

BMJ Best Practice

Tuberculose extrapulmonar

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	19
Diagnóstico diferencial	26
Tratamento	30
Abordagem passo a passo do tratamento	30
Visão geral do tratamento	33
Opções de tratamento	37
Novidades	61
Acompanhamento	62
Recomendações	62
Complicações	63
Prognóstico	64
Diretrizes	65
Diretrizes de diagnóstico	65
Diretrizes de tratamento	65
Referências	68
Imagens	77
Aviso legal	79

Resumo

- ♦ Os fatores de risco epidemiológicos incluem o nascimento em países com alta prevalência de TB, exposição no local de residência/trabalho em um ambiente institucional e falta de abrigo.
- ♦ O diagnóstico pode ser retardado devido a manifestações clínicas inespecíficas que progridem lentamente e à baixa sensibilidade do esfregaço de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em espécimes extrapulmonares.
- ♦ A comprovação microbiológica é a chave para o diagnóstico e tratamento, e a biópsia do tecido normalmente é necessária. Outros achados de suporte são granulomas e coloração de BAAR positiva na patologia, além de achados da radiografia torácica.
- ♦ A terapia inicial é um esquema de 4 medicamentos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol); o tratamento dura pelo menos 6 meses.

Definição

A tuberculose (TB) é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Em muitos casos, a infecção por *M. tuberculosis* torna-se latente antes da progressão para TB ativa. Os pacientes que são infectados, mas não têm nenhuma evidência clínica, bacteriológica ou radiográfica de TB ativa, têm a infecção tuberculosa latente. Quando há progressão da infecção latente para doença ativa, ela geralmente afeta os pulmões. Assim sendo, torna-se contagiosa e pode afetar quase todos os sistemas de órgãos, incluindo os linfonodos, sistema nervoso central (SNC), ossos e articulações, trato geniturinário, abdome (órgãos intra-abdominais, peritônio) e pericárdio. Quando a TB ocorre em outros sistemas de órgãos além dos pulmões, ela é chamada de TB extrapulmonar (TBEP).

Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a TB é a nona maior causa de morte em todo o mundo e a principal causa de morte devida a um único agente infeccioso. Em 2016, estima-se que 10.4 milhões de pessoas desenvolveram TB e que houve 1.3 milhão de mortes por TB em pessoas HIV-negativas e 374,000 de mortes relacionadas à TB em pessoas HIV-positivas.[6] No Reino Unido, 6175 pessoas foram diagnosticadas com TB em 2016 (uma incidência de 9.4 casos para cada 100,000 pessoas).[7]

Dos 9272 casos registrados de TB ativa nos EUA em 2016, 20% tinham apenas TB extrapulmonar (TBEP).[8] No relatório de levantamento de 2016 nos EUA, a TBEP incluía a tuberculose linfática (35.8% de TBEP), pleural (16.1%), óssea ou articular (9.7%), peritoneal (6.1%), meníngea (4.2%), geniturinária (4.6%), laríngea (0.1%) e "outras" (23.3%).[8] Pacientes nascidos fora dos EUA foram responsáveis por 68.5% do total de casos de TB em 2016.[8] A taxa de casos de TB foi de 1.1 por 100,000, para pessoas nascidas nos EUA, e de 14.7, para pessoas nascidas fora deste país.[8] As taxas de casos de TB entre as minorias nascidas nos EUA continuam mais altas que em pessoas brancas.[8]

Os fatores de risco para TBEP nos EUA, além da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), incluem etnia negra, sexo feminino, pouca idade e presença de cirrose.[9] [10] A TB é particularmente devastadora em áreas com alta prevalência de infecção por HIV, como na África Subsaariana.[11]

A linfadenite tuberculosa é, tradicionalmente, uma doença da infância, mas agora costuma ser observada na população de jovens e adultos de meia-idade. Uma prevalência elevada tem sido notada em mulheres asiáticas e negras de áreas endêmicas de TB.

Etiologia

No momento da infecção inicial, acredita-se que um pequeno número de organismos de *Mycobacterium tuberculosis* seja contido em vários órgãos do corpo. O desenvolvimento de tuberculose (TB) requer infecção por *M. tuberculosis* e contenção inadequada pelo sistema imunológico. A TB ativa pode ocorrer pela reativação de uma infecção anteriormente latente ou pela progressão da infecção primária.[12] A TB extrapulmonar (TBEP) em adultos imunocompetentes geralmente é resultado da reativação da TB. Em crianças e adultos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a TBEP pode ser resultado de uma infecção recente (doença primária). A enterite tuberculosa, frequentemente observada na região ileocecal, também pode ser resultado da ingestão de escarro ou produtos lácteos infectados.[13] A TB disseminada é devida à disseminação hematogênica do agente *M. tuberculosis* pelo corpo.

Fisiopatologia

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* requer a inalação de núcleos goticulares. Durante a infecção primária, um período de bacilemia subclínica geralmente ocorre e um pequeno número de organismos de *M tuberculosis* é contido em vários órgãos do corpo. A exposição pode ser seguida por depuração, infecção latente persistente ou progressão para doença primária.

Uma contenção bem-sucedida da tuberculose (TB) depende do sistema imunológico celular, mediado principalmente por células T auxiliares (resposta TH1). As células T e os macrófagos formam um granuloma com um centro que contém material necrótico (centro caseoso), o *M tuberculosis* e tecido de granulação periférica consistindo principalmente em macrófagos e linfócitos. O granuloma serve para prevenir o crescimento adicional e a disseminação do *M tuberculosis*. Esses indivíduos não são infetantes e têm uma infecção tuberculosa latente; a maioria desses pacientes terá radiografia torácica normal e teste tuberculínico (TT) e de liberação de interferon-gama positivos.

- A TB pleural (principalmente doença primária) pode ocorrer a partir de algumas micobactérias que ganham acesso ao espaço pleural com uma resposta da célula T resultante e reação de hipersensibilidade tardia. O derrame acontece por causa do aumento da permeabilidade capilar e diminuição da drenagem linfática. Como o derrame pleural tuberculoso resulta de resposta inflamatória intensa, verificam-se taxas de isolamento de *M tuberculosis* no líquido pleural em aproximadamente 40% dos casos.
- A TB óssea é uma osteomielite que começa nas placas epifisárias dos ossos, onde o suprimento de sangue é mais rico, e se propaga para os espaços articulares. A doença vertebral geralmente começa no osso canceloso subcondral, de onde se dissemina para o córtex e o disco. A destruição óssea é mais extensa na parte ventral, levando à cunha anterior. Coleções paraespinhosas também podem se desenvolver.[14] A TB espinhal ou vertebral ficou historicamente conhecida como doença de Pott.
- A meningite tuberculosa é resultante da disseminação hematogênica do *M tuberculosis*, com o desenvolvimento de focos submeníngeos ou intrameníngeos denominados focos de Rich. Com o rompimento do foco de Rich para o interior do espaço subaracnoide, a meningite se desenvolve. Isso pode ser resultante da reativação da infecção (mais comum em adultos) ou da infecção primária (mais comum em crianças). A vacinação BCG (bacilo de Calmette e Guérin) é 64% efetiva contra meningite tuberculosa em crianças pequenas.[15]
- A TB abdominal inclui doenças dos intestinos, peritônio e linfonodos mesentéricos. Na TB peritoneal, o peritônio fica cheio de nódulos tuberculosos. Conforme o líquido rico em proteínas é expelido, a ascite se acumula.
- Mais de 90% dos pacientes com TB peritoneal terá ascite; o restante geralmente tem doença mais avançada e apresenta fibroaderências ("abdome flácido"). A enterite tuberculosa pode decorrer da ingestão de escarro infectado ou disseminação hematogênica inicial. Se essa fonte entérica se propagar para os linfonodos mesentéricos, eles poderão se romper no peritônio. A enterite tuberculosa ocorre com maior frequência na região ileocecal. Sua aparência pode ser ulcerativa ou hipertrófica.[13]
- A TB pericárdica resulta da disseminação contígua de linfonodos mediastinais adjacentes ou da progressão de um foco primário ou latente no pericárdio. Alguns pacientes apresentam sinais de constrição cardíaca sem uma fase aguda de pericardite notável.
- A TB disseminada se refere ao envolvimento simultâneo de vários locais de órgãos que pode ocorrer com infecção primária (principalmente em indivíduos imunocomprometidos) ou com reativação. A TB disseminada às vezes é chamada de TB miliar; suas lesões são granulomas amarelados com 1

a 2 mm de diâmetro que parecem grãos de milho na radiografia torácica. Ela ocorre por causa da disseminação hematogênica do agente *M tuberculosis*.

Classificação

TB extrapulmonar caracterizada por sistema de órgãos afetado

A aquisição de *Mycobacterium tuberculosis* é seguida por disseminação sistêmica e contenção imunológica na maioria dos casos. Sendo assim, a progressão para TB pode ocorrer em várias áreas do corpo.

- TB linfática: mais comumente encontrada nas regiões cervicais ou supraclaviculares e, frequentemente, observada em mulheres negras e asiáticas de áreas endêmicas de TB.[1] [Fig-1]
- TB pleural: pelo menos 40% dos casos de TB pleural resultam da tuberculose primária (que ocorre logo depois da aquisição dos bacilos da tuberculose), e não da reativação dos focos latentes (TB pós-primária). [2] [3] Nesse aspecto, ela difere de outros locais de TB extrapulmonar (TBEP).
- TB óssea: resultante da disseminação hematogênica. Os locais mais comprometidos são a coluna vertebral (especialmente as regiões torácica inferior e lombar), o quadril e os joelhos. A TB que envolve a coluna também é conhecida como doença de Pott. A TB nas articulações geralmente é monoarticular. [Fig-2]
- TB do sistema nervoso central (SNC): inclui meningite e tuberculomas, sendo a meningite a manifestação mais comum. A meningite tuberculosa normalmente envolve a base do cérebro. Em uma população no Vietnã, um polimorfismo nos receptores do tipo Toll (TLR) foi associado ao aumento da suscetibilidade à meningite tuberculosa.[4] [5] A TB meníngea é uma forma devastadora de TBEP e o tratamento precoce é importante para evitar os deficits irreversíveis ou a morte.
- TB peritoneal: é resultado da reativação dos focos de *M tuberculosis* estabelecidos no peritônio de disseminação hematogênica ou pode ocorrer em TB disseminada. Os fatores de risco incluem cirrose, diálise peritoneal e diabetes mellitus.
- TB geniturinária (GU): pode comprometer o trato urinário e/ou genital. Os sintomas incluem disúria, hematúria e polaciúria. TB genital é uma causa comum de infertilidade em áreas endêmicas.
- TB pericárdica: os achados comuns estão relacionados ao líquido pericárdico (por exemplo, tamponamento cardíaco) ou à fibrose pericárdica (por exemplo, constrição).
- TB disseminada: devida à disseminação hematogênica de *M tuberculosis* pelo corpo com envolvimento de vários órgãos. Quando há um padrão característico de radiografia torácica (difuso, bilateral, simétrico, distinto, opacidades de 1-2 mm), essa condição também é conhecida como TB miliar.

Prevenção primária

A prevenção da tuberculose (TB) ativa inclui os testes apropriados para a infecção tuberculosa latente (ITBL) e o tratamento dos indivíduos com a ITBL que têm risco maior para a reativação (testes e tratamento direcionados para a TB). As estratégias para a prevenção da TB incluem a prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o uso de substâncias por via intravenosa. A vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG) é uma cepa atenuada viva do *Mycobacterium bovis* que é utilizada em muitas partes do mundo. A vacina BCG é efetiva na prevenção da meningite tuberculosa e da TB disseminada em bebês e crianças pequenas, embora sua eficácia em pacientes idosos seja desconhecida.^[15] Não se sabe se uma boa alimentação pode prevenir a TB, nem como impedir a exposição à TB.

Rastreamento

O rastreamento é recomendado em adultos assintomáticos com aumento do risco de infecção.^[77] Estes incluem residentes estrangeiros oriundos de países de alta incidência, pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), imigrantes recentes oriundos de países com incidência moderada e alta, pacientes que começam a tomar medicamentos imunossupressores, usuários de drogas intravenosas, profissionais da saúde que atendem populações de alto risco e contatos de casos de TB infecciosa. O teste tuberculínico (TT) e os testes de liberação de gamainterferona (IGRAs) são os métodos padrão para identificar pessoas com infecção tuberculosa latente.

Rastreamento e tratamento direcionados da infecção tuberculosa latente são apenas um aspecto do controle da TB em uma comunidade; recomenda-se que seja dada prioridade à detecção precoce e conclusão do tratamento de casos de TB ativa e investigação de contatos próximos de casos de TB infecciosa.

O rastreamento de pessoas que não fazem parte das populações de alto risco não é recomendado. Isso sobrecarrega os recursos e pode dar margem ao aumento de resultados falso-positivos (tanto para o teste tuberculínico [TT] quanto para testes de liberação de gamainterferona [IGRA]).

As recomendações da diretriz da Organização Mundial da Saúde sobre rastreamento sistemático para TB ativa são direcionadas principalmente para países com uma carga intermediária a alta de TB.^[78] A diretriz define "grupos de risco" para TB como qualquer grupo de pessoas dentro do qual a prevalência ou incidência de TB é significativamente maior que na população geral. Ela fornece 7 recomendações que priorizam grupos de risco para rastreamento. As 7 recomendações são divididas em fortes (recomendações em que se avalia que os efeitos desejáveis da adesão superam claramente os efeitos indesejáveis e cujo rastreamento é considerado viável, aceitável e acessível em todos os contextos) e condicionais (recomendações cujos efeitos desejáveis da adesão provavelmente superam os efeitos indesejáveis, mas as implicações, o custo-efetividade, a viabilidade e/ou o acesso são incertos).

Recomendações fortes

1. Contactantes domiciliares e outros contatos próximos devem ser rastreados sistematicamente para TB ativa.
2. As pessoas que vivem com HIV devem ser rastreadas sistematicamente para TB ativa em cada visita a uma unidade de saúde.
3. Funcionários e ex-funcionários em locais de trabalho com exposição à sílica devem ser rastreados sistematicamente para TB ativa.

