ O primeiro, em especial, pode ser difícil de detetar e potencialmente fatal.⁴⁵

É também possível ocorrer resistências na TB latente. Na resistência à INH está recomendado o uso de RIF por 4 meses. Casos de MDR-TB são mais complexos, já que a terapia recomendada de PZA com uma fluoroquinolona por 6 meses está associada a fortes reações adversas e má adesão por intolerância.⁴⁵

TB em Indivíduos HIV+

O tratamento da TB, quer ativa quer latente, em indivíduos com infeção HIV não varia dos regimes utilizados no imunocompetente, tendo já dado provas de eficácia. Existe, no entanto, desafios clínicos na co-infeção com o HIV, especialmente de interação entre os fármacos.⁶

O tratamento aconselhado para a TB ativa segue o regime de 2 meses de fase inicial com INH, RIF, PZA e EMB e 4 meses de fase de continuação com INH e RIF. A fase de continuação pode ser prolongada para 7 meses se houver um microscopia direta positiva num doente com cavitações na radiografia ou em casos de doença extrapulmonar. Em TB que afete o sistema nervoso central ou sistema osteoarticular aconselha um regime de 12 meses.¹²

Para a infeção latente, a monoterapia com INH é a recomendada, devendo ser decidido um regime entre 6 e 9 meses de tomas diárias com base numa relação entre a adesão, risco de reações adversas e eficácia.^{5,32} De forma a evitar neuropatia na terapia com INH está também indicado suplemento de Piridoxina.³² O uso de um regime de 2 meses de RIF com PZA está

contra-indicado em indivíduos sem infecção HIV, mas alguns autores ainda defendem o seu uso em doentes com HIV a quem possa ser feito uma monitorização apertada e em quem um regime mais longo não é prático.⁴⁵

A terapia antirretroviral HAART melhora o prognóstico da TB ao minimizar a deterioração imune. É recomendado que indivíduos com co-infecção recebam tratamento para ambas as doenças, independentemente da contagem de CD4⁺. A melhor ocasião para iniciar HAART é tema de pesquisa, devido ao risco de reações adversas e síndrome inflamatória de reconstituição imune. Possibilidades incluem um início em simultâneo, após a fase de iniciação ou apenas após terapia antituberculosa.^{6,32}

O regime de primeira linha contra a infecção HIV inclui 2 inibidores análogos dos nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) e 1 inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleósidos (NNRTI).^{6,7}

Esquemas terapêuticos com 3 NRTIs estão associados a maior falência.⁷

A RIF é um indutor do CYP3A4, reduzindo a concentração plasmática dos NNRTIs mais usados, o Efavirenze e a Nevirapina. No caso do Efavirenze, a redução de cerca de 22% de concentração no plasma não significa alteração na supressão retroviral.^{6,12} O mesmo já não pode ser dito da Nevirapina, que fica reduzida em cerca de metade e está associada a uma maior falência terapêutica quando em associação com RIF.¹² Isto aconselha o uso de Efavirenze sobre a Nevirapina.^{6,7,12}

Em doentes em quem o uso de Efavirenze seja desaconselhado, como grávidas no primeiro trimestre ou com resistência ao Efavirenze, está aconselhado o uso de um inibidor das proteases no lugar do NNRTI substituindo também o RIF no tratamento antituberculoso por Rifabutina em doses menores. Esta última possui um efeito sobre o CYP3A4 substancialmente menor que a RIF, mas deve-se também ter em conta que os inibidores das proteases inibem o CYP3A4.

Daqui resulta um aumento da concentração de Rifabutina até valores associados a alto risco de reações adversas (uveíte, neutropenia, artralgias e hepatite) se o fármaco for dado nas suas concentrações usuais.¹²

A RIF reduz também as concentrações de Raltegravir (um inibidor da integrase) em 40 a 61% e de Maraviroc (um Antagonista CCR5) por 75%. Estas alterações desencorajam a sua associação.⁶

Reações adversas ao tratamento antituberculoso são mais comuns em indivíduos HIV positivos do que negativos, especialmente nos 2 meses da fase inicial. Estima-se que ocorra reação adversa ao medicamento em 27% dos co-infetados tratados. Hepatotoxicidade é uma complicação potencialmente grave, tornada mais frequente pelas vias metabólicas comuns entre fármacos antituberculosos e antirretrovirais. Quando detetado precocemente, o cessar dos fármacos hepatotóxicos é suficiente para regredir a situação, devendo ser utilizado fármacos não hepatotóxicos, caso do EMB, Estreptomicina e da família das fluoroquinolonas.⁷

