

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

Residência Médica em Pneumologia

Cecília Regina Bastos dos Santos

**TUBERCULOSE MILIAR EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE
CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

São Paulo – SP

2022

Cecília Regina Bastos dos Santos

TUBERCULOSE MILIAR EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título da Residência em Pneumologia.

Área: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Nelson Morrone

SÃO PAULO - SP

2022

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo 04 / 01 / 2022

Cecília Regina Bastos dos Santos

TUBERCULOSE MILIAR EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para a obtenção do título de Residência Médica em Pneumologia.

Área: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Nelson Morrone

São Paulo, 04 de janeiro de 2022

Banca examinadora

Conceito final

AGRADECIMENTOS

Eternamente serei grata ao meu Senhor e Salvador Jesus Cristo, que esteve ao meu lado com sua inabalável presença e força nos momentos de dor, dúvidas, fraquezas e de mais profunda angústia, encorajando-me a perseverar e ser resiliente diante das minhas dificuldades. Ao meu marido João, meu doce João, que todos os dias da nossa vida de casados foi um grande apoiador, que preparou minhas refeições quando tive fome e que me trouxe meus remédios quando sequer eu era capaz de levantar da cama e falar devido às minhas graves doenças. A este homem, que lutou suas árduas batalhas, incluindo um câncer, que deixou sua terra amada para desbravar a selva de pedras comigo, que tanto compreendeu minha persistente ausência dentro do nosso amado lar e em tantos momentos especiais em família, para dedicar à medicina, com todo meu amor: meu muito obrigada. Ao meu painho Noel, amado painho, meu melhor amigo, minha ponte sobre águas turvas... este homem amoroso, forte, firme e corajoso que nunca mediu esforços pela conquista dos meus maiores sonhos e pela restauração da minha saúde, como te agradecer? Sendo aquela mulher humilde e gentil que não faz distinção entre as pessoas... como sempre me ensinastes! Te amo. À minha querida mainha Emília, que com todas as suas dificuldades, tanto me ensinou ao longo da vida, me apoiou e chorou comigo as minhas dores. Aos meus preciosos filhos, João Pedro e Letícia, que Jesus me deu para amar, ensinar e cuidar, que até hoje sofrem com essa distância ingrata que a medicina nos causa, mas tentam entender mesmo na tenra idade. Aos meus amados irmãos, Diego e Lua, que me amam tanto e me suportam e por meio de mim hoje sonham com a medicina também. Espero ter sido e ser um bom exemplo. Aos meus chefes da pneumologia, Dr. José Antonio, Dr Makoto Saito, Dr. Angelo Xerez, Dr. Igor Polônio, Dra. Rita Morrone, ao meu orientador que gentilmente aceitou esse desafio de estar ao meu lado na construção deste trabalho em um momento tão delicado da minha vida Dr. Nelson Morrone, sobretudo a querida e amada Dra. Vera Volpe, uma mulher admirável, muito mais que uma chefe, uma verdadeira líder. Com sua humildade, grandeza, bravura, doçura e inteligência aprendi muito mais do que apenas pneumologia. A todos os citados, meu muito obrigada.

RESUMO

Introdução: A tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa crônica endêmica, que se encontra dentre as 10 maiores causas de óbito no mundo. Esta doença pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK). Pode ser classificada como pulmonar ou extrapulmonar. A tuberculose miliar é resultante da disseminação hematogênica do *Mycobacterium tuberculosis*, pode surgir como resultado de uma infecção primária progressiva ou através da reativação de um foco latente com posterior propagação através da corrente sanguínea. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente jovem, previamente hígido, com diagnóstico inicial de tuberculose miliar em apresentação grave. **Relato de caso:** Paciente jovem admitido em emergência de Hospital da capital de SP com história de diagnóstico recente de tuberculose, em tratamento ambulatorial com esquema básico, após seu ingresso no hospital foram realizados exames de imagem que confirmavam tuberculose miliar e tuberculose pulmonar associadas, além de importante síndrome consumptiva, lesão hepatotóxica medicamentosa e sugestão de envolvimento neurológico. Durante internação evoluiu com pneumotórax espontâneo em hemitórax direito, seguido de esquerdo e 03 dias após evoluiu com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, necessitando intubação orotraqueal durante 48h. Teve ambos os hemitórax drenados, mudança no esquema terapêutico antituberculínico e evoluiu com melhora clínica progressiva e significativa, recebendo alta da Unidade de terapia intensiva (UTI). **Discussão:** Tuberculose miliar tem alta morbidade e mortalidade se não for adequadamente tratada. A apresentação clínica da TB miliar é multifacetada e inespecífica. O diagnóstico tardio e a falta de iniciação do tratamento específico parece ser o fator mais importante responsável pela mortalidade.

Palavras-chave: Tuberculose, Tuberculose Miliar, Imunocompetente

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is an endemic chronic infectious disease, that is among the 10 leading causes of death in the world. This disease can be caused by any of the seven species that make up the Mycobacterium tuberculosis complex: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* and *M. caprae*. In public health, the most important species is *M. tuberculosis*, also known as Koch's bacillus (BK). It can cause two types of tuberculosis; pulmonary or extrapulmonary. Miliary tuberculosis, an extrapulmonary form of tuberculosis, is the result of hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*., It can arise as a result of a primary progressive infection or through the reactivation of a latent focus with subsequent propagation through the bloodstream. **Objective:** To report the case of a young, previously healthy patient with an initial diagnosis of severe miliary tuberculosis. **Case report:** Young patient admitted to the emergency room at a hospital in the capital of SP with a history of recent tuberculosis diagnosis; currently undergoing outpatient treatment with a basic scheme., Imaging tests confirmed associated miliary tuberculosis and pulmonary tuberculosis, wasting syndrome, a drug hepatotoxic lesion, suggests neurological involvement, evolving spontaneous pneumothorax in the right hemithorax, followed by the left 3 days later evolved with Acute Respiratory Distress Syndrome, requiring orotracheal intubation for 48 hours. He had both hemithoraces drained, his antitubercular therapy regimen changed and he showed progressive and significant clinical improvement, being discharged from the intensive care unit (ICU). **Discussion:** Miliary tuberculosis has high morbidity and mortality if not properly treated. The clinical presentation of miliary TB is multifaceted and nonspecific, the delay in diagnosis and the lack of initiation of specific treatment for antituberculosis seems to be the most important factor responsible for mortality.

Keywords: Tuberculosis, Miliary Tuberculosis, Immunocompetent

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

- Quadro 1** - Esquema de tratamento para todos os casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono.....19
- Figura 1** - Raio X de tórax evidenciando infiltrados micronodulares difusos bilateralmente e Pneumotórax direito..... 38
- Figura 2** - Raio X de tórax evidenciando Pneumotórax direito drenado e pneumotórax esquerdo.....39
- Figura 3** - RX de tórax evidenciando Pneumotórax bilateral, ambos drenados. Imagem com Infiltrados micronodulares difusos bilateralmente.....39
- Figura 4** - Exame de Tomografia Computadorizada de tórax evidenciando volumoso pneumotórax bilateral40
- Figura 5** - Imagem pós drenagem de tórax esquerdo, na segunda internação hospitalar. Percebe-se melhora significativa dos infiltrados miliares difusamente.....40

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAP	Academia Americana de Pediatria
ATS	American Thoracic Society
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DM	Diabetes Mellitus
DOTS	Directly Observed Treatment, Short Course
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Gen-Probe	AccuProbe Mycobacterium tuberculosis Complex culture identification test
ILTB	Infecção latente pelo M. tuberculosis
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LPA	Line Probe Assay
MS	Ministério da Saúde
Mt	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
MNT	Micobactéria Não Tuberculosa
OMS	Organização Mundial Da Saúde
MTBDRs	Mycobacterium <i>tuberculosis</i> multidroga resistente
PAMPs	Padrões moleculares associados ao patógeno
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RHZE	Rifampicina Isoniazida, Pirazinamida Etambutol
Scielo	Scientific Electronic Library Online
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC	Sistema Nervoso Central
S	Estreptomicina
SP	São Paulo
TB	Tuberculose

TBM	Tuberculose Meníngea
TM	Tuberculose Miliar
TC	Tomografia Computadorizada
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta resolução
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TT	Teste Tuberculínico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	12
1. TUBERCULOSE.....	12
1.2. TUBERCULOSE MILIAR.....	16
OBJETIVO.....	21
PATOGÊNESE.....	22
DIAGNÓSTICO.....	28
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	35
RELATO DE CASO.....	37
DISCUSSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica endêmica que ficou conhecida no século XIX como peste branca, ao dizimar centenas de milhares de pessoas em todo o mundo. É uma doença prevenível e curável, porém, apesar do avanço tecnológico na área da saúde, a TB se encontra dentre as 10 maiores causas de óbito no mundo.¹

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, também denominado bacilo de Koch (BK). O *M. tuberculosis* é uma bactéria aeróbia, com parede celular rica em lipídios e é classificado como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), tem baixa permeabilidade, o que ocasiona uma redução na efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (ROSSMAN; MACGREGOR, 1995).