Recomendações condicionais

1. O rastreamento sistemático para TB ativa deve ser considerado em prisões e outras instituições penitenciárias.

2. O rastreamento sistemático para TB ativa deve ser considerado em pessoas com uma lesão fibrótica não tratada revelada por radiografia torácica.
3. Nos contextos em que a prevalência da TB na população em geral é de 100/100,000 pessoas ou mais, o rastreamento sistemático para TB ativa deve ser considerado entre pessoas que buscam cuidados de saúde ou que estão sob cuidados e que pertencem a grupos de risco selecionados.
4. (a) O rastreamento sistemático para TB ativa pode ser considerado para subpopulações definidas geograficamente com níveis extremamente altos de TB não detectada (prevalência de 1% ou superior).

(b) O rastreamento sistemático para TB ativa pode ser considerado para outras subpopulações que têm acesso muito inadequado aos cuidados de saúde, como pessoas que moram em favelas urbanas, moradores de rua, pessoas que moram em áreas remotas e outros grupos vulneráveis ou marginalizados, incluindo algumas populações indígenas, migrantes e refugiados.

Prevenção secundária

A tuberculose (TB) ativa, confirmada ou extremamente suspeita, é uma doença que deve ser relatada para as autoridades locais de saúde.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher asiática de 42 anos vai ao seu clínico geral com uma história de 7 semanas de uma massa crescente no lado esquerdo do pescoço. Ela nega dor ou drenagem. A massa não respondeu aos antibióticos. Ela nega tosse, febre, sudorese noturna ou anorexia. Ela é do Vietnã, mas vive há 15 anos nos EUA. Ela nega qualquer história de tuberculose (TB) ou exposição a TB. O exame físico revela uma mulher de boa aparência. Há uma massa de 2 x 4 cm no lado esquerdo do pescoço que condiz com um linfonodo na cadeia cervical anterior. Não há nenhuma sensibilidade; o nódulo é firme e móvel. Existem linfonodos menores com alguns milímetros na fossa supraclavicular esquerda. O exame físico não apresenta outros achados dignos de nota.

Caso clínico #2

Um homem negro de 66 anos chega ao pronto-socorro com uma história de febre e perda de peso. Ele conta que, nos últimos 3 meses, tem tido pouco apetite e perdeu 11 kg durante esse período. Ele tem observado febres ao tato nas últimas 6 semanas, mas não usou um termômetro. Na última semana, ele teve cefaleias, mas nega ter tosse, hemoptise ou dor torácica. Ele está sem abrigo, de forma intermitente, nos últimos 2 anos e tem uma história de consumo pesado de bebidas alcoólicas, mas parou de beber recentemente. No exame físico, ele é um homem magro com temperatura de 38.8 °C (101.9 °F) e uma frequência respiratória de 20 respirações por minuto. Nota-se ao exame físico um emaciamento das têmperas e hepatomegalia indolor.

Outras apresentações

O espectro da tuberculose extrapulmonar (TBEP) é extremamente abrangente e os sinais e sintomas incluem aqueles relacionados ao sistema de órgãos envolvido e sintomas constitucionais inespecíficos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Muitas formas de tuberculose (TB) extrapulmonar (TBEP) são paucibacilares e, portanto, o diagnóstico da TBEP é desafiador. O esfregaço de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) de espécimes biológicos geralmente é negativo. O teste tuberculínico (TT) e os testes de liberação de interferon-gama (IGRAs) são as melhores ferramentas diagnósticas adjuvantes. Sintomas constitucionais associados à TBEP (como febre, fraqueza e perda de peso) podem ser infrequentes e inespecíficos. Além disso, a TBEP é menos comum que TB pulmonar e pode resultar menos familiar para os médicos.

É importante que haja um alto nível de suspeita ao avaliar um paciente com a presença de fatores de risco (para obter todos os detalhes, consulte a seção sobre os fatores de risco). O diagnóstico definitivo de TB requer a cultura do agente *Mycobacterium tuberculosis* e é importante para o teste de sensibilidade aos medicamentos. Os espécimes apropriados são obtidos e testados microbiologicamente e histologicamente.^[31] Embora a cultura continue sendo o teste padrão ouro para o diagnóstico, ela pode demorar até 8-10 semanas usando um meio sólido e, em 10% a 15% dos pacientes, o diagnóstico de TB se baseia em

aspectos clínicos. Os atrasos no diagnóstico e no início da terapia estão associados à mortalidade elevada.[31]

Testes para todos os casos de suspeita de TBEP

Como os pulmões podem estar envolvidos em pacientes com a TBEP, o escarro para o esfregaço de BAAR e a cultura são indicados para todos os pacientes suspeitos.[32] O escarro com a cultura positiva é útil quando os espécimes de locais extrapulmonares têm cultura negativa, e também pode agregar informações sobre a infecção do paciente.[31] A radiografia torácica deve fazer parte da investigação básica inicial e pode mostrar evidências de TB ativa ou antiga. TT ou IGRA deve ser considerado em todos os pacientes com suspeita de TBEP, embora a sensibilidade possa variar de 30% a 90% dependendo do local da doença. Um TT ou IGRA positivo é útil para o diagnóstico, porém um TT ou IGRA negativo não descarta doença TB ativa. Um hemograma completo deve ser enviado e pode apresentar anormalidades.[31]

Se a suspeita de TB for alta ou se o paciente estiver muito doente, deve-se considerar a possibilidade de iniciar a administração de medicamentos contra a tuberculose assim que os espécimes diagnósticos forem obtidos.

IGRA é um teste in vitro que os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam usar em todas as circunstâncias nas quais o TT é usado atualmente, incluindo investigações de contato, avaliação de imigrantes recentes e programas de vigilância com exames sequenciais para o controle da infecção (por exemplo, programas para quem trabalha na área da saúde).[33] A sensibilidade do IGRA para diagnosticar a TBEP é insatisfatória.

Vários métodos de diagnóstico molecular conhecidos como testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) estão disponíveis. Eles se baseiam na amplificação do ácido nucleico micobacteriano e incluem um NAAT automatizado específico para TB, baseado em cartucho, com o respaldo da Organização Mundial da Saúde dos EUA.[34] Com esses métodos, o laboratório pode fornecer os resultados para os médicos em um dia, com especificidade e sensibilidade maiores que o esfregaço de BAAR. Embora os NAATs tenham sido originalmente desenvolvidos e aprovados para espécimes respiratórios, eles também podem ser solicitados em espécimes de outros locais em que há suspeita de comprometimento por TB (por exemplo, urina, LCR).[35]

É recomendado que todos os pacientes com TB façam um exame de vírus da imunodeficiência humana (HIV) depois de 2 meses do diagnóstico. Em 2008, 6% dos pacientes com TB eram HIV-positivos.

A infecção por HIV e seu tratamento podem alterar o tratamento da TB; o tratamento do HIV pode ser fundamental para a morbidade dos pacientes com TB infectados por HIV.[36]

Linfadenite tuberculosa

Os pacientes normalmente apresentam linfonodos aumentados nas regiões cervical ou supraclavicular que podem ser uni ou bilaterais. Escrófula é um termo aplicado a adenite tuberculosa no pescoço.

Se um paciente com linfadenite superficial tiver suspeita de TB, o primeiro teste diagnóstico será a aspiração com agulha fina (AAF), principalmente se o linfonodo for flutuante. Além do esfregaço e cultura de BAAR, o aspirado deve ser enviado para NAAT.[35] Se o diagnóstico continuar incerto, uma avaliação cirúrgica será feita para a excisão do linfonodo (não biópsia incisional devido ao risco de formação de fístula).

Se o paciente tiver linfadenite mediastinal, a biópsia será feita por mediastinoscopia ou toracoscopia.

TB pleural

A TB pleural geralmente se manifesta com sintomas como dor torácica pleurítica, tosse e febre, e uma radiografia torácica que mostra um derrame unilateral. O tamanho do derrame normalmente é pequeno a moderado; derrames tuberculosos bilaterais são raros e associados à doença disseminada.

Além da radiografia torácica, das culturas micobacterianas de escarro e TT/IGRA, deve-se realizar uma toracocentese. A radiografia torácica pode não exibir nenhuma doença parenquimatosa evidente em 50% dos pacientes com TB pleural. Entre os pacientes sem comprometimento parenquimatoso definitivo, os esfregaços de escarro para detecção de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) são quase sempre negativos e as culturas são positivas em 20% a 30% dos pacientes. TTs/IGRAs falso-negativos também são comuns.[2]

A análise do líquido pleural é realizada na amostra obtida na toracocentese. O líquido pleural é enviado para esfregaço de BAAR e cultura, contagem celular com diferencial, proteína, lactato desidrogenase (LDH), glicose e pH. O esfregaço de BAAR raramente é positivo. A análise do líquido pleural geralmente mostra um derrame exsudativo com predominância de linfócitos e geralmente tem um baixo nível de glicose. O nível de adenosina desaminase (ADA) pode ser medido porque, em geral, é elevado na TB pleural (sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90%), embora pneumonia e malignidade, as quais são frequentemente diagnósticos diferenciais, também possam elevar o nível de ADA.[37] Quando o nível de adenosina desaminase (ADA) for muito baixo, a TB pleural é improvável. Também é recomendada a medição dos níveis de gamainterferona livre no líquido pleural no diagnóstico da TB pleural.[31]

Embora possam ser úteis, os resultados da análise do líquido pleural raramente confirmarão o diagnóstico de TB pleural. Como uma neoplasia maligna também pode causar um derrame exsudativo com predominância de linfócitos, o diagnóstico de TB pleural se baseia em microbiologia, patologia, identificação de granulomas e citologia negativa para neoplasia. É importante obter um isolado de TB para os testes de suscetibilidade. Assim, a biópsia pleural fechada é indicada quando o paciente tem um derrame exsudativo com predominância de linfócitos ou até simultaneamente à toracocentese, se a suspeita clínica de TB for muito alta. A combinação de cultura de BAAR e histologia de biópsia pleural é a mais sensível para diagnosticar a TB pleural. Se os resultados da biópsia não fornecerem diagnósticos, a toracoscopia ou toracotomia poderá ser indicada.[38] [39]

TB óssea (TB óssea e articular)

Cerca de 70% a 90% dos pacientes podem apresentar um TT/IGRA positivo. Metade dos casos terá anormalidades na radiografia torácica condizentes com TB.[40]

A dor da área envolvida é a queixa mais comum em TB óssea; os sintomas constitucionais geralmente não estão presentes. O diagnóstico se baseia na biópsia do tecido. O início da dor é gradual (ao longo de semanas a meses) e o diagnóstico frequentemente é retardado. O edema local e a limitação dos movimentos podem estar presentes. Os abscessos frios (não sensíveis) com tratos sinusais podem ser formados.

Se uma houver suspeita de TB óssea, será realizada uma ressonância nuclear magnética (RNM) (especialmente no envolvimento da coluna) ou uma tomografia computadorizada (TC). A confirmação microbiológica de TB também é essencial. Os esfregaços de BAAR provavelmente serão negativos por

causa das baixas cargas bacilares. Os abscessos frios, se estiverem presentes, poderão ser aspirados para o esfregaço de BAAR e para a cultura. A biópsia orientada por TC nos casos de TB vertebral terá resultados microbiológicos ou histológicos positivos em 65% a 90% dos pacientes.

A biópsia sinovial deve ser feita para diagnosticar a artrite tuberculosa. A biópsia pode revelar cultura positiva em 90% a 95% e deve ser realizada se o diagnóstico de artrite tuberculosa ainda não for definitivo.[14] No envolvimento das articulações, a avaliação do líquido sinovial geralmente não fornece o diagnóstico; as contagens de leucócitos geralmente são de 10,000 a 20,000/mL, mas podem ser muito maiores. O esfregaço de BAAR é positivo em <20%, mas a cultura pode ser positiva em até 80%.

TB do sistema nervoso central (SNC)

A TB do SNC pode se manifestar com tuberculomas intracranianos ou de meningite. O diagnóstico de meningite tuberculosa depende do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) e seu rápido diagnóstico é essencial para a melhoria dos desfechos. Quando a probabilidade pré-teste for alta para TB do SNC, deve ser iniciado tratamento empírico da TB enquanto se aguarda a confirmação microbiológica.

Os sinais e sintomas de meningite tuberculosa incluem cefaleia, rigidez de nuca, estado mental alterado e anormalidades dos nervos cranianos. Somente 38% das crianças com meningite tuberculosa apresentam febre e 9% relatam fotofobia. Convulsões são comuns em crianças e idosos.

Na presença de sinais meníngeos, o paciente é submetido à punção lombar e o LCR é enviado para celularidade com diferencial, glicose, proteína, esfregaço e cultura de BAAR, NAAT, coloração de Gram e cultura bacteriana. Os resultados usuais da análise incluem predominância de linfócitos, proteína elevada e glicose reduzida. Os níveis de ADA podem ser úteis no diagnóstico de TB do SNC.[31] Embora os esfregaços do líquido espinhal frequentemente sejam negativos, o rendimento diagnóstico depende do volume de LCR enviado e da qualidade do exame.[41]

Para maximizar a sensibilidade do diagnóstico de TB por análise do líquido espinhal, alguns especialistas sugerem aumento do volume do LCR (pelo menos 6 mL do líquido espinhal para BAAR) e repetição da amostragem (até 3 punções lombares em dias diferentes).[41] [42]

[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]

A cultura de BAAR é o padrão definitivo para o diagnóstico, mas o tratamento não deve esperar pelos resultados da cultura. O tratamento é iniciado de forma presuntiva com base em suspeita clínica, fatores de risco e resultados do LCR.[14]

A TC ou RNM de cabeça pode mostrar edema, hidrocefalia, espessamento meníngeo basilar ou tuberculomas. Os tuberculomas se manifestam como uma lesão focal com crescimento lento ou, raramente, com sinais e sintomas condizentes com aumento da pressão intracraniana. A análise do LCR geralmente é normal e o diagnóstico se baseia nos achados da TC ou RNM.