O principal fator de risco para recorrência em indivíduos com infeção HIV é uma contagem da população CD4⁺ baixa, em especial se < 100 células por mm³.⁶

Não existe evidência de uma correlação entre a infeção HIV e um aumento das resistências de estirpes de TB.²²

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

O síndrome inflamatório de reconstituição imune (IRIS) pode ser definido como um deteriorar dos sinais, sintomas ou imagem radiográfica torácica da TB após o início da terapia antirretroviral,⁷ uma melhoria da população CD4⁺ e uma diminuição dos níveis de RNA de HIV.⁶

Pode ser devido a um desmascarar de uma TB não previamente diagnosticada ou pode ser devido a uma deterioração paradoxal das lesões,⁷ causada por uma resposta inflamatória exagerada do sistema imune em recuperação, após uma melhoria inicial.^{7,12}

A IRIS de tipo paradoxal tem uma incidência entre 8 e 43%, ocorrendo maioritariamente entre as 4 e as 8 semanas de terapia antirretroviral.¹² Fatores de risco incluem uma baixa população CD4⁺ e/ou uma elevada carga viral antes do início do tratamento, um decréscimo rápido da carga viral, TB disseminada e predisposição genética.⁷ Este risco é um dado a favor de um atrasar da terapia antirretroviral em indivíduos com contagem de CD4⁺ baixas entre 2 a 8 semanas após o início do tratamento contra a TB.³²

A apresentação clínica pode ser muito variável podendo ocorrer febre alta, deterioração da função pulmonar (tosse e dispneia), aumento ou aparecimento de linfadenopatias, hepatoesplenomegália, ascite (que pode originar dor abdominal),^{12,6} lesões do sistema nervoso central e hipercalcémia.⁷

Não existe nenhum exame complementar que dê o diagnóstico definitivo de IRIS, tornando o síndrome num diagnóstico de exclusão após procurar uma nova infeção oportunista, falência do tratamento, toxicidade farmacológica ou outra causa.¹²

A IRIS é um síndrome auto-limitado, podendo os sintomas ser controlados por anti-inflamatórios não esteroides e tratamento de suporte, sem que seja necessário a interrupção da terapia contra a TB ou infeção HIV.^{7,12} Corticoterapia pode também ser utilizada, mas exige a certeza de que o deteriorar do estado geral não tem outra causa.¹²

TB em doentes com DM

No tratamento da TB em indivíduos com DM deve ser seguido o mesmo regime que o utilizado na população não diabética. Deve-se, no entanto, ter em conta que em média esta é uma população com um IMC maior e que este pode ainda aumentar com a terapêutica. Tal deve levar a um ajuste das doses, em especial na fase de manutenção.²⁴

Não parece existir alteração da farmacocinética dos fármacos utilizados contra a TB com o uso de antidiabéticos orais, mas a possibilidade de um mau controlo glicémico alterar a concentração plasmática de fármacos, em especial a RIF, foi já colocada. Se esta se vier a confirmar poderia explicar a maior falência terapêutica e mortalidade da TB em diabéticos.^{23,24}

Tratar a TB em diabéticos deve ter sempre em conta o seu controlo glicémico, complicado não só pela infeção mas também pela interação entre os fármacos destinados a cada doença.²³

O tratamento da DM tem um grande número de fármacos à disposição. Destes, as tiazolidinedionas (TZDs) e as sulfoniluréias são metabolizados pelo CYP450, sistema que é significativamente induzido pela RIF.²⁴ A Glipizida, por exemplo, uma sulfonilureia de segunda geração, fica com a sua concentração plasmática reduzida em 22%, perdendo algum do seu efeito hipoglicemiante. O mesmo ocorre com a Rosiglitazona, uma TZD, cuja concentração reduz em cerca de 54 a 65%.²³

A Metformina é uma boa opção, já que não sofre interação com a RIF. É um fármaco relativamente barato, com riscos baixos de hipoglicémia, mas que pode estar associado a algum desconforto gastrointestinal.²⁴