A TB é causada pela deposição da bactéria denominada de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*) ou bacilo de Koch (*BK*), a transmissão se faz por via respiratória, através da inalação de aerossóis (partículas aéreas de 1 a 5 micra de diâmetro) produzidos durante o falar, cantar, tossir ou espirrar de uma pessoa bacilífera. As gotículas de Plüger quando exaladas, tornam-se secas e se transformam em partículas menores, denominadas de núcleos de Wells. Estes contêm de um a dois bacilos e podem manter-se em suspensão no ar por algumas horas, sendo capazes de alcançar os alvéolos, onde podem se multiplicar e provocar a chamada primo-infecção. Existem outras vias de transmissão, embora raras, como é o caso da pele e da placenta.^{2; 3}

O bacilo da tuberculose é considerado um parasita intracelular facultativo, devido a sua capacidade de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias e tem virulência variável. Seu tempo de desenvolvimento pode variar de 14 a 20 horas, dependendo do meio de cultura empregado para seu crescimento.⁴

As micobactérias têm a forma de um bastonete que não formam esporos e se diferenciam das demais por reterem a fucsina básica em sua parede celular, mesmo na presença de álcool e ácido, daí a denominação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Não são formadoras de colônias, porém formam agrupamentos característicos de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas, característica importante para a visualização e diferenciação do bacilo em análises microscópicas, suas dimensões podem variar entre 0,2 e 0,6 por 1 a 10 μm .^{5,6}

Existem mais de 200 espécies de micobactérias, muitas são saprófitas – microorganismos sem clorofila que obtêm os seus nutrientes a partir de tecidos, mortos e/ou em decomposição, de plantas ou animais. Dentre as espécies de micobactérias que mais frequentemente causam doença em humanos são a *Mycobacterium tuberculosis* e a *Mycobacterium leprae*.⁶

No ano de 2019 cerca de 10.000.000 de pessoas adoeceram de tuberculose; 1.400.000 pessoas morreram e 465.000 pessoas adoeceram com tuberculose resistente a medicamentos neste mesmo ano, a nível mundial.⁷

No Brasil, em 2019, foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes. Já em 2020, foi registrado 66.819 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes.⁷

Essa doença possui inúmeras manifestações clínicas, sendo a maioria inespecífica, porém facilmente identificáveis. Elas podem ser insidiosas, com o paciente apresentando-se com febre baixa, tosse, sudorese noturna e inapetência e devido a essa baixa especificidade, o diagnóstico pode ocorrer tardiamente.^{8,2}

A TB pode se apresentar de duas formas clínicas: forma pulmonar e extrapulmonar. A forma pulmonar acomete exclusivamente o parênquima pulmonar, já a forma extrapulmonar apresenta-se de diferentes formas: linfadenite tuberculosa, tuberculose pleural, empiema tuberculoso, tuberculose das vias aéreas superiores, tuberculose geniturinária, tuberculose gastrointestinal, tuberculose esquelética, meningite tuberculosa, tuberculoma, pericardite tuberculosa e tuberculose miliar.⁹ Na forma pulmonar há subdivisões, que são: primária, pós-primária e miliar. Alguns

autores consideram a forma miliar como uma TB extrapulmonar, e não uma subdivisão da TB pulmonar.⁹

O diagnóstico de TB deve ser suspeitado em pacientes com manifestações clínicas e fatores epidemiológicos relevantes, como história prévia de infecção ou doença por TB, conhecida ou possível exposição à TB, residência (passada ou presente) onde a TB é endêmica, viagem (antiga ou recente) para uma área onde a TB é endêmica.¹⁰

Pacientes sendo avaliados para TB pulmonar que apresentam risco de saúde pública para a transmissão devem ser admitidos e isolados com precaução para gotículas, anteriormente chamada isolamento por pressão negativa. Um quarto de isolamento de infecções transmitidas pelo ar, deve ser de ocupação única, com sistema de ventilação que gere pressão negativa em relação ao exterior da sala, ou seja, que permita a fluidez do ar para dentro da sala, mas não para fora dela, desta forma impedindo que as gotículas infecciosas escapem do quarto.^{10,3}

Existem muitas manifestações clínicas significativas que devem ser consideradas para o diagnóstico, tais como tosse com uma duração maior que 2-3 semanas, febre, sudorese noturna, anorexia, adinamia, perda de peso. No entanto, o diagnóstico será estabelecido definitivamente através do isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de uma secreção corporal (cultura de escarro, lavado broncoalveolar ou líquido pleural) ou tecido, como por exemplo uma biópsia pleural ou biópsia pulmonar. Além destas, participam do diagnóstico da TB pulmonar as seguintes modalidades de exames: exame bacteriológico do escarro: baciloscopia e cultura para BK; Testes Moleculares: Teste de Amplificação Ácido Nucleico (NAAT); biópsia (histopatológico e microbiológico de tecidos); radiológico: radiografia e tomografia de tórax; IGRA e Teste Tuberculínico (TT).¹⁰

A tuberculose é quase sempre curável se os pacientes forem tratados com terapia antituberculínica eficaz e de maneira ininterrupta. A adesão ao tratamento é fundamental para a cura de pacientes individuais, controlando a disseminação da infecção e minimizando o desenvolvimento de resistência aos medicamentos.

A adesão incompleta ao tratamento é um desafio no tratamento da tuberculose e um grande obstáculo à eliminação da doença. Os pacientes não aderentes demoram mais para converter o escarro para cultura negativa, são mais

propensos a adquirir resistência à droga e requerem regimes de tratamento mais longos. Em geral, até a metade dos pacientes não segue as recomendações médicas ou não usa medicações conforme prescrito.

Visando aumentar a adesão ao tratamento da tuberculose e reestruturar os serviços de saúde, desde o início da década de 90 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a adoção da estratégia “directly observed treatment, short course” (DOTS, tratamento diretamente observado de curta duração). A estratégia DOTS inclui cinco elementos: 1. Compromisso político e apoio financeiro para a manutenção das atividades de controle da Tuberculose; 2. Identificação dos casos de tuberculose através da baciloscopia do escarro de sintomáticos respiratórios; 3. Esquema de fármacos antituberculose padronizado e administrado através de programas de tratamento diretamente observado (TDO) pelo menos nos 2 primeiros meses de tratamento; 4. Garantia do suprimento regular dos medicamentos antituberculose; 5. Sistema de notificação e avaliação dos resultados do tratamento de cada paciente e do programa de controle de tuberculose como um todo.¹¹

O TDO é recomendado para todas as formas de tuberculose nos EUA e na Europa, pois parece estar significativamente associado com o aumento da conversão da baciloscopia do escarro (de positiva para negativa) durante o tratamento.¹¹

A TB é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Todos os casos sejam novos, recidiva ou retratamento (reentrada), devem ser informados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação para iniciar o tratamento. O mesmo ocorre para as situações de desfecho do caso: cura, abandono de tratamento, recidiva ou óbito (por tuberculose e por outras causas durante o tratamento para tuberculose), todos devem ser notificados.¹¹

No Brasil, as medicações antituberculose não estão disponíveis para comercialização. Os pacientes conseguem as drogas de forma gratuita, sendo o fornecimento garantido pelo Programa Nacional de Controle a Tuberculose (PNCT). Esses medicamentos são amplamente distribuídos na rede de saúde pública, mas somente são entregues ao paciente apenas se for apresentada a ficha de notificação

preenchida, e esta responsabilidade de preencher a notificação é do profissional de saúde. ¹¹

1.2 Tuberculose Miliar

A tuberculose miliar é uma doença clínica resultante da disseminação hematogênica do *Mycobacterium tuberculosis*. Pode surgir como resultado de uma infecção primária progressiva ou através da reativação de um foco latente com posterior propagação através da corrente sanguínea. John Jacobus Manget no ano de 1700 batizou o termo miliar devido a comparação dos pulmões envolvidos como sementes de milho, tendo sua superfície coberta com pequenos nódulos brancos firmes. O termo TB miliar era originalmente patológico e também uma descrição radiográfica, no entanto com o avançar das pesquisas e as descobertas atuais, sabe-se que denota todas as formas de tuberculose linfohematogênicas progressivas e amplamente disseminadas. Esta forma de TB acomete órgãos com alto fluxo sanguíneo, a exemplo: sistema linfático, ossos e articulações, fígado, pulmões, SNC e supra-renais ¹⁰. Pode ser classificada de acordo com o local de acometimento, ou seja tanto extrapulmonar como pulmonar.