Até 50% dos pacientes têm anormalidades na radiografia torácica condizentes com a TB pulmonar.[5]

TB abdominal

O TT pode ser positivo em 70% dos pacientes e a radiografia torácica pode mostrar evidência de TB antiga.

A TB abdominal inclui peritonite tuberculosa e a TB do trato gastrointestinal. O diagnóstico definitivo se baseia no crescimento da cultura do agente M tuberculosis no líquido ascítico ou em uma biópsia

da lesão. Os pacientes podem ter a doença por meses antes do diagnóstico ser concluído. A doença peritoneal é a manifestação mais comum. Os sintomas manifestos incluem edema abdominal, dor abdominal, febre e mudança nos hábitos intestinais. Na enterite tuberculosa (TB do trato gastrointestinal), os locais comuns de comprometimento são as áreas ileocecal e anorretal. A dor abdominal crônica é o sintoma mais comum, além de alterações nos hábitos intestinais e o exame positivo para sangue nas fezes. Os pacientes podem desenvolver uma obstrução do intestino delgado ou uma massa no quadrante inferior direito.

A TC do abdome, a análise do líquido ascítico e a biópsia peritoneal são feitas inicialmente.

A TC pode mostrar ascite, espessamento da parede intestinal ou linfadenopatia abdominal.

A análise do líquido ascítico é inespecífica e raramente positiva para o esfregaço de BAAR. Embora a sensibilidade da cultura do líquido peritoneal seja alta (92%), os resultados demoram até 8 semanas e o atraso no início do tratamento está associado à maior mortalidade.

A biópsia peritoneal (laparoscopia ou laparotomia) é o meio mais efetivo para o diagnóstico. A inspeção direta pode revelar nódulos miliares no peritônio e permitir um diagnóstico presuntivo em 80% a 95% dos casos. A biópsia demonstra granulomas caseosos (até 100%) e a presença de BAAR no exame em 67% das amostras.[13] [49] Os níveis de ADA e gamainterferona livre no líquido ascítico também podem ter um papel no diagnóstico de TB abdominal.[31]

[VIDEO: Drenagem de ascite - Vídeo de demonstração]

A colonoscopia e a biópsia são realizadas para diagnosticar a enterite tuberculosa. A colonoscopia revelará úlceras, pseudopólipos ou nódulos. O diagnóstico definitivo se baseia na biópsia, que geralmente mostra granulomas e cultura positiva para a TB.[13]

TB geniturinária (GU)

A radiografia torácica é anormal em 40% a 75% dos pacientes com TB geniturinária. O TT é positivo em até 90% dos pacientes.

O diagnóstico depende da cultura de *M tuberculosis* nas amostras de urina da manhã (recomenda-se a coleta de 3 amostras) ou da biópsia da lesão. Os sintomas comuns são disúria, hematúria e polaciúria. Os sintomas podem estar ausentes em 20% a 30% dos pacientes. A TB genital em homens pode se manifestar como uma massa escrotal, enquanto nas mulheres pode ser assintomática ou causar dor na pelve, distúrbios menstruais ou infertilidade. Sintomas constitucionais são raros. Destruição renal extensa pode ter ocorrido no momento em que a TB geniturinária é diagnosticada.[29] [55]

A urinálise é feita inicialmente. Os resultados costumam mostrar piúria, hematúria ou proteinúria, embora possam ser normais. Embora a piúria seja classicamente descrita como "estéril", infecções bacterianas sobrepostas podem estar presentes em pacientes com TB geniturinária. A cultura de urina para TB pode ser positiva em 80% dos pacientes; 3 amostras para a cultura melhoram a sensibilidade. Os testes de amplificação de ácido nucleico da urina podem ser ferramentas adjuvantes úteis para o rápido diagnóstico de TB geniturinária. O diagnóstico definitivo de TB genital se baseia na biópsia do tecido.[55]

TB pericárdica

A radiografia torácica mostra cardiomegalia (em 70% a 95% dos casos) e derrame pleural (em cerca de 50%). O eletrocardiograma (ECG) tem baixa voltagem (em cerca de 25%) e mostra uma inversão da

onda T (em cerca de 90%). A ecocardiografia, TC ou RNM mostra derrame pericárdico e espessamento no espaço pericárdico. O diagnóstico de TB pericárdica requer a aspiração do líquido pericárdico (por pericardiocentese) ou, geralmente, uma biópsia pericárdica. O líquido pericárdico é exsudativo com leucócitos elevados, predominantemente linfócitos. O líquido pericárdico deve ser enviado para um esfregaço de BAAR (sensibilidade 0%-42%), cultura (sensibilidade 50%-65%) e ADA. A sensibilidade e a especificidade de um nível de ADA elevado no líquido pericárdico (no limiar de 40 U/L) são de 88% e 83%, respectivamente. O esfregaço de BAAR positivo e o nível de ADA elevado sugerem pericardite tuberculosa; a cultura positiva confirma o diagnóstico de pericardite tuberculosa.[31] Frequentemente observa-se um derrame hemorrágico. A biópsia pericárdica oferece um rendimento diagnóstico mais alto. O tecido pericárdico deve ser enviado para exame histológico (sensibilidade 73%-100%) e cultura.[31]

TB disseminada

O diagnóstico de TB disseminada se concentra nos órgãos mais provavelmente envolvidos. Os órgãos mais envolvidos (na ordem) são pulmões, fígado, baço, rins e medula óssea. Os pacientes com a TB disseminada geralmente terão sintomas constitucionais que incluem febre (90%), anorexia (78%) e sudorese (76%).

Se houver suspeita de TB disseminada, serão realizadas a radiografia torácica (se não tiver valor diagnóstico, considerar uma TC torácica), coleta de escarro para esfregaço de BAAR e cultura, hemocultura para micobactéria e a primeira urina da manhã para BAAR; se for o caso, punção lombar e biópsia dos linfonodos superficiais também são realizadas. A baciloscopia do escarro será positiva em um terço dos pacientes com cultura positiva em cerca de 60%. O TT é positivo somente em 45% dos pacientes com a doença disseminada.

Como os atrasos no tratamento estão associados ao aumento da mortalidade, frequentemente é necessário um teste diagnóstico rápido (isto é, mais rápido que os resultados da cultura). Se as baciloscopias do escarro forem negativas e a radiografia torácica for anormal, será indicada uma broncoscopia com biópsias transbrônquicas. Se os resultados não fornecerem diagnósticos, a biópsia da medula óssea ou do fígado também será feita. Ambas têm sensibilidades semelhantes, mas a biópsia da medula óssea pode ser preferida por causa do menor risco do procedimento. Se houver trombocitopenia ou leucopenia, a sensibilidade da biópsia da medula óssea será maior.[14] [56] [57] [58]

Fatores de risco

Fortes

exposição à tuberculose (TB)

- A exposição a um caso infeccioso (ou seja, TB pulmonar ou laríngea) é necessária, mas não o suficiente para o desenvolvimento da TB. Entre os contactantes domiciliares, cerca de um terço irá adquirir uma infecção tuberculosa latente e 1% terá a doença ativa. As pessoas com infecção adquirida recentemente (por exemplo, conversão recente de teste tuberculínico) têm um risco maior de desenvolver TB ativa, embora essa relação seja menos provável para a TB extrapulmonar (TBEP) em comparação com tuberculose (TB) pulmonar.[16] [17] [18]

nascidos na Ásia, América Latina ou África

- Estas são regiões de alto risco, principalmente se a imigração ocorreu dentro dos 5 anos anteriores. As pessoas do sudeste asiático e da Índia correm mais risco de linfadenite tuberculosa.[19] [20]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A infecção por HIV aumenta o risco da progressão para a doença primária e a reativação da doença latente. O risco de reativação em um paciente HIV-positivo com infecção tuberculosa latente (ITBL) é de até 10% ao ano, em contraste com um risco de 10% ao longo da vida em pessoas HIV-negativas. Manifestações extrapulmonares de TB são mais comuns em HIV, e os pacientes correm mais risco de TB do sistema nervoso central (SNC).[\[5\]](#) [\[21\]](#) [\[22\]](#) [\[23\]](#) [\[3\]](#)

medicamentos imunossupressores

- Especialmente corticosteroides sistêmicos e antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). O risco com corticosteroides aumenta com doses crescentes (razão de chances 7.7 para >5 mg por dia de prednisolona) e varia de acordo com a doença subjacente. Os pacientes que recebem antagonistas do TNF correm um risco 2-20 vezes maior de TB; mais de 50% dos casos de TB relacionada ao antagonista do TNF serão extrapulmonares.[\[24\]](#) O risco de TB com infliximabe é maior que com etanercepte. O risco relativo depois do transplante de órgão é 20 a 74 vezes maior.[\[25\]](#) [\[26\]](#)

neoplasia hematológica ou de cabeça/pescoço

- Os pacientes com neoplasia hematológica (risco 40 vezes maior) e com câncer de cabeça e de pescoço podem ter um risco maior que as pessoas sem neoplasias.[\[27\]](#) O risco com outros tipos de câncer não foi determinado.

doença renal em estágio terminal (DRET)

- Os pacientes que fazem hemodiálise apresentam um risco maior de TBEP. Os pacientes que fazem diálise peritoneal apresentam um risco maior de TB peritoneal.[\[13\]](#)

fibrose apical

- Os pacientes cuja radiografia torácica mostre alterações fibróticas condizentes com a TB pulmonar prévia têm um risco maior de desenvolverem doença ativa novamente (risco estimado de 0.3% ao ano).[\[28\]](#)

muito jovem

- As pessoas muito jovens (<5 anos) têm risco maior de progressão para a doença. A TBEP é mais comum em pacientes mais jovens. A TB disseminada é observada em taxas mais altas em pacientes com <14 anos.[\[3\]](#) [\[29\]](#)

Fracos

uso de substâncias por via intravenosa

- Mesmo sem infecção por HIV.[\[18\]](#)

sexo feminino

- A razão de chances para desenvolvimento de TBEP em comparação com TB pulmonar é de 3.69.[\[16\]](#)

indivíduos de origem asiática, negros e índios norte-americanos

- A TBEP tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas de origem asiática, negros e índios norte-americanos que em pessoas brancas.[\[29\]](#)

desnutrição

- Inclui pessoas com baixo peso corporal (<90% do peso corporal ideal), doença celíaca e história de gastrectomia. Risco maior em pacientes que foram submetidos à cirurgia de bypass jejunoileal.

alcoolismo

- Difícil separar de outros fatores de risco.

diabetes

- Um risco relativo de 2-4 se não forem controlados.

cirrose

- Aumento do risco de TB peritoneal.[13]

aspectos combinados de alto risco

- Residente ou funcionário de instituição corretiva, abrigo para desabrigados ou instituição asilar.

condição socioeconômica baixa

- Modelos multivariados sugerem que pelo menos metade do risco atribuído à etnia (negros, hispânicos e índios norte-americanos) se deve à baixa condição socioeconômica.[30]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: exposição à tuberculose (TB); pessoas nascidas na Ásia, América Latina ou África; infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV); medicamentos imunossupressores; neoplasia hematológica ou de cabeça/pescoço; doença renal em estágio terminal (DRET); fibrose apical e pessoa muito jovem.

linfonodo aumentado (comum)

- O aumento indolor e gradual dos linfonodos cervicais ou supraclaviculares unilaterais ou bilaterais em um período de semanas; os linfonodos normalmente são firmes.
- Outras apresentações incluem linfonodos doloridos ou flutuantes que podem ter drenagem. Os linfonodos raramente podem estar localizados nas regiões axilares ou inguinais.[59] [60]
- A TB pulmonar concomitante também pode ser observada.

dor torácica pleurítica (comum)

- Presente em até 75% dos pacientes com TB pleural.[60]

dor esquelética (comum)

- A dor é comum na TB óssea e sua localização depende do local do envolvimento.
- A dor pode evoluir ao longo de semanas a meses.
- Na doença de Pott, a cifose e a sensibilidade focal podem estar presentes.
- Se o quadril ou o joelho estiver envolvido, o paciente poderá se queixar de dor ao andar, e o inchaço local talvez esteja presente.

- Se não forem tratados, os abscessos duros que não são sensíveis nem eritematosos poderão se formar e são mais comuns em pacientes HIV-positivos. Se eles se romperem, será formado um trato sinusal de drenagem.[40]

sintomas urinários (comum)

- Observados na TB geniturinária. Incluem a disúria, hematúria e polaciúria.

inchaço abdominal (comum)

- Na TB peritoneal, o inchaço é observado em mais de 90% dos pacientes.
- O abdome flácido clássico está associado à forma fibroaderente crônica e raramente é observado.

dor abdominal (comum)

- A dor difusa pode ser observada em 75% dos pacientes com a peritonite tuberculosa.
- Em pacientes com enterite tuberculosa, a dor está presente em 80% a 90% dos pacientes, normalmente no quadrante inferior direito. Uma massa palpável pode estar presente.

cefaleia (incomum)

- Observado na meningite tuberculosa.