Em diabéticos dependentes da insulina, a RIF pode exigir um aumento da dose de insulina por aumento da hiperglicemia.²³

Também em diabéticos está recomendado o uso de Piridoxina como suplemento à terapia com INH, de modo a reduzir o risco de neuropatia.^{23,32}

TB em doentes com IR

Doentes com TB ativa em diálise devem ser isolados, preferencialmente num local com pressão negativa. O tratamento de um caso suspeito deve ser iniciado sem esperar pelo resultado de culturas, seguindo regimes semelhantes aos de imunocompetentes. Se o doente estiver a fazer hemodiálise deve-se coincidir a toma dos fármacos com as sessões de diálise, reduzindo o risco de toxicidade por acumulação de fármacos. Se a toma deve ser simultânea com a sessão ou poucas horas prévia é discutível, já que se deve colocar os riscos de doses tóxicas de fármacos contra a possibilidade dos fármacos serem removidos precocemente.²⁷

Efeitos adversos a medicamentos são mais frequentes em indivíduos com disfunção renal. Tanto a INH como a RIF são principalmente de metabolização hepática, pelo que não sofrem alterações na sua concentração. Por outro lado, a eliminação dos metabolitos da PZA é renal, acumulando-se em doentes com IR de grau 4 e 5, de onde pode resultar hiperuricémia. O EMB e os aminoglicosídeos tem uma excreção prioritariamente renal, encontrando-se também acumulados na IR.²⁷

No caso da TB peritoneal, a Rifampicina oral poderá não ser a opção mais adequada já que o seu elevado peso molecular dificulta a passagem pela membrana peritoneal.²⁷

Em doentes que fizeram transplante renal, pode ocorrer interação entre a RIF e os fármacos imunossuppressores utilizados, o que aumenta o risco de rejeição. Justifica-se assim um aumento da dose dos fármacos imunossuppressores.²⁷

Aconselha-se o uso de Piridoxina como suplemento à INH.^{23,32}

TB em doentes com disfunção hepática

O tratamento de indivíduos com insuficiência hepática, caso de alcoólicos crónicos ou indivíduos com infeção pelo vírus da hepatite B ou C, segue os mesmos padrões, mas exige uma atenção redobrada ao controlo analítico da função hepática, plaquetas e função renal. Está ainda recomendado o uso do suplemento de Piridoxina na terapia de INH, reduzindo o risco de neuropatia.³²

Prevenção

A prevenção e controlo da TB é um problema com várias frentes.

Por um lado, é fácil de perceber que um diagnóstico e tratamento rápidos da TB ativa, a forma infecciosa da TB,⁵ deve ser uma prioridade.³² Mas tal não faz deste um objetivo fácil. Primeiro, o diagnóstico de TB pode ser de difícil suspeita, já que a sintomatologia é muitas vezes inespecífica, e de demorada confirmação.⁴ Segundo, o próprio tratamento é moroso, podendo o doente abandoná-lo antes de completo e antes do bacilo ter sido exterminado.³² E isto ainda antes de consideramos as dificuldades em exterminar MDR-TB e XDR-TB.⁴⁴

Mas depois, devemos considerar a estimativa que uma pessoa com TB ativa não tratada infeta, em média, entre 10 e 15 outras pessoas por ano.⁵ Tal sublinha a importância de procurar indivíduos que tenham estado em contacto próximo com doentes confirmados de TB ativa e até iniciar terapêutica em doentes selecionados onde a suspeita é alta, mesmo antes do diagnóstico ser confirmado.³² A própria unidade de saúde pode ser um local de propagação da infeção, se as práticas para o controlo de infeções não forem as indicadas. Problema que se torna mais marcado se a unidade tiver doentes especialmente suscetíveis, caso daqueles com infeção pelo HIV. Para evitar este cenário, a unidade deve ter quartos com pressões negativas e, pelo menos, 12 mudanças de ar por hora. O pessoal deve estar equipado com máscaras N95. Estas recomendações devem ser adaptadas à realidade local, sendo que em locais de menores recursos a ventilação natural é uma hipótese a considerar.¹²