Em 2018, a TB extrapulmonar foi representa cerca de mais de 20% dos casos notificados nos EUA e menos de 2% nos pacientes imunocompetentes. Em necropsias, a TB miliar pode estar presente em 0,3 a 13,3% de todos os exames – configurando doença não diagnosticada em vida e entre 12 e 40,5% dos exames necroscópicos de pacientes com TB. ^{6,12,13,14}

As manifestações clínicas e achados radiológicos podem ser inespecíficos e por este motivo por vezes atrasam o diagnóstico da doença. Por outro lado a radiografia de tórax com a presença de um infiltrado miliar difuso, imagens de TCAR ou evidência histopatológica de tubérculos miliares em amostras de tecido obtidas de múltiplos órgãos podem ser determinantes no diagnóstico. ¹²

No contexto de TB miliar, as manifestações clínicas tendem a ser mais subagudas ou crônicas, como falha no tratamento inicial, febre de origem desconhecida, disfunção de múltiplos órgãos, sudorese noturna, mas também podem ser atípicas, dificultando o diagnóstico visto que os sintomas são de acordo com os órgãos afetados, levando ao atraso do início do tratamento. 10 Quando ocorrem manifestações clínicas agudas, a tuberculose miliar pode culminar num quadro fulminante incluindo choque séptico, síndrome do desconforto respiratório agudo e disfunção de múltiplos órgãos. ^{16,10}

Os sinais e sintomas mais prevalentes são: febre (35-100%), calafrios (15-28%), anorexia (24-100%), emagrecimento (20-100%), sudorese noturna (8-100%), fadiga/fraqueza (25-100%), dor torácica (3-49%), dispnéia (8-100%), hemoptise (3-15%), cefaléia (2-18%), alteração do sensorio (5-26%), náuseas (1-19%), dor abdominal (5-19%), diarreia (2-3%), sintomas urinários (2-6%), hipertermia (35-100%), palidez (36-59%), cianose (1-2%), icterícia (5-9%), linfadenopatia (2-30%), hepatomegalia (14-62%), esplenomegalia (2-32%), ascite (4-38%), tubérculos coroidais (2-12%), sinais neurológicos (3-26%) . ¹²

Em áreas onde a TB é endêmica, com aumento da transmissão do Mt, a reinfecção também tem um papel importante no desenvolvimento da TM. A generalização inicial se desenvolve ainda no curso da doença primária, a doença tem início agudo e progride rapidamente. A generalização tardia, ocorre durante a doença pós-primária e pode progredir rapidamente, episódica ou prolongada, denominada de TB miliar crônica. ^{17,18}

Essa forma de apresentação da tuberculose é mais prevalente em pacientes com vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV/SIDA), pós-transplantes, em uso de drogas imunossupressoras, pós-gastrectomizados, infecções infantis, etilismo, tabagistas, diabetes mellitus, doenças do tecido conjuntivo, gravidez, pós-parto, malignidade subjacente, silicose com

desnutrição e em programa de hemodiálise contínua, sendo o aumento da incidência desses fatores a fonte principal para a mudança na epidemiologia dessa afecção.^{6,12}

O tratamento da TB padrão é a base do manejo da doença, tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão da doença. Não há consenso quanto à duração ideal do tratamento em pacientes com TB miliar. As diretrizes da American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control (CDC) e Infectious Disease Society of America (IDSA), do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica e do relatório de 2015 do Comitê de Doenças Infecciosas, Academia Americana de Pediatria (AAP) do Reino Unido e o Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil recomendam 6 meses de tratamento - fase intensiva de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol ou estreptomicina (RHZE) - seguido por uma fase de manutenção de 4 meses com isoniazida e rifampicina para casos recém-diagnosticados de TB miliar sem envolvimento meníngeo.^{12, 19}

O esquema básico atualmente utilizado no Brasil para o tratamento de adultos com tuberculose sem suspeita clínica de resistência consiste em 2 fases (Quadro 1):

1ª) Fase intensiva: tomada diária, durante 2 meses, do esquema RZHE sob a forma de dose fixa combinada (DFC);

2ª) Fase de manutenção: tomada diária, durante 4 meses, o esquema RH (DFC), sendo utilizado para todas* as formas da doença em pacientes acima de 10 anos. Esta fase pode ainda ser prolongada para 7 meses em situações especiais, após a consulta de uma unidade de referência.

*A exceção é nos casos de pacientes com meningite por tuberculose, os quais, na fase de manutenção, são tratados por 7 meses e com a associação de um corticosteroide oral.

Quadro 1: Esquema de tratamento para todos os casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono.^{a 11}

Esquema ^b	Fármaco (mg/comprimido) ^c	Peso (kg)	Dose
Fase intensiva 2RHZE	RHZE (150/75/400/275)	20 - 35 36 - 50 51-70 >70	2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos 5 comprimidos
Fase manutenção 4RH	RH (150/75)	20 - 35 36 - 50 51-70 >70	2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos 5 comprimidos

R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; e E: etambutol.

^aOs medicamentos são em comprimidos com dose fixa combinada. ^bO número que antecede a sigla indica o número de meses do tratamento. ^cDose respectiva em mg de cada comprimido abaixo da sigla de cada medicamento. ¹¹

Os comprimidos devem ser tomados, preferencialmente em jejum, devido a biodisponibilidade das drogas ser maior quando ingeridos dessa forma. Caso não seja possível e houver a necessidade de se ingerir com alimentos ou líquidos, deve-se evitar alimentos ricos em glicose ou lactose, pois essas reduzem a absorção da isoniazida.

Nos casos de impossibilidade de uso do esquema básico por intolerância a dois ou mais medicamentos, está indicado o uso do esquema para tuberculose multirresistente (TBMR). Nas situações de falência de tratamento (segundo o PNCT, persistência da positividade no escarro ao final do tratamento, indivíduos com baciloscopia positiva com resultados ++ ou +++ e que mantêm essa situação até o quarto mês de tratamento; e aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por 2 meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento), deve-se prolongar a utilização do esquema básico até o resultado da cultura e do teste de sensibilidade. Devem ser considerados a possibilidade de infecção por micobactéria não tuberculosa, erro nas dosagens, irregularidade de uso e absorção inadequada dos medicamentos.

Neste seguimento é apresentado um caso clínico que representa a complexidade diagnóstica desta doença e, por isso, uma das dificuldades na sua erradicação devido a atrasos diagnósticos.

2 OBJETIVOS

Relatar o caso de um paciente jovem, previamente hígido, com diagnóstico inicial de tuberculose miliar em apresentação grave, contribuindo para um diagnóstico precoce, tratamento individualizado, resposta clínica e prognóstico desta rara entidade. Realizada também revisão da literatura com base na pesquisa nos seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (Scielo), PubMed e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), UPTODATE. Foram encontrados 3 casos nos quais o paciente em estudo era imunocompetente com diagnóstico de tuberculose miliar.

3 PATOGÊNESE

Classicamente foram elaboradas múltiplas abordagens para estudar a virulência da tuberculose. Ao longo dos anos foram desenvolvidas, incluindo aquelas que examinam fatores de virulência do *MT*, fatores bacterianos associados à sobrevivência intracelular ou sobrevivência em um modelo animal e diferenças genotipadas na prevalência comunitária de cepas clínicas.

A patogênese da tuberculose pode ser influenciada por particularidades relacionadas ao hospedeiro e é isto que determinará os desfechos após uma infecção por *MT*. Estes podem envolver fatores genéticos hospedeiros que aumentam a suscetibilidade à infecção ou progressão da doença após a exposição.