Outros fatores de diagnóstico

tosse (incomum)

- A TB pulmonar ativa é encontrada em 15% a 20% dos pacientes com tuberculose extrapulmonar (TBEP). As taxas mais altas de comprometimento pulmonar junto com a TBEP são observadas em crianças, pacientes com doença disseminada e pacientes com TB pleural (até 55%); pacientes com TB pleural frequentemente têm uma tosse não produtiva (70%).[61] [62] [63]

estado mental alterado (incomum)

- Observado na meningite tuberculosa.

sintomas neurológicos (incomum)

- O envolvimento do nervo craniano é o resultado da meningite tuberculosa, pois o processo está localizado principalmente na base do cérebro.
- Os sintomas do nervo periférico podem ser o resultado do envolvimento vertebral com compressão da medula. Podem incluir dormência, fraqueza ou paralisia. As vértebras da região toracolombar são as mais envolvidas.

hepatomegalia (incomum)

- Pode ser observada em até um terço dos pacientes com a TB disseminada. Também pode ter esplenomegalia.[14]

exames torácicos anormais (incomum)

- O exame torácico poderá ser anormal se houver também a TB pulmonar ou doença pleural.
- Possíveis achados incluem atrito pericárdico, estertores, murmúrios vesiculares reduzidos ou macicez à percussão.

febre (incomum)

- Pode ser observada em um terço dos pacientes com a TBEP, embora a febre possa ser mais comum em pacientes HIV-positivos e na TB peritoneal.
- A febre é muito comum na TB disseminada (até 95% dos pacientes). A TBEP pode ser considerada em pacientes com febre de origem desconhecida.[\[62\]](#) [\[63\]](#)

perda de peso de mais que 10% do peso corporal (incomum)

- Comum na TB disseminada (60%) e em pacientes HIV-positivos.[\[62\]](#) [\[63\]](#)

anorexia (incomum)

- Comum na TB disseminada e em pacientes HIV-positivos.[\[62\]](#) [\[63\]](#)

mal-estar (incomum)

- Pode ser observado em 15% a 30% dos pacientes.[\[62\]](#) [\[63\]](#)

sudorese noturna (incomum)

- Se estiver presente, a pessoa geralmente fica encharcada. Comum na TB disseminada.[\[63\]](#)

dispneia (incomum)

- Pode ser observada na TB disseminada.

assintomático (incomum)

- Principalmente pacientes com a TB geniturinária, cuja suspeita pode surgir na urinálise de rotina.

eritema nodoso (incomum)

- Nódulos eritematosos elevados e doloridos na região pré-tibial.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Evidências de TB pulmonar não reconhecida ou de TB cicatrizada antiga (por exemplo, fibrose no lobo superior) podem estar presentes; tais anormalidades devem motivar a coleta de escarro para esfregaço, cultura e teste de amplificação de ácido nucleico. As anormalidades podem ser observadas em cerca de um quarto dos adultos com a linfadenite tuberculosa. Mais de 80% das crianças com a linfadenite tuberculosa podem ter uma radiografia torácica anormal.[59] [64] Os pacientes com a TB pleural geralmente terão um derrame pleural unilateral pequeno a moderado; até 20% dos pacientes podem ter anormalidades parenquimatosas. Na TB óssea e na TB do sistema nervoso central (SNC), mais de 50% dos pacientes podem ter achados da radiografia torácica compatíveis com a TB prévia. A TB disseminada é conhecida como TB miliar por causa da aparência da radiografia torácica, que mostra vários nódulos de 1 a 2 mm nos campos pulmonares (que parecem grãos de milho) que são pequenos granulomas. Embora a radiografia torácica anormal possa ser observada em até 85% dos pacientes com a TB disseminada, somente 30% terão um padrão miliar.[56] 	anormal típico para a tuberculose (TB); anormal atípico para a TB; normal
baciloscopia do escarro <ul style="list-style-type: none"> Exceto em crianças e pacientes com doença miliar, a TB pulmonar ativa é observada em 15% a 20% dos casos de TB extrapulmonar (TBEP).[59] [62] [63] Escarro é submetido em pacientes com TBEP para a avaliação da infectividade. O escarro pode ser expelido espontaneamente ou induzido.[31] 	positivo para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)
cultura de escarro <ul style="list-style-type: none"> A cultura do escarro é realizada para avaliar a possibilidade de TB pulmonar (e potencial infectividade). Pode ser espontânea ou induzida. Cerca de 5% dos pacientes HIV-negativos com TBEP e radiografia torácica normal têm culturas de expectoração nas quais se observa crescimento do agente M tuberculosis.[32] A cultura do escarro pode ser positiva em 20% a 30% dos casos de TB pleural sem comprometimento parenquimatoso na radiografia torácica; pacientes com comprometimento parenquimatoso podem ter uma cultura de escarro positiva 50% a 95% do tempo.[14] [57] [58] 	positiva; sem crescimento; outra micobactéria

Exame	Resultado
teste tuberculínico (TT) <ul style="list-style-type: none"> Um TT negativo não descarta TB ativa. O TT utiliza injeção intradérmica do derivado proteico purificado (PPD) para avaliar a presença de resposta de hipersensibilidade tardia a fim de diagnosticar exposição prévia à TB. Diferentes limites de tamanho de induração são utilizados para definir um teste positivo, dependendo dos fatores de risco do paciente. A sensibilidade do TT no diagnóstico de TBEP varia. O TT é positivo em mais de 90% dos pacientes com linfadenite tuberculosa, mas é positivo em apenas 45% dos pacientes com a TB disseminada. O TT não é confiável em pacientes com imunossupressão grave, como infecção por HIV avançada.[14] [59] 	milímetros de induração
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Leucocitose (sem desvio à esquerda) e anemia são observadas em 10% dos pacientes. Outras anormalidades incluem contagens elevadas de monócitos e eosinófilos. A linfopenia ou pancitopenia pode ser observada na doença disseminada. 	hemoglobina e leucocitose normais ou baixas
aspiração com agulha fina (AAF) do linfonodo <ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade global é superior a 80% quando os espécimes são enviados para uma avaliação citológica e microbiológica. Pode ser maior em pacientes HIV-positivos. Considerada como teste inicial se for flutuante.[65] [66] [67] A AAF pode ser realizada com uma agulha calibre 21 ou 23 e enviada para esfregaço, cultura e citologia. 	cultura positiva
análise do líquido pleural <ul style="list-style-type: none"> O líquido pleural é obtido por toracocentese. Geralmente é transparente/amarelo-claro. A análise mostrará um derrame exsudativo com predominância de linfócitos (no início da evolução do derrame, pode haver predominância de neutrófilos). Células mesoteliais >5% quase nunca estão presentes, exceto em pessoas infectadas por HIV.[61] Os resultados normais incluem pH 7.3 a 7.4, lactato desidrogenase (LDH) elevado e glicose <60 mg/dL. O esfregaço de BAAR tem um sucesso muito baixo, ao passo que a cultura pode ser positiva em cerca de 30% dos pacientes. Sensibilidade da cultura melhorada por inoculação à beira do leito de um sistema diagnóstico de micobactéria radiométrico (por exemplo, marca BACTEC). Os níveis de adenosina desaminase (ADA) normalmente são elevados na TB pleural (sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90%).[37] Os níveis de gamainterferona livre são frequentemente elevados na TB pleural. A sensibilidade e especificidade das medições de gamainterferona livre são ≥89% e ≥97%, respectivamente, para detecção da TB no líquido pleural.[31] 	exsudato transparente/ amarelo-claro; esfregaço e cultura de BAAR positiva; nível elevado de ADA; nível elevado de gamainterferona livre

Exame	Resultado
<p>análise do líquido ascítico</p> <ul style="list-style-type: none"> A análise do líquido ascítico é inespecífica e revela exsudato e GASA baixo. No entanto, na cirrose com uma peritonite tuberculosa, é observada a ascite com baixo teor proteico. A linfocitose (>30% linfócitos) pode ser observada em cerca de metade do tempo. Especialmente em pacientes cirróticos, uma contagem polimorfonuclear (PMN) >250/mL pode ser observada e, portanto, mimetiza uma peritonite bacteriana espontânea. A ascite raramente será positiva para BAAR (0% a 6%) e a sensibilidade estimada da cultura varia de 10% a 92%.^{[13] [68]} Os níveis de adenosina desaminase (ADA) frequentemente são elevados na TB peritoneal. A sensibilidade e especificidade da ADA são ≥79% e ≥83%, respectivamente, para detecção da TB no líquido peritoneal.^[31] Os níveis de gamainterferona livre são frequentemente elevados na TB peritoneal. Uma metanálise de 6 estudos estimou a sensibilidade e a especificidade de níveis elevados de gamainterferona livre no líquido peritoneal como 93% e 99%, respectivamente.^[31] <p>[VIDEO: Drenagem de ascite - Vídeo de demonstração]</p>	<p>gradiente de albumina soro-ascite (GASA); celularidade com diferencial; esfregaço e cultura de BAAR positivos; níveis elevados de ADA; nível elevado de gamainterferona livre</p>
<p>radiografias dos ossos</p> <ul style="list-style-type: none"> A TB óssea causa a destruição lítica sem reações escleróticas. Nos casos de envolvimento vertebral, ocorrem calcificações nas coleções paraespinhais ou deformação em cunha na parte anterior dos corpos vertebrais. Se o quadril ou o joelho estiver envolvido, as radiografias simples poderão mostrar erosões subcondrais e estenose do espaço articular. 	<p>normal; anormal (incluindo áreas líticas, deformação em cunha na parte anterior das vértebras, estenose do espaço articular)</p>

Exame	Resultado
<p>análise do líquido cefalorraquidiano (LCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes são submetidos à punção lombar se houver suspeita de TB do SNC ou nos casos de doença disseminada para avaliar o comprometimento do SNC. O perfil típico do LCR na meningite tuberculosa inclui uma baixa contagem celular com predominância de linfócitos (100-500 células/mL), glicose baixa (40-50 mg/dL) e proteína elevada (100-800 mg/dL). Nos primeiros 10 dias de infecção, as células PMN podem predominar.[5] A detecção de BAAR no LCR melhora com o envio de mais líquido (por exemplo, pelo menos 6 mL) e a repetição da punção lombar. Existem relatos de sensibilidade de BAAR entre 58% e 87% em meningite tuberculosa quando 3 ou mais punções lombares são realizadas. A cultura de BAAR tem 70% de sensibilidade.[5] [42] [55] Após o início do tratamento, as alterações do LCR serão evidentes por 10 a 14 dias e o esfregaço de BAAR poderá continuar positivo por pelo menos 1 semana.[42] Os níveis de adenosina desaminase (ADA) frequentemente são elevados no LCR.[31] <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</p>	<p>baixa celularidade com predominância de linfócitos (100-500 células/mL), glicose baixa (40-50 mg/dL) e proteína elevada (100-800 mg/dL); esfregaço e cultura de BAAR positivos; níveis elevados de ADA</p>
<p>urinálise</p> <ul style="list-style-type: none"> A urinálise é anormal em mais de 90% dos pacientes com a TB geniturinária, incluindo hematúria e piúria. Piúria sem bacteriúria sugestiva de TB. A urina é enviada para esfregaço e cultura de BAAR. Quando disponíveis, os testes de amplificação de ácido nucleico em espécimes urinários podem ser ferramentas adjuvantes úteis. A urinálise também pode ser positiva para esfregaço/cultura na TB disseminada. 	<p>leucócitos; eritrócitos; esfregaço e cultura de BAAR positiva; proteína</p>
<p>teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Testes de amplificação de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) para um diagnóstico rápido. Podem ser usados em qualquer líquido estéril do corpo. Diversos testes comerciais estão disponíveis. Resultados disponíveis em <8 horas no laboratório. Além da TB pulmonar, NAATs para diagnosticar a TB do SNC, a TB geniturinária e a pleurite tuberculosa têm sido avaliados.[70] [71] [35] 	<p>positivo para M tuberculosis; negativo</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>biópsia de linfonodos</p> <ul style="list-style-type: none"> A biópsia excisional total pode ser feita porque existe um alto risco de ulceração ou formação do trato sinusal com uma biópsia incompleta. Os drenos não devem ficar no lugar. Os tecidos são enviados para esfregaço de BAAR, cultura, sensibilidade e histologia. A histologia não diferencia a TB da micobactéria não tuberculosa (MNT). 	<p>granulomas; esfregaço ou cultura de BAAR positiva</p>

Exame	Resultado
biópsia pleural <ul style="list-style-type: none"> • Biópsia percutânea realizada com agulha Abrams ou Cope. • A sensibilidade melhora com um número maior de amostras (6 ou mais). • Cultura de BAAR (60% de sensibilidade) e histologia (80% de sensibilidade) são feitos com 87% de sensibilidade combinada.[69] [61] 	granulomas; esfregaço de BAAR ou cultura positiva
biópsia sinovial <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia sinovial deve ser feita para diagnosticar a artrite tuberculosa. • A biópsia pode revelar cultura positiva em 90% a 95% e deve ser realizada se o diagnóstico de artrite tuberculosa ainda não for definitivo.[14] 	esfregaço de BAAR ou cultura positiva
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser útil no diagnóstico da TB disseminada. • Pode ter cultura positiva em 40% e granulomas observados em 88% das biópsias.[58] 	granulomas; esfregaço ou cultura de BAAR positiva
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> • Feita se meios menos invasivos não fornecerem diagnósticos na TB disseminada. • Pode ter cultura positiva em 54% dos pacientes com a TB disseminada. • Granulomas podem ser observados em 35% a 67%, o que corrobora o diagnóstico de TB.[58] [57] 	granulomas; esfregaço ou cultura de BAAR positiva
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> • Positiva na doença disseminada em 58% dos pacientes.[57] 	positivo; negativo
biópsia peritoneal <ul style="list-style-type: none"> • Realizada com laparotomia ou por via laparoscópica. Boa para o diagnóstico rápido da TB peritoneal, pois os granulomas caseosos podem ser observados em até 100% e BAAR em 67%. As amostras são enviadas para cultura. • A aparência visual pode ser extremamente sugestiva de TB e pode demonstrar nódulos branco-amarelados, manchas eritematosas ou aderências. • Biópsias peritoneais às cegas não são realizadas.[13] 	granulomas caseosos; BAAR positivo
aspirado gástrico <ul style="list-style-type: none"> • Usado em pacientes incapazes de produzir escarro (por exemplo, crianças pequenas). Com base na coleção noturna de secreções respiratórias ingeridas no estômago. No início da manhã depois de 8 a 10 horas de jejum, 10 a 20 mL de água estéril infundida no estômago pela sonda nasogástrica e 50 mL aspirados. Depois da neutralização, o aspirado é enviado para os mesmos estudos do escarro. 	positiva para BAAR
broncoscopia <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser útil em pacientes que têm evidências de TB pulmonar em associação com a TBEP e quando o diagnóstico continua incerto. • Também útil em pacientes com a TB miliar para agilizar o diagnóstico (esfregaço positivo ou granulomas em biópsias pulmonares transbrônquicas) em até 80%.[72] 	positiva para BAAR