Deve também ser considerada a erradicação da TB latente. Um objetivo apenas plausível em países com incidências menores, mas estes são também os que teriam maior proveito: nestes países a maioria dos casos de TB provêm da reativação da forma latente.³² Existe uma dificuldade técnica importante no diagnóstico ou eventual rastreio da TB latente: os testes

existentes possuem várias limitações, estando longe do ideal.⁴ A procura de TB latente é ainda mais relevante naqueles que tem um risco acrescido por uma qualquer situação médica subjacente ou que tenham estado em contacto com doentes de infeção ativa.³²

A vacinação profilática é outra arma possível. Atualmente, o BCG é a única vacina disponível. É uma vacina bem tolerada, mas a sua eficácia é muito variável e dependente da região. Está estimada entre 0% (particularmente nos trópicos e em especial em algumas zonas da Índia) e os 90% (em países do norte do continente americano e no continente europeu).^{5,46}

Possíveis explicações para a discrepância são as diferenças nas estirpes do BCG, a exposição a micobactérias não tuberculosas ambientais e a infeção crónica por helmintas, mas todas são possibilidades em estudo.⁴⁶

A imunização de crianças com menos de 12 meses parece ter um efeito protetor contra a meningite tuberculosa entre outras formas severas de TB.⁵

A BCG está contraindicada em crianças infetadas pelo HIV devido ao risco de infeção BCG disseminada.⁵

Uma nova, melhor vacina faz então falta, existindo já vários candidatos em fase de ensaio.⁴⁶

Não é só do lado da TB onde a prevenção pode fazer a diferença. Como já foi dito e repetido, imunossupressão é um fator de risco importante e esta pode ter uma grande variedade de origens.^{1,5}

O controlo da infeção HIV é importante, sublinhando a importância de rastrear a infeção. Os casos detetados devem ser devidamente tratados,¹¹ reduzindo assim o risco destes indivíduos virem a desenvolver TB.⁶ Métodos de prevenção do HIV, caso de campanhas promotoras do uso de preservativo, são outro passo fundamental.¹¹

A prevenção de várias doenças não contagiosas fortalece também a prevenção contra a TB.¹³ O mau controlo glicémico está associado a uma maior incidência de TB,^{23,24} facto que não está sempre presente na mente dos clínicos que seguem casos de DM.

Hábitos etílicos exagerados são outro ponto onde deve haver intervenção. É um campo já muito batalhado, onde se tenta com campanhas de sensibilização e legislação mais apertada reduzir um problema que se estende além da TB.¹³

Outra batalha travada pelos médicos incide nos hábitos tabágicos. Aqui, campanhas de sensibilização e aumento de impostos sobre o tabaco têm tido um efeito progressivo, mesmo que os resultados ainda pareçam curtos.^{11,13}

Por fim, e apesar de ser uma área de difícil intervenção, a situação socioeconómica do indivíduo é também importante e momentos de crise económica estão associados a um difícil controlo de TB.¹¹

Discussão e Conclusão

Já foi dito e repetido que a TB é uma doença comum,² mas é também uma doença curável na sua maioria dos casos desde que seja iniciada a terapêutica correta a hora certa.¹ No entanto, a simbiose desta infeção com doenças ou substâncias imunodepressoras dificulta tanto o diagnóstico como o tratamento. As tabelas 1 a 3 tentam resumir as particularidades da TB em cada população e compará-las.

Tabela 1: Comparação da Incidência, clínica e mortalidade entre indivíduos imunocompetentes e com patologias imunodepressoras

Patologia	Alteração do risco	Sintomas	TB-Extrapul	Mortalidade
<i>HIV</i>	2x maior no início da infeção, aumentando posteriormente ¹²	Dependente de CD4 ⁺ ; se CD4 ⁺ baixos: menos específicos e menor risco de hemoptises, ²¹ agravar dos sintomas sistémicos ¹² ou doença subclínica ⁶	Risco maior, em especial quando CD4 ⁺ < 100 ³²	2x maior ¹²
<i>DM</i>	2,44 a 8,33x maior ²³	Sem alterações ²⁴	Menor risco ²⁴	Aumentada ²³
<i>Anti-TNF-α</i>	4x maior, ²⁵ mas depende do fármaco ¹⁹	Ocorre 11 a 12 semanas após início da toma de Infliximab; Semelhante a HIV com CD4 ⁺ baixo ³³	Maior risco e comum ¹⁹	Aumentada ²⁵