Fatores de virulência — Os seguintes produtos do *MT* foram descritos como fatores de virulência antes da introdução de ferramentas de biologia molecular para estudar o *MT*:

- Glicolipídios ácidos micólicos e dimicolato de trealose ("fator cordão"), que podem provocar a formação de granuloma no tecido animal
- Catalase-peroxidase, que resiste à resposta oxidativa celular hospedeira
- Sulfatos e dimicolato de trealose, que podem desencadear toxicidade em modelos animais
- Lipoarabinomanano (LAM), que pode induzir citocinas e resistir ao estresse oxidativo hospedeiro

Esses produtos e suas variantes são encontrados em muitos membros da espécie *Mycobacterium*, deste modo que seu papel específico na patogênese do *MT* não é claro. ²⁵

Muitos fatores adicionais chamados de virulência foram identificados por técnicas de biologia molecular. *M. tuberculosis* "Fatores de virulência" são frequentemente definidos como produtos bacterianos cuja interrupção (baseada na comparação com o tipo selvagem *M. tuberculosis*) leva à diminuição da capacidade do mutante de se conectar ou entrar em células mamíferas in vitro, diminuição do

crescimento *in vitro* em meio artificial ou dentro de células mamíferas, atenuação em um modelo de infecção animal, diminuição da capacidade de induzir citocinas associadas à doença em macrófagos infectados *ex vivo*, incapacidade de escapar de moléculas de efeitos imunológicos hospedeiros, e incapacidade de induzir alterações (por exemplo, inibição do metabolismo) em alvos celulares fora de si mesmo ²⁵. Com *m. tuberculosis*, esses fatores podem incluir lipídios de parede celular, proteínas e seus fatores regulatórios; proteínas secretas e seus reguladores; transportadores lipídicos; vias metabólicas; e outras proteínas de função desconhecida ²⁵. Fatores de virulência também podem ser identificados epidemiologicamente comparando cepas de *M. tuberculosis* implicadas em surtos comunitários com outras cepas clínicas ou laboratoriais menos frequentes ²⁵.

Uma abordagem comum para estudar o fenótipo de virulência de um patógeno intracelular é identificar produtos de superfície bacteriana que mediam a absorção do organismo em células não fagocíticas. O primeiro produto bacteriano a ser identificado dessa forma é a proteína invasina da *pseudotuberculose yersínia*. ²⁵ A importância da entrada do MT nas células epiteliais na patogênese da TB não é clara; a maioria dos estudos que examinam *Micobacterium tuberculosis* – interações de células mamárias se concentram em células fagocíticas (macrófagos e células dendríticas). Deve-se notar, no entanto, que o local inicial de infecção pulmonar por *M. tuberculosis* é o espaço aéreo alveolar, que é composto por pneumócitos tipo I e tipo II; estas são células epiteliais. As células tipo I compreendem cerca de 96% da superfície alveolar; as células tipo II cobrem cerca de 4% da superfície, mas compreendem 60% de todas as células epiteliais alveolares ²⁷. Assim, é mais provável que *m. tuberculosis* encontre e entre em pneumócitos antes de serem tomados por macrófagos alveolares. Pouco se sabe sobre a interação *in vivo* do *M. tuberculosis* com células epiteliais alveolares.

Existem cerca de 13 genes que codificam proteínas e parede celular integral. A interrupção deste ação leva a uma virulência aprimorada deste mutante em comparação com o tipo selvagem em modelos animais. ²⁶ Esta observação pode estar relacionada com a capacidade de *M. tuberculosis* de estabelecer infecção latente *in vivo*. Diferenças na estrutura, composição e metabolismo das moléculas lipídicas da parede celular contribuem para diferenças no desfecho clínico nos

hospedeiros mamíferos. In vivo, durante a fase crônica da infecção, *M. tuberculosis* metaboliza lipídios em vez de carboidratos. ²⁶

Fatores associados ao destino intracelular e in vivo do *Micobacterium tuberculosis*. — Em camundongos, o MT pode ser observado no interior de macrófagos alveolares e células dendríticas nos pulmões cerca de 14 dias após a infecção por aerossol pela bactéria. O *MT* entra nessas células após a ligação a uma variedade de receptores nessas células e acredita-se que o engajamento de certos receptores pode determinar o destino intracelular do MT.

Além disso, lipídeos do *M. tuberculosis*, incluindo lipoarabinomanano, lipomanano, manosídeo de fosfatidilinositol, e uma lipoproteína são considerados moléculas de padrão molecular associado ao patógeno. O engajamento desses ligantes por em macrófagos induz uma resposta próinflamatória, incluindo a expressão do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e interleucinas. TLR-4 também pode envolver *PAMPs* e o *MT*. ²⁶

Assim, desde a fase inicial da infecção, o MT pode iniciar o controle de seu destino intracelular. No entanto, a importância da autofagia no controle da MT permanece incerta.

Quando o MT estabelece uma infecção, uma característica patogênica importante é a capacidade do organismo de estabelecer infecção latente, o que pode dar origem à doença de reativação. Uma vez que a reativação da TB é a forma mais comum da doença, fatores bacterianos associados à latência e transição da latência para a doença ativa são fatores importantes de virulência.

tem uma predileção particular para os pulmões. Em camundongos imunocompetentes, cepas virulentas de *M. tuberculosis* crescem progressivamente nos pulmões, mas não no baço ou fígado. ²⁶

Fatores metabólicos associados à sobrevivência bacteriana — Desenvolve-se um modelo in vitro que imita o estado fisiológico do MT durante a latência in vivo. Quando o *MT* é cultivado sob condições microaerófilas, um estado

chamado não replicante, persistente (NRP1) é produzido e a atividade desidrogenase da glicina é induzida. Em contraste, o crescimento sob condições anaeróbicas produz um estado chamado NRP2 no qual a atividade desidrogenase da glicina diminui, mas o organismo ainda sobrevive desde que a perda de oxigênio ocorra lentamente e tenha passado pelo estágio NRP1 por um período de tempo. Quando o oxigênio é reintroduzido em organismos cultivados anaerobicamente, o patógeno sai do estado NRP2. Tal sistema in vitro poderia potencialmente ser usado para examinar a expressão genética diferencial e, assim, identificar fatores bacterianos especificamente necessários nessas condições de crescimento.

A sobrevivência bacteriana no crescimento de fase estacionária às vezes é usada como modelo in vitro para estudar persistência intracelular. Alguns estudos acima sugerem que a latência bacteriana está associada a um estado hipóxico no hospedeiro. ²⁶

Não está claro se alguma das observações feitas com modelos in vitro ou modelos animais não humanos de latência são preditivas de infecção latente humana. Até agora, não foram identificados fatores em que o MT esteja associado à progressão de um estado paucibacilar de infecção latente para estado multibacilar da doença. A identificação desses fatores poderia levar à intervenção direcionada (drogas, vacinas) para evitar essa transição, o que contribuiria muito para o controle da TB. ²⁶

Diferenças na virulência dos isolados clínicos — A genotipagem de casos isolados tem demonstrado uma série de grupos que representam uma grande proporção de novos casos de TB em diferentes áreas geográficas, sugerindo que tais cepas podem ser mais virulentas do que outras. As *linhagens de MT* têm sido associadas a manifestações clínicas da doença. Em um estudo, por exemplo, a linhagem da Ásia Oriental foi menos propensa a ser associada à TB extrapulmonar do que a linhagem indiana euro-americana, indo-oceânica ou da África Oriental. ²⁶

As razões biológicas para esta observação não são totalmente compreendidas.

Fatores Clínicos

Suscetibilidade genética à infecção — A análise genética de pares de irmãos tem sido usada para avaliar marcadores genéticos putativos para maior suscetibilidade à TB em populações na África. Foram identificados possíveis marcadores nos cromossomos 15q e Xq; os pesquisadores especulam que encontrar um gene de suscetibilidade em um cromossomo X pode explicar parcialmente o aumento da incidência de TB em homens em algumas populações.

Suscetibilidade adquirida à infecção — Os investigadores examinaram a via de resposta interferon (IFN)-gama em três pacientes com doença micobacteriana não tuberculínica grave e inexplicável. Em todos os três pacientes, IFN-gama era indetectável após a estimulação de amostras de sangue total, mas foi detectável quando estimulado na ausência do próprio plasma dos pacientes. Um autoanticorpo contra IFN-gama foi isolado do plasma dos pacientes e foi capaz de bloquear a regulação da produção do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa em resposta à endotoxina, no bloqueio da indução de genes influenciáveis por IFN-gama, e na inibição da suprarregulação da expressão de antígeno leucocitário humano (HLA) em células mononucleares sanguíneas periféricas. Esses defeitos adquiridos na via IFN-gama podem explicar suscetibilidades incomuns a patógenos intracelulares, incluindo micobactérias, em pacientes sem defeitos imunológicos subjacentes e geneticamente determinados.²⁶

Todos os genes hospedeiros associados à suscetibilidade à TB representam uma pequena fração de todos os casos de TB identificados no mundo. O fator hospedeiro mais importante que determina a suscetibilidade da TB à TB é a coinfeção do HIV, seguida por outras condições imunossupressoras, incluindo câncer, diabetes e medicamentos imunossupressores. Fatores ambientais, como aglomeração, baixo nível socioeconômico, baixo acesso à saúde e histórico familiar, também contribuem substancialmente para a incidência de TB em todo o mundo, e estes são importantes para a compreensão da patogênese da TB.^{7, 26}

Progressão da infecção latente para doença ativa — Fatores hospedeiros envolvidos na progressão da infecção latente para a doença ativa foram descritos em várias revisões. Um grande estudo na África tentou identificar bioassinaturas hospedeiras preditivas de progressão da infecção latente da TB para a doença. Os

pesquisadores seguiram prospectivamente adolescentes sul-africanos de 12 a 18 anos que foram infectados com *M. tuberculosis* e compararam as bioassinaturas de RNA sanguínea daqueles que desenvolveram TB durante o período de seguimento com aqueles que não o fizeram. Os 16 biomarcadores identificados apresentaram sensibilidade e especificidade de 54 e 83%, respectivamente, para prever progressão para TB nos 12 meses anteriores à TB.²⁶

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TB pulmonar deve ser suspeitado em pacientes com manifestações clínicas e fatores epidemiológicos relevantes, como:

- História prévia de infecção ou doença por TB
- Conhecida ou possível exposição à TB
- Residência (passada ou presente) onde a TB é endêmica
- Viagem (antiga ou recente) para uma área onde a TB é endêmica

Pacientes sendo avaliados para TB pulmonar que apresentam risco de saúde pública para a transmissão devem ser admitidos e isolados com precaução para gotículas (isolamento respiratório com máscara N95).