Exame	Resultado
toracoscopia <ul style="list-style-type: none"> Reservada para quando a biópsia pleural não fornecer diagnóstico. A toracoscopia pode mostrar tubérculos na pleura parietal. Pode ser a ferramenta mais sensível para o diagnóstico da TB pleural e útil para avaliar a etiologia maligna.[61] 	aparência visual; resultados da patologia; resultados de cultura e esfregaço de BAAR
teste de sensibilidade <ul style="list-style-type: none"> Realizado em todos os isolados iniciais. O teste de suscetibilidade deve ser realizado em medicamentos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina) e os resultados são registrados como totalmente sensível, resistência parcial ou resistência total dependendo da concentração inibitória mínima (CIM). Se houver resistência documentada a algum medicamento de primeira linha, se houver suspeita de que o paciente tenha cepas resistentes ou se as culturas de TB continuarem positivas depois de 3 meses de tratamento, o teste de suscetibilidade será realizado nos medicamentos de segunda linha. Nos EUA, 10% a 15% dos isolados são resistentes à isoniazida e 1% são resistentes a múltiplos medicamentos. 	sensibilidade a medicamentos
testes de liberação de interferon-gama (IGRAs) <ul style="list-style-type: none"> Os IGRAs medem a liberação de interferon-gama das células T reagindo aos antígenos TB; este é um teste ex vivo para diagnosticar a exposição prévia a M tuberculosis. Um IGRA negativo não descarta TB ativa. Os IGRAs são usados nas mesmas situações do teste tuberculínico (TT) (principalmente para diagnosticar infecção tuberculosa latente [ITBL]). De forma semelhante ao TT, sua baixa sensibilidade (70% a 80%) em diagnosticar a TB ativa e a incapacidade de diferenciar ITBL de doença ativa limita sua utilidade para o diagnóstico da TB ativa. A sensibilidade do QuantiFERON®-TB Gold para EPTB parece ser ainda pior que na TB pulmonar.[73] [74] O resultado do IGRA pode ser falso-negativo ou "indeterminado" em pacientes com imunossupressão grave, como aqueles com infecção por HIV avançada. 	positivo, negativo, indeterminado
genotipagem <ul style="list-style-type: none"> A genotipagem ou impressão digital do DNA é útil na investigação do surto e da contaminação cruzada do laboratório. Existem evidências de que algumas famílias de TB possam ter maior virulência. A maioria dos estados oferece genotipagem de isolados. 	correspondente de outra cepa
teste de HIV <ul style="list-style-type: none"> É recomendado que todos os pacientes com TB façam um exame de HIV 2 meses após o diagnóstico. Em 2016 nos EUA, 8.6% dos indivíduos com idades compreendidas entre 25-44 anos, diagnosticados com TB, e que relataram resultados dos testes de HIV, eram HIV-positivos.[8] A infecção por HIV e seu tratamento alteram o manejo de TB ativa. O tratamento de HIV é crucial para a mortalidade e morbidade de pacientes com TB infectados pelo HIV.[36] 	positiva

Exame	Resultado
tratamento empírico <ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes com TBEP começarão a terapia empírica com medicamentos contra a tuberculose antes da confirmação do diagnóstico da TB, pois a cultura de TB leva muitas semanas para ter um resultado positivo. Em um paciente cujo diagnóstico não foi confirmado, mas a suspeita de TB continua alta, o início do tratamento empírico de TB é razoável depois da amostragem adequada.^[14] Depois de 2 meses de tratamento, se houver uma resposta clínica ou radiográfica e nenhuma outra etiologia estiver presente, o diagnóstico presuntivo de TB será feito. Se não houver nenhuma resposta depois de 2 meses de tratamento, outro diagnóstico será investigado. 	resposta clínica
tomografia computadorizada (TC) do tórax ou abdome <ul style="list-style-type: none"> Na TB peritoneal, a TC pode mostrar ascite (tipo úmido), espessamento mesentérico volumoso e linfadenite (tipo seco) ou espessamento omental. Na TB gastrointestinal, a TC pode mostrar espessamento da parede intestinal. 	anormal
colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> Usada para diagnosticar a enterite tuberculosa com biópsia. Locais comuns de comprometimento incluem as áreas ileocecal e anorretal. Achados na colonoscopia incluem úlceras, estenoses, pseudopólipos e fístulas. 	aparência visual; resultados da biópsia
análise do líquido pericárdico <ul style="list-style-type: none"> O líquido pericárdico é obtido por pericardiocentese. O líquido pericárdico deve ser enviado para um esfregaço de BAAR (sensibilidade 0%-42%), cultura (sensibilidade 50%-65%) e ADA. Com base num limiar que defina como elevado um nível de ADA de 40 U/L, a sensibilidade e a especificidade do nível de ADA elevado no líquido pericárdico são de 88% e 83%, respectivamente.^[31] 	o esfregaço de BAAR positivo e o nível de ADA elevado sugerem pericardite tuberculosa; a cultura positiva confirma o diagnóstico de pericardite tuberculosa
biópsia pericárdica <ul style="list-style-type: none"> O tecido pericárdico deve ser enviado para exame histológico (sensibilidade 73%-100%) e cultura.^[31] 	a presença de granuloma e/ou um BAAR positivo sugerem pericardite tuberculosa; a cultura positiva confirma o diagnóstico de pericardite tuberculosa

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> • Pode não haver diferença nos sinais e nos sintomas. • Os sintomas constitucionais e a linfadenite disseminada são mais comuns em linfoma. • A linfadenite tuberculosa normalmente é encontrada nas regiões cervicais ou supraclaviculares. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica pode mostrar anormalidades condizentes com a TB pulmonar prévia em cerca de 25% dos pacientes com linfadenite tuberculosa. • A aspiração por agulha fina (AAF) geralmente conseguirá diagnosticar a linfadenite tuberculosa; se ela não fornecer diagnóstico, deverá ser realizada a biópsia excisional.
Linfadenite micobacteriana não tuberculosa	<ul style="list-style-type: none"> • Pode não haver diferença nos sinais e nos sintomas. • A linfadenite tuberculosa é predominante em pacientes com mais de 12 anos e a micobacteriana não tuberculosa (MNT) é mais comum em crianças com menos de 12 anos. • A linfadenite tuberculosa é predominante em mulheres de origem asiática das áreas endêmicas de TB.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica pode mostrar anormalidades condizentes com a TB pulmonar prévia em cerca de 25% dos pacientes com linfadenite tuberculosa. • Em um adulto com bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) ou granulomas caseosos em AAF, poderá ser iniciada a terapia empírica para a TB. Isso também ocorre quando uma criança tem fatores de risco epidemiológicos para a TB, com resultados de cultura pendentes. • Em uma criança com MNT presumida, o diagnóstico deve ser comprovado com os resultados da cultura.[14][75]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> As características da sarcoidose, como linfadenopatia intratorácica e artralgias, podem estar presentes. Pode ser realizada uma revisão cuidadosa dos fatores de risco epidemiológicos da TB. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste tuberculínico (TT) geralmente será negativo com sarcoidose e a radiografia torácica poderá ter achados que condizem mais com a TB ou sarcoidose. Os granulomas não são caseosos em sarcoidose, embora isso não seja diagnóstico. BAAR podem ser observados em AAF na linfadenite tuberculosa. A cultura para BAAR é negativa em sarcoidose.
Derrame pleural maligno	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferença nos sinais e nos sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> O TT pode ser negativo em até 40% dos pacientes com a TB pleural. A tomografia computadorizada (TC) do tórax pode mostrar achados mais condizentes com neoplasia (principalmente se for broncogênica primária) ou com TB pulmonar. A busca de uma neoplasia primária em doença metastática também pode diagnosticar a etiologia (por exemplo, em um derrame devido a câncer de mama ou de ovário metastático). A avaliação citológica do derrame pleural pode diagnosticar um derrame maligno. A biópsia pleural pode revelar granulomas, BAAR ou patologia maligna. A cirurgia torácica assistida por vídeo (CTAV) diferencia uma TB causada por derrame daquelas causadas por neoplasia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Meningite criptocócica, outras infecções fúngicas do sistema nervoso central (SNC), neurosífilis	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico diferencial de meningite tuberculosa inclui processos da doença que causam uma meningite subaguda a crônica e uma pleocitose com predominância de linfócitos. • As anormalidades do nervo craniano são mais comuns na TB. 	<ul style="list-style-type: none"> • A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é fundamental para fazer o diagnóstico. • As culturas e a coloração fúngica e de BAAR geralmente são diagnósticas. • O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) do LCR também pode ajudar no diagnóstico. • Uma contagem elevada de adenosina desaminase (ADA) pode apoiar o diagnóstico de TB.[76] • O TT tem baixa sensibilidade com TB do SNC (aproximadamente 50%).[41]
Doença inflamatória intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Pode não haver diferença nos sinais e nos sintomas. • A presença de fatores de risco epidemiológicos para a TB, um TT positivo ou achados da radiografia torácica condizentes com TB apoiam a TB como etiologia. • A presença de ascite é mais condizente com um diagnóstico de enterite tuberculosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • A colonoscopia com biópsia é o melhor método para o diagnóstico, com uma sensibilidade de até 80%. • A presença de linfadenopatia mesentérica com necrose central é sugestiva de TB.[68]
Carcinomatose peritoneal	<ul style="list-style-type: none"> • Os fatores de risco epidemiológicos podem estar presentes em pacientes com a TB. 	<ul style="list-style-type: none"> • A análise citológica de ascite identifica os pacientes com a ascite maligna. • A TC pode identificar uma neoplasia primária.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Peritonite bacteriana espontânea (PBE)	<ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com história de cirrose e fatores de risco epidemiológicos para TB, um alto índice de suspeita deve ser mantido para a peritonite tuberculosa. Os sintomas são mais crônicos em pacientes com enterite tuberculosa. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com a peritonite tuberculosa geralmente têm ascite com um baixo gradiente de albumina soro-ascite (GASA) e linfócitos >30%. No entanto, os pacientes cirróticos podem ter a TB peritoneal com baixo teor proteico e leucócitos polimorfonucleares (PMNs) >250/mL, mimetizando a PBE. Na peritonite tuberculosa, a TC pode revelar uma linfadenopatia abdominal. Os exames de diferenciação incluem NAAT, ADA, cultura de BAAR e biópsia peritoneal.
Febre de origem desconhecida	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferença nos sinais e nos sintomas. A presença de fatores de risco epidemiológicos para a TB ou a coexistência de TB pulmonar pode ajudar no diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> A TBEP, especialmente a doença disseminada, pode ser responsável pela febre de origem desconhecida. O TT geralmente será negativo. O diagnóstico pode exigir uma biópsia transbrônquica, hepática ou da medula óssea.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os princípios básicos do tratamento da tuberculose extrapulmonar (TBEP) são os mesmos da TB pulmonar, com algumas exceções. Os objetivos do tratamento de TB são curar clinicamente o paciente e minimizar a probabilidade de recidiva, além de evitar a transmissão da TB para outros indivíduos. A terapia para a TBEP exige um mínimo de 6 meses de tratamento.

O médico do tratamento atua na área de saúde pública e é responsável por garantir que o paciente conclua o tratamento com sucesso. Portanto, muitos médicos compartilham essa responsabilidade com um departamento de saúde pública local. Os pacientes podem receber um tratamento por meio de terapia diretamente observada (TDO), quando o paciente recebe os comprimidos e observa-se sua deglutição. Isso geralmente é feito junto com um departamento de saúde pública local.

O tratamento consiste em uma fase intensiva inicial e na fase de manutenção subsequente.

A decisão sobre o uso da terapia diretamente observada em contraste com a terapia autoadministrada diária depende dos recursos disponíveis na saúde pública local, da colaboração com parceiros da comunidade e da priorização dos casos. A prioridade alta geralmente deve ser dada a situações como falha do tratamento, resistência ao medicamento, recidiva, coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), abuso atual ou prévio de substâncias, doenças psiquiátricas, comprometimento da memória e casos em crianças/adolescentes.

O tratamento da TB resistente ao medicamento, especialmente a TB resistente a múltiplos medicamentos, deve ser tentado somente com recomendação de especialistas. Embora existam muitos pacientes com TB coinfectados pelo HIV globalmente, deve-se buscar a recomendação de um especialista se o médico não estiver familiarizado com o manejo de pacientes com TB coinfectados pelo HIV.[79]

Contatos de casos de TB infecciosa ativa

Os indivíduos que foram submetidos a uma exposição significativa nos últimos 2 anos devem ser avaliados para TB ativa e infecção tuberculosa latente (ITBL). Recomenda-se a repetição do exame para ITBL (prova tuberculínica ou testes de liberação de gamainterferona) 8 a 10 semanas depois da exposição mais recente, se a avaliação inicial tiver sido realizada antes da exposição mais recente e se o teste inicial tiver sido negativo. A decisão de realizar o tratamento depende da duração, da proximidade e do ambiente de exposição, além da condição de imunidade dos contatos expostos.[31]

As diretrizes dos EUA recomendam isoniazida diariamente por 6 a 9 meses, rifampicina diariamente por 4 meses ou isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana por 12 semanas.[80] [18] As diretrizes do Reino Unido e da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam uma opção adicional de isoniazida associada a rifampicina diariamente por 3 meses; no entanto, esse esquema ainda deverá ser recomendado nos EUA.[81] [82]

Um esquema combinado de 12 semanas constituído por isoniazida e rifapentina administradas uma vez por semana como terapia diretamente observada (TDO) é recomendado para pessoas ≥ 12 anos de idade, pois é tão eficaz quanto um esquema autoadministrado de isoniazida diariamente por 9 meses.[83] [80] Um estudo de acompanhamento revelou que esse esquema combinado de 12 semanas usado como terapia autoadministrada foi tão eficaz quanto a terapia diretamente observada (TDO) nos EUA, embora taxas similares de adesão não tenham sido observadas em locais fora dos EUA.[84] Foi demonstrado que a isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana é eficaz em crianças com idade entre 2 e 17 anos.[85] O esquema de 12 semanas não é recomendado para crianças < 2 anos

de idade; pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) submetidos à terapia antirretroviral; gestantes ou mulheres que pretendem engravidar durante o tratamento; e pessoas que, supostamente, foram infectadas por tuberculose resistente à isoniazida ou rifampicina.