<i>IR</i>	6 a 25x maior na população em diálise ²⁸	Inespecíficos; líquido de diálise peritoneal pode turvar; ²⁷ Pode ser confundido com sintomas de hiperuricemia ²⁸	Comum em doentes em diálise ²⁸	Alta, mas variável ²⁸
<i>Tabagismo</i>	Relação dose dependente com UMA; ¹³ cerca do dobro ¹¹ ¹³	Maior risco de sintomas respiratórios e lesões cavitárias; progressão mais rápida ³⁴	Menor risco ³⁴	Aumentada ¹¹
<i>Alcoolismo</i>	3x maior se consumo médio > 40g álcool/dia ¹³	Pode ser mascarada por clínica de base ^{13,30}	Maior risco ^{13,30}	Associa-se a menor adesão terapêutica ¹³

Notas: Anti-TNF- α → Terapia com anticorpo monoclonal humano antagonista do fator de necrose tumoral; TB-Extrapul → TB extrapulmonar; CD4⁺ → população em células por mm³; UMA → Unidades Maço Ano

Da tabela 1 podemos retirar que, de um modo geral, a população imunodeprimida tem uma maior incidência de TB, com sintomas ainda menos específicos ou mascarados e com maior mortalidade. Mas as diferenças não são uniformes entre os grupos, pelo que não podemos, em rigor, simplesmente categorizar a infeção como TB em individuo imunocompetente ou TB em individuo imunodeprimido. É clara a importância da etiologia da imunossupressão.

Tabela 2: Particularidades no diagnóstico de diferentes patologias imunodepressoras

Patologia	Microscopia	Cultura	Radiografia	TST e IGRA
<i>HIV</i>	Sensibilidade menor (43-51%) por menor carga bacilar (mais próximo do normal se houver cavitações) ⁷	<i>Gold standard</i> ; Aconselhado associar meios sólidos a líquidos para melhor sensibilidade ³⁷	Alterada se CD4 ⁺ < 200 (raro cavitações, campos médios e inferiores, adenopatias mediastínicas, ²¹ padrão miliar ou mesmo normal) ⁶	TST < 5mm não exclui diagnóstico; ⁴¹ IGRA tem aumento dos resultados indeterminados; ²¹ Sem <i>gold standard</i> ³²
<i>DM</i>		Dados contraditórios ²⁴	Sem relação com apresentação atípica ^{23,24}	
<i>Anti-TNF- α</i>		Não fazer terapia Anti-TNF- α em doentes com suspeita de infeção ativa ⁴¹		TST pouco sensível; ⁴⁰ IGRA não tem estudos custo-benefício; Associar ambos ²⁵
<i>IR</i>		Sem alterações significativas; em doentes em diálise, considerar biopsia para observação histológica e cultura ^{27,28}		TST com 50% de anergia; IGRA com resultados indeterminados frequentes ²⁷

<i>Tabagismo</i>	Sensibilidade maior por maior carga bacilar ³⁴	Maior incidência de cavitações e envolvimento dos campos pulmonares superiores ³⁴
------------------	---	--

Notas: Anti-TNF- α → Terapia com anticorpo monoclonal humano antagonista do fator de necrose tumoral; TST → Teste cutâneo da Tuberculina; CD4⁺ → população em células por mm³

Conclusão semelhante mostra a tabela 2, onde, apesar de em modo geral os exames serem menos sensíveis no indivíduo imunodeprimido, a etiologia da imunossupressão tem alguma influência nos resultados obtidos.

Tabela 3: Particularidades no tratamento de diferentes patologias imunodepressoras

Patologia	Alterações na terapia	Complicações
<i>HIV</i>	Regime antibacilar inalterado; ⁶	RAM mais comuns, em especial nos meses de iniciação; ⁷
	Efavirenze deve ser NNRTI de escolha, alterando esquema se intolerância ou resistência; ¹²	Se hepatotoxicidade substituir fármacos hepatotóxicos por BEM, Estreptomicina e Fluroquinolonas; ⁷
	Terapia HAART melhora pronóstico; ³²	IRIS ocorre entre 8 e 43% dos casos, mais entre as 4 e 8 semanas de tratamento; É autolimitada, podendo
	Procurar e tratar TB latente (6 a 9 meses de INH com piridoxina) ³²	