- Manifestações Clínicas

- Tosse > 2-3 semanas de duração
- Febre
- Sudorese noturna
- Perda de peso
- Queda do estado geral

O diagnóstico será estabelecido definitivamente através do isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de uma secreção corporal (cultura de escarro, lavado broncoalveolar ou líquido pleural) ou tecido (biópsia pleural ou biópsia pulmonar). No entanto, participam do diagnóstico da TB pulmonar as seguintes modalidades de exames:

- Exame bacteriológico do escarro: baciloscopia e cultura para BK
- Testes Moleculares: Teste de Amplificação Ácido Nucleico (NAAT)
- Biópsia: Histopatológico e microbiológico de tecidos
- Radiológico: radiografia e tomografia de tórax
- Teste Tuberculínico (TT)

Baciloscopia do escarro – A detecção de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no exame microscópico de esfregaços de expectoração corados é a ferramenta diagnóstica de TB mais rápida e barata. Os esfregaços podem ser preparados diretamente de amostras clínicas ou de preparações concentradas; material concentrado é preferido. O escarro deve ser de boa qualidade e pelo menos 3 mL de volume. Os esfregaços de escarro são menos sensíveis que o TRM-BK ou cultura; aproximadamente 10.000 bacilos por mL são necessários para a detecção de bactérias no esfregaço de BAAR usando microscopia de luz. A sensibilidade e valor preditivo positivo da baciloscopia são de aproximadamente 45 a 80% e 50 a 80%, respectivamente. A sensibilidade aumenta com a concentração da amostra e aumenta o número da amostra e pode chegar a 90%. A sensibilidade dos esfregaços corados é diminuída em pacientes com uma pequena carga de organismo.

Escarro – O escarro pode ser obtido espontaneamente (por tosse) ou pode ser induzido; os pacientes que fornecem amostras de escarro devem entender que a secreção nasofaríngea e a saliva não são expectoração. O escarro deve representar secreções do trato respiratório inferior e pelo menos 5 a 10 ml é ideal para um rendimento diagnóstico adequado. Uma série de pelo menos três amostras únicas deve ser coletada em intervalos de 8 a 24 horas (com pelo menos uma obtido no início da manhã). A obtenção de três amostras é útil para a cultura, mesmo se a primeira ou segunda amostra for positiva. Idealmente o escarro deve ser coletado em uma cabine de isolamento ou em uma área com controles ambientais apropriados.

Para pacientes que têm dificuldade em produzir expectoração, a expectoração pode ser induzida por inalação de solução salina hipertônica em aerossol, gerada por um nebulizador. Essas amostras podem parecer finas e lacrimejantes e devem ser rotulados como "escarro induzido" para que não sejam descartados pelo laboratório como inadequadas. Este procedimento deve ser administrado por pessoal treinado usando proteção respiratória apropriada em uma cabine de isolamento ou em uma área com controles ambientais apropriados.

Em geral, os rendimentos de amostras de expectoração e lavagem broncoalveolar induzida são comparáveis, e a expectoração induzida é mais segura e menos onerosa.

Cultura para micobactéria – todas as amostras clínicas suspeitas de conter micobactérias e sobretudo aquelas que há confirmação do diagnóstico devem ser cultivadas. A cultura convencional (fenotípico) é a ferramenta mais sensível para detecção de TB e pode detectar apenas 10 bactérias/mL; a sensibilidade e especificidade da cultura de escarro são cerca de 80 e 98%, respectivamente. A cultura é necessária para testes de sensibilidade (pelo menos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) a drogas e para identificação de espécies. Se o testes de sensibilidade demonstrar resistência a alguma das drogas de primeira linha, os isolados devem passar por testes de rotina para suscetibilidade a agentes de segunda linha. É o método padrão ouro para o diagnóstico de TB suscetível e resistente a medicamentos. Como o *Mycobacterium tuberculosis* é um microorganismo de crescimento lento, os resultados das culturas podem demorar de um a três meses para ficarem prontos. Infelizmente, apenas 15-20% dos casos de tuberculose pulmonar são submetidos à cultura e ao teste de sensibilidade no Brasil.

Testes Moleculares - estão disponíveis para detecção do DNA do complexo *M. tuberculosis* e mutações comuns associadas à resistência a drogas.

Existem dois tipos principais de ensaios moleculares:

- Testes baseados em sondas (não-sequenciamento): NAAT (teste amplificado de *Mycobacterium tuberculosis* direct (MTD) e o teste Xpert MTB / RIF).
- Ensaios baseados em sequências

A principal distinção entre esses tipos de ensaios é que, em geral, os testes baseados em sonda podem detectar se uma mutação genética está presente, mas não podem fornecer a informação da sequência para a (s) mutação (ões) específica

(s). Esta informação pode ser importante porque nem todas as mutações genéticas dentro de uma determinada região conferem resistência a drogas; mutações silenciosas ou sem sentido podem ser detectadas por ensaios baseados em sonda e resistência a drogas de sinal, mesmo que não confirmem resistência a drogas em cultura. Em contraste, os ensaios baseados em sequência podem fornecer informações sobre a natureza de uma mutação específica e, portanto, podem prever a resistência a medicamentos com maior precisão. Portanto, os resultados obtidos de um ensaio baseado em sonda sugestivo de resistência devem ser confirmados com um ensaio baseado em sequências ou por cultura.

Teste baseado em sonda (NAAT) - Testes baseados em sonda, também conhecidos como testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), alguns podem detectar genes que codificam a resistência a drogas. Eles devem ser utilizados para o diagnóstico rápido (24 a 48 horas) de organismos pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* em pacientes com suspeita de TB. O NAAT tem excelente valor preditivo positivo nas amostras positivas para BAAR para distinguir micobactérias tuberculosas de não tuberculosas (> 95%) e pode estabelecer rapidamente a presença de TB em 50 a 80% das amostras negativas para BAAR (que acabaria por ser cultura positiva). Os NAAT não substituem os papéis do esfregaço e cultura para micobactéria no algoritmo de diagnóstico para TB; a cultura é necessária para a confirmação da identificação e para o teste de sensibilidade a medicamentos. Um resultado positivo, suporta o diagnóstico de TB nas circunstâncias clínicas e epidemiológicas apropriadas; esfregaço positivo com NAAT positivo é considerado suficiente para o diagnóstico de TB. Um resultado negativo de NAAT, não é suficiente para excluir a presença de TB ativa ou resistência a drogas. Resultados NAAT falso-positivos podem ocorrer no contexto de contaminação e erro de laboratório. Além disso, o NAAT pode detectar o ácido nucléico de organismos mortos e vivos, para que o teste possa permanecer positivo mesmo após a terapia apropriada. Portanto, estes testes moleculares são apropriado apenas para fins de diagnóstico inicial e não podem ser usado para monitorar a resposta ao tratamento.

A resistência à rifampicina pode ser detectada pelo Xpert MTB / RIF ou MTBDRplus, a resistência à isoniazida pode ser detectada pelo MTBDRplus e a

resistência às fluoroquinolonas e agentes injetáveis pode ser detectada pelo MTBDRsl.

Testes baseados em seqüências - Ensaio baseado em seqüência podem fornecer a identidade genética de uma mutação em particular e, portanto, podem prever a resistência a medicamentos com maior precisão do que ensaios baseados em sonda. Os métodos incluem pirosequenciamento, sequenciamento Sanger e sequenciamento de próxima geração. Estes ensaios continuam sendo estudados e não são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

Biópsia – A biópsia de tecido pode estabelecer um diagnóstico definitivo de TB quando outros testes não são diagnósticos e quando se quer investigar acometimento de outros órgãos, além do pulmão. As amostras de biópsia permitem estudos microbiológicos e exame histopatológico.