A escolha entre o esquema com 12 semanas e outros esquemas recomendados depende de diversos fatores, como recursos para a aquisição do medicamento; operações do programa, inclusive monitoramento do paciente; expectativa de adesão/conclusão do tratamento, considerando condições clínicas e sociais do paciente; medicamentos concomitantes que podem causar interações medicamentosas; e preferências do paciente e médico.

Em pacientes com infecção latente e doenças coexistentes nas quais a neuropatia periférica é comum (por exemplo, infecção por HIV, diabetes, uremia, alcoolismo, desnutrição), transtorno convulsivo e gravidez, a piridoxina deve ser administrada diariamente com isoniazida para ajudar a evitar efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso.[18] É recomendada em todos os pacientes com infecção ativa.

Fase inicial

A confirmação microbiológica de TBEP pode levar várias semanas e esse atraso no início do tratamento pode aumentar a mortalidade em algumas formas (sistema nervoso central [SNC], disseminada, peritoneal). Portanto, a terapia contra a tuberculose é iniciada com base na suspeita clínica após as amostragens diagnósticas ideais.

A fase intensiva do tratamento inicial envolve os medicamentos de primeira linha como isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, por 2 meses, com testes de suscetibilidade ao medicamento para esses agentes.[36]

Fase inicial de resistência a vários medicamentos

A resistência a múltiplos medicamentos pode ser suspeita de acordo com informações históricas ou epidemiológicas. Isolados resistentes a múltiplos medicamentos são resistentes pelo menos a isoniazida e rifampicina. Nesse caso, a consulta com um especialista no tratamento de TB resistente a múltiplos medicamentos é necessária para determinar a terapia mais adequada contra a tuberculose.

Fase de manutenção

Se o isolado de *Mycobacterium tuberculosis* for sensível a isoniazida, rifampicina e pirazinamida, isoniazida e rifampicina serão administradas durante 4 meses na fase de manutenção (ou seja, 6 meses de tratamento total).

A terapia total de 9 meses é considerada para os pacientes com TB óssea extensa, principalmente quando esta envolve grandes articulações e a resposta clínica for lenta. Os pacientes com TB do SNC passam pela terapia de fase de manutenção de 7 a 10 meses (9 a 12 meses no total). O esquema definitivo para pacientes com tuberculose resistente a múltiplos medicamentos deve ser feito com base nos resultados dos testes de suscetibilidade ao medicamento, sob orientação de um especialista.

Interrupções no tratamento

Interrupções no tratamento da tuberculose são comuns. Deve-se decidir entre reiniciar um ciclo completo de tratamento ou simplesmente continuar. Como orientação geral, quanto mais cedo no ciclo de tratamento e maior a duração do intervalo, maior a probabilidade de voltar ao início da fase intensiva do tratamento.[36]

Orientações sobre como lidar com interrupções no tratamento podem ser encontradas nas diretrizes da American Thoracic Society/Centros de Controle e Prevenção de Doença dos EUA/Infectious Diseases Society of America e são resumidas a seguir.[36]

Tratamento interrompido durante a fase intensiva:

- <14 dias de duração – continuar o tratamento como planejado (deve concluir todas as doses dentro de 3 meses)
- ≥14 dias de duração – reiniciar completamente o tratamento.

Tratamento interrompido durante a fase de manutenção:

- Recebeu ≥80% das doses e o esfregaço de escarro para detecção de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) foi negativo no teste inicial – nenhuma terapia adicional é necessária
- Recebeu ≥80% das doses e o esfregaço de escarro para BAAR foi positivo no teste inicial – continuar a terapia e concluir todas as doses
- Recebeu <80% das doses e o intervalo acumulativo é <3 meses de duração – continuar a terapia até que todas as doses tenham sido concluídas, a menos que o intervalo consecutivo seja >2 meses. Se o tratamento não puder ser concluído dentro do prazo recomendado para o esquema, reinicie a terapia (ou seja, desde a fase intensiva)
- Recebeu <80% das doses e o intervalo é ≥3 meses de duração – reiniciar a terapia desde o começo (ou seja, desde a fase intensiva).

Corticosteroides adjuvantes

A corticoterapia adjuvante atenua a resposta inflamatória na meningite tuberculosa e resulta em melhora da sobrevida.[86] A dexametasona é recomendada como o corticosteroide adjuvante inicial nesses pacientes.

Em um estudo randomizado de pessoas com pericardite tuberculosa definida ou provável, a prednisolona não apresentou efeito significativo no desfecho composto de morte, tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva.[87] A prednisolona foi associada com um aumento do risco de câncer entre pacientes com tuberculose infectados por HIV envolvidos no ensaio.[87] A diretriz da American Thoracic Society/Centros de Controle e Prevenção de Doenças/Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

Situações nas quais o uso de pirazinamida não é recomendado

A pirazinamida não é recomendada para pacientes com gota aguda, pois eleva ainda mais os níveis de ácido úrico. Também não é recomendada para gestantes, pois dados detalhados de teratogenicidade não estão disponíveis. Pacientes idosos (>75 anos de idade) podem não tolerar a pirazinamida, e os profissionais podem considerar deixá-la fora dos esquemas de tratamento.[36] Os pacientes que não recebem pirazinamida durante a fase intensiva devem receber terapia de fase de manutenção por 7 meses (9 meses no total).

Lesão hepática

Vários medicamentos de TB (por exemplo, isoniazida, rifampicina e pirazinamida) são metabolizados pelo fígado e podem causar ou agravar a lesão hepática. A hepatite leve pode exigir apenas um monitoramento mais rígido sem alterações no esquema padrão. No entanto, a hepatite grave durante o

tratamento da TB pode elevar à descontinuidade dos medicamentos e ao uso de um esquema alternativo de preservação do fígado.

Se ocorrer uma lesão hepática induzida por medicamento (LHIM), os medicamentos possivelmente hepatotóxicos serão interrompidos e as bebidas alcoólicas serão evitadas.

Um aumento assintomático leve em aspartato aminotransferase (AST) ocorre em 20% dos pacientes; se isso for $<5x$ o limite superior do normal (LSN) sem sintomas, ou $<3x$ o LSN com sintomas, os medicamentos de TB poderão ser continuados, mas os testes da função hepática (TFHs) e os sintomas serão monitorados rigorosamente.

Enquanto testes da função hepática são normalizados e há melhora dos sintomas, pelo menos 3 medicamentos sem efeitos hepatotóxicos (por exemplo, etambutol, fluoroquinolona e um agente injetável como estreptomicina) podem ser administrados, principalmente se o ônus da TB for maior que o mínimo. Quando a AST é $<2x$ o LSN, os medicamentos de primeira linha são reintroduzidos um a um em série, aguardando de 4 a 7 dias antes de adicionar o próximo medicamento. Antes de introduzir cada novo medicamento, os testes da função hepática são verificados. Se ocorrer um aumento na AST, o medicamento introduzido por último provavelmente será responsável pela hepatite.[36] Deve-se obter a opinião de um especialista.

Insuficiência renal

A insuficiência renal complica o tratamento porque alguns medicamentos e seus metabólitos (por exemplo, etambutol, estreptomicina, pirazinamida, aminoglicosídeos, capreomicina, levofloxacino) são eliminados pelos rins. Intervalos de dose maiores são necessários na insuficiência renal.[36]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Pacientes com TB e infecção por HIV devem receber terapia antirretroviral durante o tratamento contra a tuberculose. Em pacientes que nunca fizeram terapia antirretroviral (TAR), esta deve ser iniciada dentro de 2 semanas em pacientes com contagem de CD4 <50 células/microlitro,[88] exceto aqueles com TB do sistema nervoso central (SNC), para os quais a TAR deve ser protelada até a 8ª semana do tratamento da TB, independentemente de CD4.[36]

Os medicamentos para TB devem ser administrados diariamente. A administração intermitente duas vezes por semana não é recomendada para pacientes HIV-positivos. Um esquema de 3 vezes por semana pode ser usado durante a fase de continuação da terapia em pacientes cuidadosamente selecionados com contagens de CD4 altas e doença por TB paucibacilar.[89] [36]

Apesar das interações medicamentosas farmacocinéticas, deve-se incluir uma rifamicina (rifabutina ou rifampicina) nos esquemas de TB para pacientes que recebem a terapia antirretroviral.[88] A posologia deve ser ajustada conforme o necessário.

[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)		
tuberculose latente: não gestante HIV-negativa		
	1a	tratamento antituberculose para infecção latente
tuberculose latente: não gestante HIV-positiva		
	1a	tratamento antituberculose para infecção latente
tuberculose latente: gestante		
	1a	tratamento antituberculose para infecção latente

Agudo (resumo)		
não gestante sem comorbidade, tuberculose ativa presumida ou confirmada: terapia de indução		
	1a	tratamento da tuberculose
	adjunto	antibióticos adicionais para suspeita de resistência
	adjunto	piridoxina
	adjunto	corticosteroides
não gestante com comorbidade, tuberculose ativa presumida ou confirmada: terapia de indução		
■ HIV-positivo em uso de antirretrovirais (ARVs)	1a	tratamento da tuberculose
	adjunto	antibióticos adicionais para suspeita de resistência
	adjunto	piridoxina
	adjunto	corticosteroides
■ hemodiálise ou clearance da creatinina <30 mL/minuto	1a	tratamento da tuberculose
	adjunto	antibióticos adicionais para suspeita de resistência
	adjunto	piridoxina
	adjunto	corticosteroides

Agudo		(resumo)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ presença ou risco de lesão hepática ■ gota aguda 	1a	terapia contra a tuberculose menos hepatotóxica	
	adjunto	corticosteroides	
	1a	tratamento da tuberculose	
	adjunto	antibióticos adicionais para suspeita de resistência	
	adjunto	piridoxina	
gestante, tuberculose ativa presumida ou confirmada: terapia de indução		adjunto	corticosteroides
		1a	tratamento da tuberculose
		adjunto	antibióticos adicionais para suspeita de resistência
		adjunto	piridoxina
		adjunto	corticosteroides

Em curso		(resumo)	
não gestante sem comorbidade: terapia de manutenção		1a	tratamento da tuberculose
		adjunto	piridoxina
não gestante com comorbidade: terapia de manutenção		1a	tratamento da tuberculose
<ul style="list-style-type: none"> ■ HIV-positivo em uso de antirretrovirais (ARVs) 	adjunto	piridoxina	
	1a	tratamento da tuberculose	
<ul style="list-style-type: none"> ■ hemodiálise ou clearance da creatinina <30 mL/minuto 	adjunto	piridoxina	
	1a	tratamento da tuberculose	
<ul style="list-style-type: none"> ■ presença ou risco de lesão hepática 	adjunto	piridoxina	
	1a	tratamento da tuberculose	
<ul style="list-style-type: none"> ■ gota aguda 	adjunto	piridoxina	
	1a	tratamento da tuberculose	

Em curso		(resumo)
gestante: terapia de manutenção		
1a	tratamento da tuberculose	
adjunto	piridoxina	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

tuberculose latente: não gestante
HIV-negativa

1a tratamento antituberculose para infecção latente

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 6-9 meses, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana por 6-9 meses, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: considerar 25 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **isoniazida**: 15 mg/kg por via oral uma vez por semana por 12 semanas, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **rifapentina**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piridoxina**: considerar 50 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 meses, máximo de 600 mg/dose

» Os indivíduos que tiveram uma exposição significativa a um caso de TB infecciosa ativa nos últimos 1 a 2 anos devem ser avaliados para tuberculose ativa e infecção tuberculosa latente (ITBL). Recomenda-se a repetição do exame para ITBL (prova tuberculínica ou testes de liberação de gama interferona) 8 a 10 semanas depois da exposição mais recente, se a avaliação inicial tiver sido realizada antes da exposição mais recente e se o teste inicial tiver sido negativo.

Inicial

- » A decisão de realizar o tratamento depende da duração, da proximidade e do ambiente de exposição, além da condição de imunidade dos contatos expostos.[31]
- » As diretrizes dos EUA recomendam isoniazida diariamente por 6 a 9 meses, rifampicina diariamente por 4 meses ou isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana por 12 semanas.[80] [18]
- » As diretrizes do Reino Unido e da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam uma opção adicional de isoniazida associada a rifampicina diariamente por 3 meses; no entanto, esse esquema ainda deverá ser recomendado nos EUA.[81] [82]
- » Vários esquemas estão detalhados a seguir; esquemas duas vezes por semana devem ser administrados como terapia diretamente observada (TDO). Também podem ser usados esquemas de administração 1 ou 3 vezes por semana.
- » A piridoxina é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias.
- » O ideal é que todos os medicamentos dentro de determinado esquema sejam administrados ao mesmo tempo. Se o paciente não puder tolerar a quantidade de comprimidos, medicamentos diferentes poderão ser administrados separadamente, mas a dose de cada medicamento não deve ser dividida. Consulte as diretrizes para informações sobre dosagem.[36]
- » Um esquema de combinação com duração de 12 semanas constituído por isoniazida e rifapentina administradas uma vez por semana como terapia diretamente observada (TDO) é recomendado para pessoas ≥ 12 anos de idade, pois é tão eficaz quanto um esquema autoadministrado de isoniazida administrada diariamente por 9 meses.[83] [80] Um estudo de acompanhamento revelou que esse esquema combinado de 12 semanas usado como terapia autoadministrada foi tão eficaz quanto a terapia diretamente observada (TDO) nos EUA, embora taxas similares de adesão não tenham sido observadas em locais fora dos EUA.[84] Foi demonstrado que a isoniazida associada a

Inicial

rifapentina uma vez por semana é eficaz em crianças com idade entre 2 e 17 anos.[85]Essa combinação não é recomendada para crianças <2 anos de idade; pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) submetidos à terapia antirretroviral; gestantes ou mulheres que pretendem engravidar durante o tratamento; e pessoas que, supostamente, foram infectadas por tuberculose resistente à isoniazida ou rifampicina.