		ser controlada com suporte ou corticoterapia; ¹²
		Não está associado a aumento de MDR-TB e XDR-TB ²²
<i>DM</i>	Regime antibacilar inalterado, mas adequar doses ao IMC; ²⁴ Preferir Metformina; ²⁴ Se insulínodépendente, RIF pode exigir aumento da insulina; ³² Dar piridoxina ³²	Pode alterar controlo glicémico; ²³ Maior falência terapêutica ²³
<i>Anti-TNF- α</i>	Procurar TB latente antes de começar tratamento ⁴¹	
<i>IR</i>	Ocorre acumular de PZA, BEM e aminoglicosídeos; ²⁷ Dar piridoxina ³²	Coincidir toma de fármacos com sessões de diálise para reduzir risco de toxicidade; ²⁷ RIF aumenta risco de rejeição após transplante ²⁷
<i>IH</i>	Regime antibacilar inalterado, mas com seguimento analítico apertado; ³² Dar piridoxina ³²	RAM mais comuns ³²

Notas: *Anti-TNF- α* → Terapia com anticorpo monoclonal humano antagonista do fator de necrose tumoral; *IH* → Insuficiência Hepática; *RAM* → Reações adversas ao medicamento

Por fim, na tabela 3, podemos ver a importância de adequar o tratamento a cada doente e às comorbilidades que apresenta. É uma forma de lembrar que tratar a TB não chega: é necessário também tratar a patologia de base e este tratamento influencia e é influenciado pelos fármacos da terapia contra a TB.

O conhecimento da Medicina sobre a TB continua a crescer. Depois de décadas de inércia, novos fármacos, vacinas e métodos diagnósticos são estudados, desenvolvidos e afinados. Mas não obstante este estudo, ainda existe um longo trabalho pela frente.

Apesar da simbiose entre a TB e a infeção pelo HIV já estar bem estudada, várias outras causas de imunodepressão possuem uma bibliografia substancialmente mais modesta, dificultando conhecer com certeza qual o impacto destas no diagnóstico, tratamento e mortalidade.

De especial importância é notar a falta de um *gold standard* para o diagnóstico da infeção latente. A reativação da infeção latente é uma causa importante de TB ativa, mas, infelizmente, os testes disponíveis possuem uma série de limitações que minam o seu uso. Limitações que são ainda mais marcadas no imunodeprimido que mais vantagens teria em pesquisar e tratar TB latente. São desvantagens que fazem o rastreio da infeção latente parecer uma ideia pouco eficaz, ficando o mundo médico à espera que um teste novo e mais sensível apareça.

A prevenção da TB é outra área de grande interesse. No sentido de reduzir a transmissão, torna-se importante detetar e tratar em tempo útil a TB ativa. Isto exige que os clínicos estejam atentos a sintomas inespecíficos não explicados ou em doentes com o sistema imune deprimido. Esta transmissão significa também que indivíduos que tenham estado em contato com doentes de infeção ativa devem ser estudados atentamente.

A vacinação é uma arma importante que já ajudou a erradicar doenças prevalentes no passado. A eficácia do BCG é incerta e dependente de uma série de fatores de difícil controlo. Existe então esperança que uma das vacinas atualmente em estudo possa mudar esse paradigma.

Do outro lado da prevenção, a luta ao HIV não é só evitar novos contágios, mas também tratar aqueles que estão já infetados. Mas é talvez nas patologias associadas aos hábitos pessoais onde a luta será mais difícil. Com o envelhecer da população e os hábitos sedentários, a DM é uma doença com um crescimento de difícil controlo. O consumo de álcool e tabaco tem sofrido com campanhas de sensibilização, legislação mais apertada e aumento de impostos. Todavia estes efeitos são ainda curtos. É batalha de mentes e tendências difícil de contrariar, mas da qual não podemos largar mão: as vantagens na saúde iriam muito para além da redução da incidência da TB.

Muito trabalho pela frente, mas é preciso não desanimar. E se necessário lembrar que, após todo o esforço dos últimos anos, a incidência mundial de TB finalmente baixou.

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Doutor Vítor Duque.