Radiografia de tórax – A radiografia de tórax faz parte da abordagem inicial para uma avaliação diagnóstica de um paciente com suspeita de TB; é uma ferramenta útil para avaliar pacientes sintomáticos com fatores de risco epidemiológicos apropriados para TB. A TB pulmonar ativa geralmente não pode ser distinguida da doença inativa com base apenas na radiografia, e as leituras de "fibrose" ou "cicatrização" devem ser interpretadas no contexto da apresentação clínica e epidemiológica. Nas fases mais iniciais da doença este exame, pode se apresentar normal. As alterações classicamente mais encontradas são:

- Infiltração focal dos lobos superiores, segmento apical e posterior
- Infiltração lobar ou segmentar
- Adenopatia hilar
- Cavitação
- Fibrose e tração
- Tuberculoma

- Lesões fibronodulares
- Derrame pleural

Observa-se que na reativação da TB, os lobos superiores são o local mais comum da doença. Às vezes, apenas os lóbulos inferiores são afetados; isso pode levar a diagnósticos errados como pneumonia viral ou bacteriana, bronquiectasias ou carcinoma. A TB do campo pulmonar inferior refere-se ao envolvimento da doença abaixo da hilo (incluindo as regiões perihilares) na imagem torácica. A incidência em adultos é de 2 a 9%. A consolidação na TB do campo pulmonar inferior tende a ser mais extensa e homogênea do que a TB do lobo superior. A cavitação pode ocorrer, e grandes cavidades foram descritas. Os sintomas no lobo inferior TB são geralmente subagudos no início (média de 12 semanas) ou crônicos (até 6 meses). O menor envolvimento do lobo pode ser uma manifestação da TB primária (com envolvimento de linfonodos adjacentes), reativação da TB (envolvendo os segmentos superiores dos lóbulos inferiores) ou TB endobrônquica. Esta pode afetar campos pulmonares inferiores tanto na infecção primária (especialmente quando os linfonodos adjacentes estão envolvidos) quanto a reativação (disseminação da doença do lobo superior pode infectar os campos pulmonares inferiores). Pacientes idosos e portadores de HIV, diabetes, doença renal ou hepática, aqueles que recebem corticosteroides e aqueles com silicose subjacente aparecem com maior risco de tuberculose de lobo inferior. No entanto, muitos pacientes não têm doenças médicas subjacentes. Estudos em asilos sugerem que a Tuberculose de lobos mais baixos pode ser uma manifestação da TB ativa em uma população mais velha, tuberculino-negativa, com doenças subjacentes significativas ou oligossintomática. Em alguns casos, os pacientes são suspeitos ou conhecidos por terem tido TB anteriormente, mas desenvolvem reinfeção exógena, talvez devido à perda de hipersensibilidade tecidual demonstrada.

Tomografia computadorizada (TC) de tórax – é mais sensível que a radiografia simples de tórax para identificar processos parenquimatosos e nodais precoces ou sutis.

Ressonância magnética (RM) de tórax – neste exame podem ser vistas linfadenopatia intratorácica, espessamento pericárdico e derrames pericárdico e pleural.

Prova Tuberculínica (PT) ou Teste Tuberculínico (TT) Ou Derivado de Proteína Purificada (PPD) – o Teste Tuberculínico (PT) é um exame muito importante na investigação da tuberculose. Sua realização baseia-se na inoculação intradérmica de um Derivado Proteico Purificado (PPD) do *M. tuberculosis*. Dentro de 48 – 96h avalia-se o resultado, com a medida do maior diâmetro transverso da área de endureção usando uma régua milimetrada. Essa área de endureção representa uma reação imune do hospedeiro contra o derivado que foi inoculado. Está indicado na investigação de tuberculose ativa e no diagnóstico de infecção latente, tanto em crianças quanto em adultos. Se TT > 5 mm em vacinados há mais de dois anos ou TT > 10 mm em vacinados há menos de dois anos, deve-se pensar em infecção. Eventualmente, o TT pode ter reações falsamente positivas ou negativas (exemplo: falso-positivas indivíduos infectados por outras micobactérias ou vacinados pelo BCG, principalmente se vacinados (ou revacinados) após o primeiro ano de vida, quando o BCG produz reações maiores e mais duradouras; falso-negativas: tuberculina mal conservada, exposta à luz; contaminação com fungos, diluição errada, tuberculose grave ou disseminada, imunodepressão grave, gravidez, febre após a realização do TT...).²⁸

5 Diagnóstico diferencial da TB miliar

O diagnóstico diferencial da TB miliar é amplo e depende do grau de disseminação e do envolvimento de tecidos e órgãos específicos. A distribuição anatômica de lesões granulomatosas dentro do pulmão na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) pode ser útil para distinguir processos hematogênicos disseminados como a TB miliar (que exibe uma distribuição aleatória de lesões) de distúrbios centrados nas vias aéreas (como doenças inalatórias) e processos centrados na via linfática (como sarcoidose) ²⁹.

Um padrão miliar na imagem torácica pode ser devido a muitas condições, incluindo

- **Histoplasmose** – As manifestações clínicas da histoplasmose incluem febre, fadiga, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. As manifestações pulmonares podem incluir pneumonia, adenopatia, massa pulmonar, nódulo pulmonar e/ou doença pulmonar cavitária. Sendo neste caso o diagnóstico estabelecido através de histopatologia, cultura, detecção de antígenos ou sorologia.
- **Sarcoidose** – As manifestações clínicas de sarcoidose incluem tosse, dispneia, dor no peito, lesões oculares e/ou lesões cutâneas. A adenopatia bilateral hilar é uma clássica constatação de radiografia torácica; pode estar ausente e/ou ocorrer em combinação com opacidades parenquimatosas. O diagnóstico baseia-se em manifestações clínicas e radiográficas compatíveis e na detecção histopatológica de granulomas não alimentares.
- **Pneumonia de hipersensibilidade** – Pneumonite subaguda ou hipersensibilidade crônica é uma doença pulmonar intersticial caracterizada por tosse produtiva, dispneia, fadiga, anorexia e perda de peso. O diagnóstico baseia-se no histórico de exposição, avaliação clínica, achados radiográficos e fisiológicos e na resposta à evasão do suposto agente etiológico.
- **Talcoose pulmonar** – As manifestações clínicas de talcoose pulmonar (granulomatose de corpo estranho) são geralmente inespecíficas, como dispneia, tosse ou aumento na produção de escarro. Alguns pacientes são assintomáticos; suores noturnos, perda de peso e hemoptise ocorrem menos comumente. A história clínica e os achados radiográficos são muitas vezes altamente sugestivos; quando o diagnóstico não é claro, a broncoscopia flexível com lavagem broncoalveolar é justificada.

- **Hemosiderose pulmonar** – A apresentação clínica da hemosiderose pulmonar varia de uma doença aguda de início agudo com hemoptise e dispneia a um processo insidioso caracterizado por fadiga, anemia e dispneia progressiva lentamente. A radiografia demonstra opacidades alveolar de vidro terrestre bilateral. Macrófagos alveolares carregados de hemossiderina podem ser identificados em escarro, fluido de lavagem broncoalveolar e biópsia pulmonar.
- **Carcinoma broncoalveolar primário** – Achados radiográficos do carcinoma bronquioloalveolar podem ser variáveis e variam de um número solitário ou limitado de nódulos a doenças miliárias mais extensas ou infiltrações parenquimatosas difusas. O diagnóstico é estabelecido através da histopatologia.
- **Metástases tumorais** – A doença metastática de neoplasias primárias como tireoide ou rim pode apresentar nódulos radiográficos ou aparência miliária. O diagnóstico é estabelecido através da histopatologia.
- **Propagação da infecção piogênica a partir de um local remoto** – A infecção bacteriana pode atingir o pulmão através da propagação hematogena e/ou através de embolização séptica. O diagnóstico é estabelecido através da cultura bacteriana.

6 RELATO DE CASO

Paciente F.S.F, masculino, 29 anos, solteiro, pardo, evangélico não praticante, sem filhos, natural de Mato Grosso do Sul - MS, procedente de São Paulo – SP, com cicatriz de vacina BCG, vendedor, reside em casa com os pais e o irmão, independente para atividades instrumentais da vida diária (AIVDs) e atividades básicas da vida diária (ABVDs), admitido em emergência de Hospital da capital de SP com história de diagnóstico recente de tuberculose, em tratamento ambulatorial com esquema básico, combinação de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (2 RHZE) 05 dias antes de buscar o pronto socorro (PS). Devido não apresentar melhora clínica, foi encaminhado por Unidade Básica de Saúde (UBS) ao PS devido relato de dispnéia e dessaturação (89% em ar ambiente). Referia que 03 meses antes da admissão hospitalar começou a apresentar quadro de hiporexia e perda ponderal (aproximadamente 30kg), evoluindo com sensação febril, tosse seca e astenia, sintomas que progrediram 2 meses depois para dispnéia aos moderados – pequenos esforços, motivando-o a buscar ajuda médica 02 semana antes de sua internação em outro hospital, sendo realizada tomografia (TC) de tórax e baciloscopia + Teste Rápido Molecular em escarro, confirmando o diagnóstico – na ocasião.

Havendo dado início ao tratamento e não tendo apresentado melhora clínica, foi à UBS mais próxima de casa em 14 de janeiro de 2021 que o encaminha para internação. O jovem foi colocado em isolamento respiratório e o tratamento medicamentoso foi continuado. Exames laboratoriais iniciais evidenciaram lesão hepatocelular (anexo 1), tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) confirmava tuberculose miliar e tuberculose pulmonar associadas, além de quadro de importante síndrome consumptiva e sugestão de envolvimento neurológico como tremores em membros superiores, desequilíbrio na marcha e confusão mental, porém com exame de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e TC de crânio normal.

O esquema básico foi suspenso e esquema alternativo para TB foi iniciado conforme orientação do manual para TB 2019 do Ministério da Saúde (MS) (REZLx –600 / 400 / 2000 / 1000). Após introdução do novo esquema, lesão hepatocelular esclarecida como de causa medicamentosa e solucionada, paciente apresentou pneumotórax espontâneo em hemitórax direito (figura 1), seguido de esquerdo

(figura 2, figura 3, figura 4) e 03 dias após evoluiu com Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), necessitando intubação orotraqueal durante 48h. Ambos os hemitórax foram drenados, evoluindo com melhora clínica significativa, recebendo alta da Unidade de terapia intensiva (UTI).

Em enfermaria continuou sendo assistido pela equipe de pneumologia e cirurgia torácica, recebendo alta hospitalar após 40 dias de internação. Retornou ao PS 23 dias após a alta, apresentando novo pneumotórax a esquerda, sendo drenado e recebendo alta com 24h. O jovem segue em tratamento ambulatorial, acompanhado em centro de referência, clinicamente estável, com ganho ponderal, assintomático e com retorno as suas atividades cotidianas normais.

Figura 1 – Raio X de tórax evidenciando infiltrados micronodulares difusos bilateralmente e Pneumotórax direito

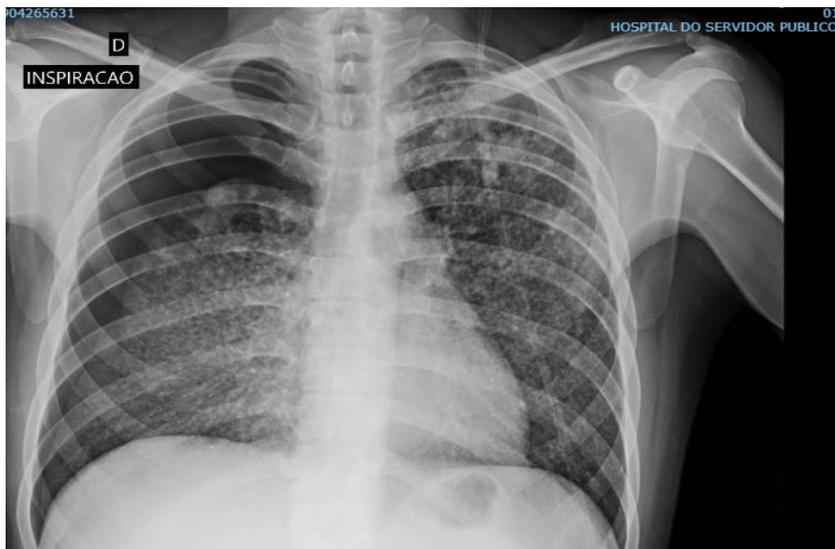


Figura 2 - Raio X de torax evidenciando Pneumotórax direito drenado e pneumotórax esquerdo

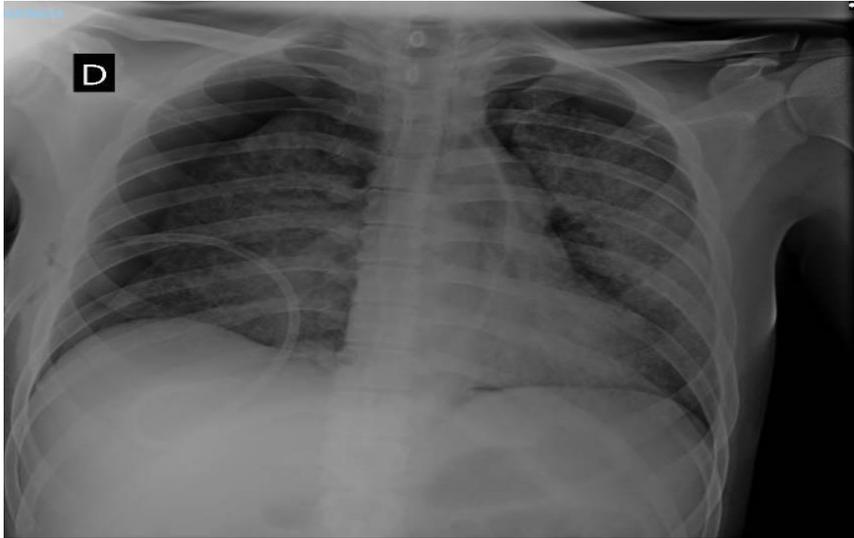


Figura 3 - RX de tórax evidenciando Pneumotórax bilateral, ambos drenados. Imagem com Infiltrados micronodulares difusos bilateralmente



Figura 4 - Exame de Tomografia Computadorizada de tórax evidenciando volumoso pneumotórax bilateral

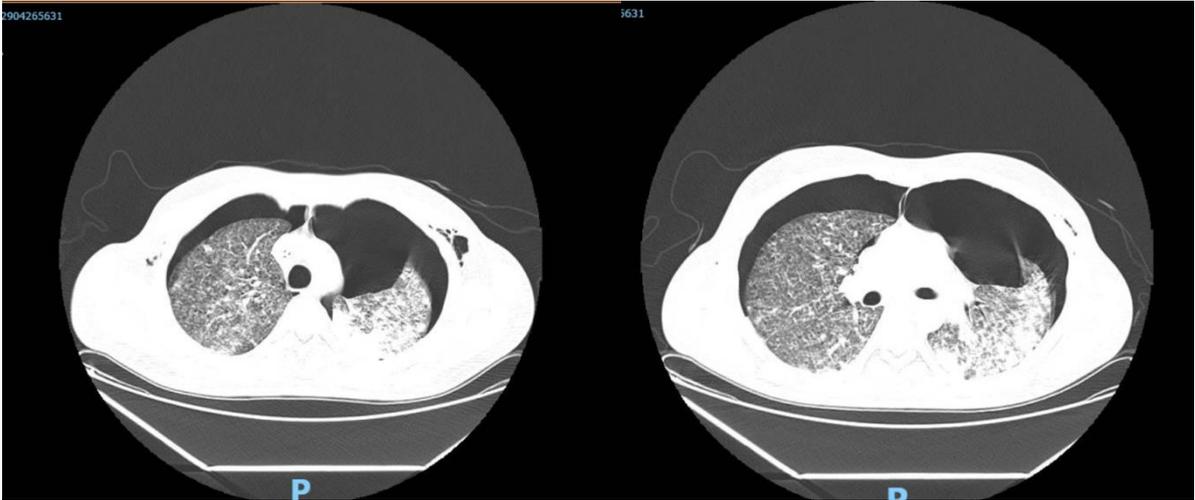


Figura 5 – Imagem pós drenagem de tórax esquerdo, na segunda internação hospitalar. Percebe-se melhora significativa dos infiltrados miliares difusamente.



DISCUSSÃO

Observa-se paciente sem epidemiologia para a doença e que desde o início dos sintomas exibiu manifestações clínicas sugestivas de evolução grave, com prognóstico sombrio. A tuberculose miliar é uma forma grave da doença tuberculose e é mais frequente de ser diagnosticada em pacientes imunodeprimidos. Não se espera que pessoas com estado imune competente, desenvolvam quadro clínico tão grave quando bem assistido e esta progressão tem escassa descrição na literatura.