Referências

1. Ducati RG, Ruffino-Netto A, Basso LA, Santos DS. The resumption of consumption -- a review on tuberculosis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2006; 101: 697–714.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. (2013). Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>; Citado 2 de Fevereiro de 2014.
3. Gengenbacher M, Kaufmann SHE. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36: 514–532.
4. Norbis L, Miotto P, Alagna R, Cirillo DM. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. *New Microbiol.* 2013; 36: 111–20.
5. Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Włodarczyk M, Rudnicka W. Latent M. tuberculosis infection--pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies. *Pol. J. Microbiol.* 2012; 61: 3–10.
6. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (Suppl 3): S223–30.
7. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 1377–86.
8. Donoghue HD. Insights gained from palaeomicrobiology into ancient and modern tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17: 821–829.
9. Delogu G, Sali M, Fadda G. The Biology of Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2013; 5: e2013070.

10. Niederweis M, Danilchanka O, Huff J. Mycobacterial outer membranes: in search of proteins. *Trends Microbiol.* 2010; 18: 109–116.
11. Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. *Science.* 2010; 328: 856–61.
12. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24: 351–76.
13. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1269–82.
14. Duarte R, Diniz A. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho (dados provisórios). Direção-Geral da Saúde. 2013.
15. Miranda SM, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 139127.
16. Songane M, Kleinnijenhuis J, Netea MG, van Crevel R. The role of autophagy in host defence against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberc.* 2012; 92: 388–396.
17. Russell D. *Mycobacterium tuberculosis* and the intimate discourse of a chronic infection. *Immunol. Rev.* 2011; 240: 252–268.
18. Russell D, VanderVen B, Lee W. *Mycobacterium tuberculosis* Wears What It Eats. *Cell host Microbe.* 2010; 8: 68–76.

19. Zuñiga J, Torres-García D, Santos-Mendoza T, Rodriguez-Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 193923.
20. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. *J Bras Pneumol.* 2007; 33: 323–334.
21. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 730–45.
22. Suchindran S, Brouwer ES, van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One.* 2009; 4: e5561.
23. Dooley K, Chaisson R. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9: 737–746.
24. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AM, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop. Med. Int. Health.* 2010; 15: 1289–99.
25. Lioté H, Lioté F. Role for interferon-gamma release assays in latent tuberculosis screening before TNF- α antagonist therapy. *Joint. Bone. Spine.* 2011; 78: 352–357.
26. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J. Ren. Nutr.* 2012; 22: 149–56.
27. Milburn HJ. How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? Key messages from the British Thoracic Society Guidelines. *Pol. Arch. Med. Wewnętrznej.* 2010; 120: 417–22.

28. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1114–22.
29. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GW. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2005; 192: 1201–9.
30. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9: 450.
31. Möller M, Hoal EG. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2010; 90: 71–83.
32. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86: 348–61.
33. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 161: 1–9.
34. Hassmiller KM. The association between smoking and tuberculosis. *Salud Publica Mex.* 2006; 48 (Suppl 1): S201–16.
35. Dheda K, Ruhwald M, Theron G, Peter J, Yam WC. Point-of-care diagnosis of tuberculosis: past, present and future. *Respirology.* 2013; 18: 217–32.
36. Cattamanchi A, Davis JL, Pai M, Huang L, Hopewell PC, Steingart KR. Does bleach processing increase the accuracy of sputum smear microscopy for diagnosing pulmonary tuberculosis? *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 2433–9.

37. Mendelson M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. *Br. Med. Bull.* 2007; 81-82: 149–65.
38. Curvo-Semedo L, Teixeira L, Caseiro-Alves F. Tuberculosis of the chest. *Eur. J. Radiol.* 2005; 55: 158–72.
39. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology.* 2010; 15: 220–240.
40. Zellweger J. Latent tuberculosis: which test in which situation? *Swiss Med. Wkly.* 2008; 138: 31–38.
41. Guillén M. Advances in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 521–530.
42. Sarkar S, Suresh MR. An overview of tuberculosis chemotherapy - a literature review. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011; 14: 148–61.
43. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16: 724–732.
44. Connell D, Berry M. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur. Respir. Updat.* 2011; 20: 71–84.
45. Menzies D, Al Jahdali H, Otaibi BA. Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133: 257–66.
46. Rowland R, McShane H. Tuberculosis vaccines in clinical trials. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10: 645–658.