Podemos acreditar que a inadequação da resposta das células de Teff na contenção do *Mycobacterium tuberculosis* tenha sido responsável pelo desenvolvimento da TB miliar. Embora as respostas Th1 e Th2 sejam reações inflamatórias, as reações Th1 caracterizam a imunidade protetora e as reações Th2 parecem ter um efeito contra-regulador. TB miliar provavelmente representa a extremidade Th2 do espectro. ²¹

Alterações de enzimas hepáticas são comum em pacientes com Tb miliar, seus níveis elevados indicam envolvimento hepático difuso, que pode ocorrer devido ao próprio acometimento da circulação portal associado a liberação dos bacilos da TB extrapulmonar nesta circulação causando TB miliar hepática, como também por hepatotoxicidade, em decorrência da das drogas anti-tuberculínicas. ^{12,21}

Na TB miliar pode ocorrer o envolvimento neurológico, secundário à tuberculose meníngea (TBM) e/ou encefalite, em que o paciente desenvolve sintomas como estrabismo, desorientação, ataxia, tremores de extremidades, dislalia, irritação meníngea, e hipertensão intracraniana, com ou sem formação de tuberculoma e anormalidade motora ou sensorial por causa da mielopatia transversal torácica, foi descrita em 10% - 30% dos pacientes adultos com TM. ^{10,21}

Pacientes com TM podem frequentemente ter seu quadro clínico complicado com SDRA, aumentando o risco de morte do doente devido ao aumento da permeabilidade capilar pulmonar e alveolar culminando em hipóxia, congestão pulmonar, que se não controladas, leva a disfunção de múltiplos órgãos e podendo o paciente evoluir a óbito. ²¹

Relata-se que um paciente com tuberculose miliar sem diagnóstico por mais de 20 dias, tende a aumentar o risco de desenvolver SDRA de maneira significativa, justamente pela dificuldade em se realizar o diagnóstico da TM. Como consequência, além da SDRA, o paciente aumenta o risco de outras complicações importantes pneumotórax e pneumomediastino, decorrentes da ruptura intrapulmonar dos alvéolos e consequente vazamento deste ar para a pleura e para o mediastino e que ainda podem complicar com um empiema agudo (Dunphy).¹²

Tomamos como aprendizado diante deste relato e de todo o exposto sobre tuberculose miliar a importância de um diagnóstico precoce, início e manutenção do tratamento adequado ao quadro do paciente, acompanhamento médico rotineiro, assim como exames laboratoriais e de imagem para confirmação de persistência, remissão e cura da doença.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, 2018. Disponível em <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>>. Acesso em 07/09/2021.
2. Ministério da Saúde (BR), & Secretaria de Vigilância em Saúde. (2019). Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. . [Acesso em 05 de setembro]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil>
3. Kimon C Zachary, MD. Et al. Tuberculosis transmission and control in health care settings – UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-transmission-and-control-in-health-care-settings>. Acesso em 15 de novembro de 2021.
4. dos Santos, et al. Perfil epidemiológico de pacientes imunocomprometidos com tuberculose. *Revista Eletrônica da Estácio Recife [internet]*; 2019 [acesso em 05 de setembro de 2021]; 5(1). Disponível em: <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/181>.
5. Yoshimura, et al (2021). Tuberculose: revisão de literatura Tuberculosis: a review of the literature. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021 [acesso em 05 de setembro de 2021]; 4(3). Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Daniela-De-Cassia-Ceranto/publication/352854557_Tuberculose_revisao_de_literatura_Tuberculosis_a_review_of_the_literature/links/60dcb1f7458515d6fbee8f7/Tuberculosis-revisao-de-literatura-Tuberculosis-a-review-of-the-literature.pdf
6. Sharma, SK, Mohan et al. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *Journal of Clinical Tuberculosis and other mycobacterial disease*. 2016 [acesso em 07 de setembro de 2021]; 3; 13-27. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579415300115>
7. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. 2021. [Acesso em 05 de setembro]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03#:~:text=Este%20Boletim%20apresenta%20os%20principais,e%20em%20pessoas%20vivendo%20com>. Acesso em 07/09/2021.

8. PAULA, C. N. Tuberculose – manifestação gastrointestinal/ Relato de caso e revisão da literatura [Internet]. Brasília: UniCEUB; 2019 {acesso em 09 de setembro, 2021. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13528>
9. Biblioteca Virtual em Saúde,2021. <https://bvsms.saude.gov.br/o-tempo-esta-passando-dia-mundial-da-tuberculose-2021-24-3/>>Acesso em 07/09/2021.
10. Bernardo, J. Diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos. Uptodate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults?search=tuberculose&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4. Acesso em: 11 de setembro, 2021.
11. Rabahi MF et al. Tratamento da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43(5):472-486. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/fr4LscGzFpJFSm6P4Hd5gXL/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em 10 de setembro 2021
12. Sharma SK et al, Mohan A. Miliary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*.2017. *Clinical microbiology*.2017 [acesso em 05 de setembro de 2021];Mar;5(2).Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0013-2016>
13. Sessão Clínica em Rede. (2016). Sessão Clínica: Tuberculose Extrapulmonar –TBEP. Centro de Inovação Unimed –BH, Belo Horizonte.
14. de Souza Lemos et al (2020). Tuberculose miliar em paciente imunocompetente–Relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020 [acesso em 07 de setembro de 2021]; 3(6), 17226-17234. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/20704>.
15. Manget, J. J. (1700). *Sepulchretum sive anatomica practical. Observation XLVII (3 vols), 1*.
16. Meira, L et al (2019). Preditores e resultados da tuberculose disseminada em um cenário de carga intermediária. *Pulmonology*,2019 [acesso em 08 de setembro de 2021]; 25 (6), 320-327. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043718301788>
17. BERNANDO, J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of miliary tuberculosis. UpToDate, 2017 [acesso em 08 de setembro de 2021].

- Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-miliary-tuberculosis>
18. da Silva, M. E. N. (2018). Aspectos gerais da tuberculose: uma atualização sobre o agente etiológico e o tratamento. *RBAC*, 2018 [acesso em 08 de setembro de 2021]; 50(3), 228-32. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/01/RBAC-vol-50-3-2018-ref-717-final.pdf>
 19. Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica, Centro Nacional de Colaboração para Condições Crônicas. Janeiro de 2016. Tuberculose. Diretriz NICE (NG33). Última atualização em maio de 2016. [acesso em 09 de setembro de 2021] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-1837390683589>
 20. Vohra, S. et al. S. Miliary Tuberculosis. *StatPearls [Internet]*, 2020. [acesso em 09 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562300/>
 21. Dunphy, L. et al, T. Miliary tuberculosis in an immunocompetent male with a fatal outcome. *Case Reports*, 2016 [acesso em 07 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-216720>
 22. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019. Disponível em: [manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf](#) (saude.gov.br)
 23. Rabahi MF et al, Tratamento da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43(5):472-486. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/fr4LscGzFpJFSm6P4Hd5gXL/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em 10 de setembro 2021
 24. Zac E et al, A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. Disponível em: A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study - *The Lancet*
 25. Forellad M et al, Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex Disponível em: Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex (nih.gov)

26. Riley L et al, Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis>
27. S. Arruda et al, Clonagem de um fragmento de DNA de M. tuberculosis associado à entrada e sobrevivência dentro das células. Disponível em: Cloning of an M. tuberculosis DNA Fragment Associated with Entry and Survival Inside Cells (science.org)
28. Bernardo J. et al, Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-miliary-tuberculosis>
29. Bernardo J. et al, Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults>

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PUBLICAÇÃO DE RELATO DE CASO (PACIENTE OU RESPONSÁVEL)

Eu, Silipe da Silva Franço carteira de identidade 57992321-4 fui informado dos objetivos do trabalho acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do uso das minhas informações clínicas, resultados laboratoriais e exames de imagem, tendo tido a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Foi esclarecido também que minha privacidade será resguardada. Portanto, dou plenos direitos para que as informações referentes ao meu tratamento sejam divulgadas para fins didáticos e científicos, assim como abduco de direitos autorais. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Silipe da Silva Franço
18/02/21

Assinatura do Paciente

Nome do Paciente

Data

Crícia Regina Bentes dos Santos
16 de 2021

Assinatura do Autor Responsável

Nome do Autor Responsável

Data

RESPONSÁVEL PELOS DADOS CLÍNICOS DO PACIENTE (preencher caso não seja possível contactar o paciente)
Eu, _____, carteira de identidade _____, afirmo ter conduzido a coleta de dados clínicos acerca do paciente de modo ético, resguardando a identidade do mesmo. Assesuro também que os dados serão usados para finalidade didática e científica.

Assinatura do Autor Responsável

Nome do Autor Responsável

Data