» Pacientes com comorbidade ou para os quais o tratamento é contraindicado devem ser tratados após consulta com um especialista.

» A rifampicina pode ser usada se for documentada resistência à isoniazida, exposição a tuberculose sabidamente sensível à rifampicina ou se houver intolerância à isoniazida.

tuberculose latente: não gestante
HIV-positiva

1a

tratamento antituberculose para infecção latente**Opções primárias**

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 6-9 meses, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana por 6-9 meses, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 meses, máximo de 600 mg/dose

OU

» **rifabutina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A rifampicina pode ser usada se for documentada resistência à isoniazida, exposição a tuberculose sabidamente sensível à rifampicina ou se houver intolerância à isoniazida. Pode ser administrada rifabutina em vez de rifampicina, dependendo do esquema antirretroviral que estiver sendo usado. A orientação de um especialista é recomendada ao se considerar o uso de rifabutina.

» Recomenda-se piridoxina.

Inicial

tuberculose latente: gestante

1a tratamento antituberculose para infecção latente

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 6-9 meses, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana por 6-9 meses, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 meses, máximo de 600 mg/dose

» A gravidez tem influência mínima na progressão da infecção tuberculosa latente para doença ativa, e as gestantes devem ser examinadas com base na presença de fatores de risco. Se houver alto risco de evolução para TB (por exemplo, infecção por TB recente, infecção por HIV), indica-se tratamento imediato. Caso contrário, o tratamento poderá ser protelado até pelo menos 3 meses após o parto, em decorrência da incidência elevada de hepatite grave induzida por medicamentos durante o período periparto.

» A piridoxina é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias.

» Na gestação, recomenda-se consulta a um especialista.

Agudo

não gestante sem comorbidade, tuberculose ativa presumida ou confirmada: terapia de indução

1a tratamento da tuberculose

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

Agudo

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-e-

» **pirazinamida**: peso corporal <50 kg: 1500 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal ≥50 kg: 2000 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **etambutol**: 15 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia

» O paciente passa por uma consulta com um especialista. A terapia contra a tuberculose é iniciada com base na suspeita clínica após as amostragens diagnósticas ideais.

» Enquanto essas informações não estão disponíveis, pode ser usado um esquema empírico expandido. O esquema final terá como base os resultados dos testes de suscetibilidade ao medicamento.

» Novos medicamentos não são adicionados isoladamente a um esquema em que houve falha terapêutica, e a terapia intermitente não é uma opção.

» Todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» A terapia de indução deve continuar por 2 meses, com a duração final determinada com base nas eventuais suscetibilidades ao medicamento e após consultar um especialista.[36]

» Se houver suspeita de resistência ao medicamento, deverão ser usados antibióticos adicionais.

adjunto

antibióticos adicionais para suspeita de resistência

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-1000 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **capreomicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

Agudo

» **amicacina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **canamicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

» Antibióticos adicionais podem ser administrados nos casos de suspeita de resistência ao tratamento, especialmente se o paciente estiver gravemente doente.

» A presença de resistência aos medicamentos na tuberculose (TB) recém-diagnosticada pode ser suspeitada em pacientes já tratados anteriormente (especialmente se esse tratamento tiver sido intermitente), com contato prévio com um caso conhecido de TB resistente, ou residentes em uma área onde a ocorrência de resistência é comum.[36]

adjunto **piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com risco de neuropatia (incluindo pacientes HIV-positivos, pacientes com diabetes mellitus, pacientes desnutridos e pacientes que abusam de bebidas alcoólicas) devem receber a piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

adjunto **corticosteroides**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg/dia por via oral por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas; adultos: 0.4 mg/kg/dia por via oral por 1 semana, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 6-8 semanas

» Corticoterapia adjuvante é usada para meningite tuberculosa. Tem-se observado que ela reduz a mortalidade, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência.[93] [86]

» A dexametasona é o agente de escolha. A British Infection Society recomenda que, em

Agudo

crianças, a dose inicial de dexametasona deve ser administrada por 4 semanas e, depois, reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.[41]

» A diretriz da American Thoracic Society/ Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

não gestante com comorbidade, tuberculose ativa presumida ou confirmada: terapia de indução

■ **HIV-positivo em uso de antirretrovirais (ARVs)**

1a

tratamento da tuberculose

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

-e-

» **pirazinamida**: peso corporal <50 kg: 1500 mg por via oral uma vez ao dia; peso corporal ≥50 kg: 2000 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **etambutol**: 15 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia

--E--

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-ou-

» **rifabutina**: a dose depende do esquema de ARV usado; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» O tratamento da TB em pacientes HIV-positivos segue os mesmos princípios gerais de outros pacientes com TB. No entanto, existem algumas considerações adicionais, tais como o potencial de interações medicamentosas, especialmente entre a rifampicina e ARVs (inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos e inibidores de protease). Por esse motivo, pode-se considerar a rifabutina uma alternativa à rifampicina.[36]

» Pacientes com TB e infecção por HIV devem receber terapia antirretroviral durante o tratamento contra a tuberculose. A terapia antirretroviral deve ser iniciada dentro de 2 semanas em pacientes com contagem de CD4 <50 células/microlitro,[88] exceto aqueles com TB do sistema nervoso central (SNC).

Agudo

» A rifampicina é considerada aceitável com os seguintes esquemas de ARV: efavirenz + 2 análogos de nucleosídeos. Esquemas alternativos com rifampicina incluem: nevirapina + 2 análogos de nucleosídeo, zidovudina/lamivudina/abacavir/tenofovir e zidovudina/lamivudina/tenofovir.[94]

» A rifabutina tem menos interação medicamentosa com inibidores da protease. Os pacientes submetidos a esquemas de ARV à base de inibidor da protease devem receber rifabutina em vez de rifampicina no esquema de tratamento de TB. A dose de rifabutina precisará ser reduzida enquanto o paciente estiver tomando um inibidor da protease (até 150 mg/dia em esquemas que não incluam ritonavir ou 150 mg em dias alternados se o esquema de ARV contiver ritonavir).[94]

» A terapia contra a tuberculose é administrada uma vez ao dia durante 5 dias por semana por terapia diretamente observada (TDO) durante a fase de indução.[36] Todos os medicamentos são administrados juntos.

» A duração do tratamento nessa fase é de 8 semanas. Após a semana 8, a fase de continuação é iniciada. Medicamentos para TB devem ser administrados diariamente; administração intermitente duas vezes por semana não é recomendada para pacientes infectados por HIV. O método preferencial para pacientes infectados por HIV é TDO diariamente.[36]

» O esquema se baseia em evidências de ensaios não randomizados em pacientes HIV-positivos.[94]

» A pirazinamida pode ser usada somente durante a fase inicial e permite que a duração do tratamento global seja diminuída de 9 meses para 6 meses.

» Se houver uma suspeita de resistência ao medicamento inicialmente, deverão ser usados antibióticos adicionais. O etambutol deve ser interrompido se o isolado for sensível a isoniazida e rifampicina.

adjunto **antibióticos adicionais para suspeita de resistência**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/ intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-1000 mg por via oral/ intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **capreomicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **amicacina**: 15 mg/kg por via intramuscular/ intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **canamicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

» Antibióticos adicionais podem ser administrados nos casos de suspeita de resistência ao tratamento, especialmente se o paciente estiver gravemente doente.

» A presença de resistência aos medicamentos na tuberculose (TB) recém-diagnosticada pode ser suspeitada em pacientes já tratados anteriormente (especialmente se esse tratamento tiver sido intermitente), com contato prévio com um caso conhecido de TB resistente, ou residentes em uma área onde a ocorrência de resistência é comum.[36]

adjunto **piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes HIV-positivos devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.

adjunto **corticosteroides**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg/dia por via oral por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas; adultos: 0.4 mg/kg/dia por via oral por 1 semana, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 6-8 semanas

Agudo

■ hemodiálise ou clearance da creatinina <30 mL/minuto

1a

» Corticoterapia adjuvante é usada para meningite tuberculosa. Tem-se observado que ela reduz a mortalidade, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência.[93] [86]

» A dexametasona é o agente de escolha. A British Infection Society recomenda que a dose inicial de dexametasona seja administrada por 4 semanas e, depois, reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.[41]

» A diretriz da American Thoracic Society/ Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

tratamento da tuberculose**Opções primárias**

» **isoniazida**: 300 mg por via oral uma vez ao dia; ou 900 mg por via oral três vezes por semana

-e-

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia; ou 600 mg por via oral três vezes por semana

-e-

» **pirazinamida**: 25-35 mg/kg por via oral três vezes por semana

-e-

» **etambutol**: 15-25 mg/kg por via oral três vezes por semana

» Os pacientes que têm função renal reduzida, mas clearance da creatinina >30 mL/minuto podem receber medicamentos nas doses padrão. No entanto, os níveis séricos de medicamento devem ser monitorados.[36]

» Isoniazida e rifampicina devem ser administradas diariamente ou 3 vezes por semana, ao passo que a pirazinamida e o etambutol só devem ser administrados 3 vezes por semana nesse grupo de pacientes. Todos os medicamentos são administrados juntos.

» Como há um risco maior de neurite retrobulbar resultante da toxicidade do etambutol em pacientes com insuficiência renal, é necessário prestar atenção especial aos testes de acuidade visual/discriminação de cor e aconselhamento dos pacientes nessa população.

Agudo

» A pirazinamida é usada somente durante a fase inicial e permite que o ciclo do tratamento seja diminuído de 9 meses para 6 meses.[36]

» Se houver uma suspeita de resistência ao medicamento inicialmente, deverão ser usados antibióticos adicionais. O etambutol deve ser interrompido se o isolado for sensível a isoniazida e rifampicina.

adjunto **antibióticos adicionais para suspeita de resistência**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-1000 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **capreomicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **amicacina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **canamicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

» Antibióticos adicionais podem ser administrados nos casos de suspeita de resistência ao tratamento, especialmente se o paciente estiver gravemente doente.

» A presença de resistência aos medicamentos na tuberculose (TB) recém-diagnosticada pode ser suspeitada em pacientes já tratados anteriormente (especialmente se esse tratamento tiver sido intermitente), com contato prévio com um caso conhecido de TB resistente, ou residentes em uma área onde a ocorrência de resistência é comum.[36]

adjunto **piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

adjunto

» Os pacientes com insuficiência renal crônica devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.

corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg/dia por via oral por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas; adultos: 0.4 mg/kg/dia por via oral por 1 semana, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 6-8 semanas

» Corticoterapia adjuvante é usada para meningite tuberculosa. Tem-se observado que ela reduz a mortalidade, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência.[93] [86]

» A dexametasona é o agente de escolha. A British Infection Society recomenda que a dose inicial de dexametasona seja administrada por 4 semanas e, depois, reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.[41]

» A diretriz da American Thoracic Society/ Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

■ presença ou risco de lesão hepática

1a

terapia contra a tuberculose menos hepatotóxica**Opções primárias**

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/ intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-1000 mg por via oral/ intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **etambutol**: 15 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia

--E--

» **capreomicina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa/intramuscular, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa/intramuscular, máximo de 1000 mg/dia

Agudo

-ou-

» **canamicina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa/intramuscular, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **rifabutina**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

» O paciente passa por uma consulta com um especialista. A terapia contra a tuberculose é iniciada com base na suspeita clínica após as amostragens diagnósticas ideais.

» Enquanto essas informações não estão disponíveis, pode ser usado um esquema empírico expandido. O esquema final terá como base os resultados dos testes de suscetibilidade ao medicamento.

» A rifampicina e a rifabutina podem causar lesão hepática (principalmente um padrão colestativo); a rifabutina é menos hepatotóxica que a rifampicina e pode substituí-la nessa população de pacientes para que se obtenha um esquema de TB de curto prazo (opinião do especialista).

» Novos medicamentos não são adicionados isoladamente a um esquema em que houve falha terapêutica, e a terapia intermitente não é uma opção.

» Todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» A terapia de indução deve continuar por 2 meses, com a duração final determinada com base nas eventuais suscetibilidades ao medicamento e após consultar um especialista.^[36]

adjunto corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg/dia por via oral por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas; adultos: 0.4 mg/kg/dia por via oral por 1 semana, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 6-8 semanas

» Corticoterapia adjuvante é usada para meningite tuberculosa. Tem-se observado que ela reduz a mortalidade, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência.^{[93] [86]}

Agudo

■ gota aguda

1a

» A dexametasona é o agente de escolha. A British Infection Society recomenda que, em crianças, a dose inicial de dexametasona deve ser administrada por 4 semanas e, depois, reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.[41]

» A diretriz da American Thoracic Society/ Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

tratamento da tuberculose

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-e-

» **etambutol**: 15 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia

» O paciente passa por uma consulta com um especialista. A terapia contra a tuberculose é iniciada com base na suspeita clínica após as amostragens diagnósticas ideais.

» Enquanto essas informações não estão disponíveis, pode ser usado um esquema empírico expandido. O esquema final terá como base os resultados dos testes de suscetibilidade ao medicamento.

» A pirazinamida não é recomendada para pacientes com artrite gotosa aguda e pode ser suspensa nessa população de pacientes. Os pacientes que não recebem pirazinamida durante a fase de indução devem receber 7 meses de tratamento de manutenção (9 meses de tratamento no total).

» Novos medicamentos não são adicionados isoladamente a um esquema em que houve falha terapêutica, e a terapia intermitente não é uma opção.

» Todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» A terapia de indução deve continuar por 2 meses, com a duração final determinada com base nas eventuais suscetibilidades ao medicamento e após consultar um especialista.

Agudo

adjunto

» Se houver suspeita de resistência ao medicamento, deverão ser usados antibióticos adicionais.

antibióticos adicionais para suspeita de resistência

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-1000 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **capreomicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **amicacina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **canamicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

» Antibióticos adicionais podem ser administrados nos casos de suspeita de resistência ao tratamento, especialmente se o paciente estiver gravemente doente.

» A presença de resistência aos medicamentos na tuberculose (TB) recém-diagnosticada pode ser suspeitada em pacientes já tratados anteriormente (especialmente se esse tratamento tiver sido intermitente), com contato prévio com um caso conhecido de TB resistente, ou residentes em uma área onde a ocorrência de resistência é comum.[36]

adjunto

piridoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com risco de neuropatia devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.

adjunto

corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg/dia por via oral por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas; adultos: 0.4 mg/kg/dia por via oral por 1 semana, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 6-8 semanas

» Corticoterapia adjuvante é usada para meningite tuberculosa. Tem-se observado que ela reduz a mortalidade, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência.[93] [86]

» A dexametasona é o agente de escolha. A British Infection Society recomenda que, em crianças, a dose inicial de dexametasona deve ser administrada por 4 semanas e, depois, reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.[41]

» A diretriz da American Thoracic Society/ Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

gestante, tuberculose ativa presumida ou confirmada: terapia de indução

1a tratamento da tuberculose

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

-e-

» **etambutol**: 15 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia

» O paciente passa por uma consulta com um especialista. A terapia contra a tuberculose é iniciada com base na suspeita clínica após as amostragens diagnósticas ideais.

» Enquanto essas informações não estão disponíveis, pode ser usado um esquema empírico expandido. O esquema final terá como base os resultados dos testes de suscetibilidade ao medicamento.

» A pirazinamida não é recomendada para gestantes, pois dados de teratogenicidade

Agudo

detalhados não estão disponíveis. Os pacientes que não recebem pirazinamida durante a fase de indução devem receber 7 meses de tratamento de manutenção (9 meses de tratamento no total).

» Novos medicamentos não são adicionados isoladamente a um esquema em que houve falha terapêutica, e a terapia intermitente não é uma opção.

» Todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» A terapia de indução deve continuar por 2 meses, com a duração final determinada com base nas eventuais suscetibilidades ao medicamento e após consultar um especialista.^[36]

» Se houver suspeita de resistência ao medicamento, deverão ser usados antibióticos adicionais.

adjunto **antibióticos adicionais para suspeita de resistência**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **moxifloxacino**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **levofloxacino**: 500-1000 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **capreomicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **amicacina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

-ou-

» **canamicina**: 15 mg/kg por via intramuscular/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 1000 mg/dia

» Antibióticos adicionais podem ser administrados nos casos de suspeita de resistência ao tratamento, especialmente se o paciente estiver gravemente doente.

» A presença de resistência aos medicamentos na tuberculose (TB) recém-diagnosticada pode ser suspeitada em pacientes já tratados anteriormente (especialmente se esse

Agudo

adjunto

tratamento tiver sido intermitente), com contato prévio com um caso conhecido de TB resistente, ou residentes em uma área onde a ocorrência de resistência é comum.[36]

piridoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» As pacientes gestantes devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

adjunto

corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg/dia por via oral por 4 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 4 semanas; adultos: 0.4 mg/kg/dia por via oral por 1 semana, em seguida reduzir a dose gradualmente ao longo de 6-8 semanas

» Corticoterapia adjuvante é usada para meningite tuberculosa. Tem-se observado que ela reduz a mortalidade, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência.[93]

» A dexametasona é o agente de escolha. A British Infection Society recomenda que, em crianças, a dose inicial de dexametasona deve ser administrada por 4 semanas e, depois, reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.[41]

» A diretriz da American Thoracic Society/ Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Infectious Diseases Society of America recomenda corticoterapia adjuvante com dexametasona ou prednisolona com esquema de retirada gradual ao longo de 6 a 8 semanas para pacientes com meningite tuberculosa.[36]

Em curso

**não gestante sem comorbidade:
terapia de manutenção**

1a

tratamento da tuberculose

Opções primárias

Em curso

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 600 mg/dose

» A duração do tratamento nessa fase é de 18 semanas.

» As pacientes que não receberam pirazinamida por 8 semanas durante a fase de indução devem receber 31 semanas de terapia na fase de manutenção.

» Se o isolado for resistente a vários medicamentos, um especialista deverá ser consultado. Novos medicamentos não são adicionados isoladamente a um esquema em que houve falha terapêutica.

» Para tratamento autoadministrado, a terapia intermitente não é uma opção e todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» Se o paciente for adequado para a terapia diretamente observada, poderá ser usado um esquema de uma vez ao dia (5 dias por semana, preferencialmente) ou um esquema de 3 vezes por semana.

adjunto **piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com risco de neuropatia (incluindo pacientes HIV-positivos, pacientes com diabetes mellitus, pacientes desnutridos e pacientes que abusam de bebidas alcoólicas) devem receber a piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

**não gestante com comorbidade:
terapia de manutenção**

- **HIV-positivo em uso de antirretrovirais (ARVs)**

1a

tratamento da tuberculose**Opções primárias**

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose

Em curso

--E--

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose

-ou-

» **rifabutina**: a dose depende do esquema de ARV usado; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» O tratamento da TB em pacientes HIV-positivos segue os mesmos princípios gerais de outros pacientes com TB. No entanto, existem algumas considerações adicionais, incluindo a possibilidade de interações medicamentosas, especialmente ARVs. Por esse motivo, pode-se considerar a rifabutina uma alternativa à rifampicina.

» Pacientes com TB e infecção por HIV devem receber terapia antirretroviral durante o tratamento contra a tuberculose. A terapia antirretroviral deve ser iniciada dentro de 2 semanas em pacientes com contagem de CD4 <50 células/microlitro,[88] exceto aqueles com TB do sistema nervoso central (SNC). A rifampicina é considerada aceitável com os seguintes esquemas de ARV: efavirenz + 2 inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (ITRNs); ritonavir + 1 ou mais ITRNs; ritonavir + saquinavir; ou esquema de nucleosídeo triplo.

» A rifabutina tem menos interação medicamentosa com inibidores da protease. Os pacientes submetidos a esquemas de ARV à base de inibidor da protease devem receber rifabutina em vez de rifampicina no esquema de tratamento de TB. A dose de rifabutina precisará ser reduzida enquanto o paciente estiver tomando um inibidor da protease (até 150 mg/dia em esquemas que não incluam ritonavir ou 150 mg em dias alternados se o esquema de ARV contiver ritonavir).[94]

» A duração do tratamento para a fase de continuação é de 18 semanas. Os pacientes que não receberam 8 semanas de pirazinamida durante a fase de indução e cujos isolados são sensíveis a todos os medicamentos de primeira linha devem receber 31 semanas de terapia de fase de manutenção (totalizando 39 semanas de terapia).

» Os medicamentos para TB devem ser administrados diariamente na maioria dos casos. Um esquema de 3 vezes por semana pode ser usado durante a fase de continuação da terapia em pacientes cuidadosamente

Em curso

..... ■ **hemodiálise ou clearance da creatinina <30 mL/minuto**

adjunto

selecionados com contagens de CD4 altas e doença por TB paucibacilar.[89] [36]

» Se houver uma resposta lenta (por exemplo, a cultura do escarro continuar positiva depois de 8 semanas de tratamento), o tratamento da TB poderá ser estendido por pelo menos 4 meses além da conversão da cultura, ou a fase de manutenção poderá inclusive ser estendida para 31 semanas (totalizando 39 semanas de terapia).

» Os pacientes com TB do SNC devem receber de 9 a 12 meses de tratamento no total.

piridoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes HIV-positivos devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

1a

tratamento da tuberculose**Opções primárias**

» **isoniazida**: 300 mg por via oral uma vez ao dia; ou 900 mg por via oral três vezes por semana

-e-

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia; ou 600 mg por via oral três vezes por semana

» A duração do tratamento nessa fase é de 18 semanas.

» Os pacientes que não receberam 8 semanas de pirazinamida durante a fase de indução e cujos isolados são sensíveis a todos os medicamentos de primeira linha devem receber 31 semanas de terapia de manutenção (totalizando 39 semanas de terapia).

» Os pacientes com TB do SNC devem receber de 9 a 12 meses de tratamento no total.[36]

adjunto**piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

■ presença ou risco de lesão hepática

1a

» Os pacientes com insuficiência renal crônica devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

tratamento da tuberculose**Opções primárias**

» **isoniazida**: 300 mg por via oral uma vez ao dia; ou 900 mg por via oral três vezes por semana

--E--

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia; ou 600 mg por via oral três vezes por semana

-ou-

» **rifabutina**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dia

» As pacientes que não receberam pirazinamida por 8 semanas durante a fase de indução devem receber 31 semanas de terapia na fase de manutenção.

» A terapia intermitente não é uma opção e todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» Quando houver disponibilidade de recursos, sugere-se o uso de terapia diretamente observada em vez de terapia autoadministrada para o tratamento de rotina de pacientes com todas as formas de TB.[36]

» Como a rifabutina é considerada menos hepatotóxica que a rifampicina, ela pode substituir a rifampicina nessa população de pacientes.

adjunto**piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com risco de neuropatia (por exemplo, pacientes desnutridos ou que abusam de bebidas alcoólicas) devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

■ gota aguda

1a

tratamento da tuberculose**Opções primárias**

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg

Em curso

por via oral duas vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg por via oral duas vezes por semana, máximo de 600 mg/dose

» As pacientes que não receberam pirazinamida por 8 semanas durante a fase de indução devem receber 31 semanas de terapia na fase de manutenção.

» A terapia intermitente não é uma opção e todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

» Se o paciente for adequado para a terapia diretamente observada, poderá ser usado um esquema de uma vez ao dia (5 dias por semana) ou um esquema de duas vezes por semana.

adjunto **piridoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com risco de neuropatia devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.

gestante: terapia de manutenção

1a **tratamento da tuberculose**

Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg por via oral duas vezes por semana, máximo de 600 mg/dose

» A duração do tratamento nessa fase é de 18 semanas. As pacientes que não receberam pirazinamida por 8 semanas durante a fase de indução devem receber 31 semanas de terapia na fase de manutenção.

» A terapia intermitente não é uma opção e todos os medicamentos devem ser administrados juntos.

Em curso

» Se o paciente for adequado para a terapia diretamente observada, poderá ser usado um esquema de uma vez ao dia (5 dias por semana) ou um esquema de duas vezes por semana.

adjunto piridoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **piridoxina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» As pacientes gestantes devem receber piridoxina como adjuvante da isoniazida.[36]

Novidades

Oxazolidinonas

A classe inclui a linezolida. Em estudos clínicos recentes, a maioria dos casos de tuberculose (TB) resistente a vários medicamentos foi tratada com êxito com um esquema medicamentoso que incluía a linezolida. No entanto, a utilidade clínica da linezolida foi limitada pela toxicidade associada ao uso em longo prazo, incluindo a anemia e a neuropatia.[95] Outros membros dessa classe estão sendo desenvolvidos.[96] [97]

Diarilquinolina

A bedaquilina é uma diarilquinolina antituberculose que, em 2012, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e condicionalmente aprovada pela European Medicines Agency para uso em casos de TB pulmonar resistente a vários medicamentos. Seu uso também pode ser considerado em pacientes com TB extrapulmonar resistente a vários medicamentos.[98] A bedaquilina deve ser usada somente após consulta a um especialista clínico.[99]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes podem passar por um estudo radiográfico de acompanhamento no final do tratamento para a tuberculose extrapulmonar (TBEP) para servir como uma nova linha basal. Caso contrário, nenhum monitoramento de rotina é indicado.

Em pacientes com a meningite tuberculosa, punções lombares repetidas são realizadas para monitorar as mudanças na contagem celular, glicose e proteína.

Os pacientes que tomam etambutol são monitorados quanto a distúrbios visuais e, se tratados por mais de 2 meses, deverão fazer exames oftalmológicos mensais. O monitoramento de rotina da função renal e hepática pode ser necessário.

Em pacientes com a TB resistente a múltiplos medicamentos, recomenda-se o acompanhamento rigoroso por 2 anos após a conclusão do tratamento.

Instruções ao paciente

Os pacientes são informados sobre a doença e em particular:

- Sobre a importância de concluir a evolução do tratamento recomendado; se ocorrerem efeitos adversos, procurar atendimento médico
- Sobre a necessidade de monitoramento de rotina da função renal e hepática
- Na ausência de envolvimento pulmonar ou laríngeo, os pacientes não são considerados infecciosos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) inflamatória	curto prazo	média
<p>Também conhecida como uma resposta paradoxal. Essa síndrome envolve o agravamento temporário dos sintomas e das lesões da TB, apesar do tratamento da TB, e é frequentemente observada entre pacientes com TB infectados por HIV logo após o início da terapia antirretroviral. Respostas paradoxais também podem ser observadas em até 23% dos pacientes HIV-negativos com linfadenite tuberculosa e que manifestam agravamento das lesões existentes ou o aparecimento de novas linfadenopatias durante o tratamento da TB. Isso ocorre com mais frequência 1 a 2 meses depois do início da terapia e dura até 2 meses. Pode ocorrer drenagem.^[104]</p> <p>Até 20% a 30% dos pacientes com TB infectados pelo HIV podem desenvolver a SIRI após o início dos antirretrovirais (ARVs). A SIRI parece ser mais comum na TB extrapulmonar. Estudos apoiam o início de ARVs durante a fase intensiva da terapia da TB para melhorar a sobrevida.^{[105] [106]}</p> <p>As manifestações podem incluir o reaparecimento da febre, o agravamento dos resultados da radiografia torácica, a linfadenopatia ou o aumento nos derrames pleurais.</p> <p>É um diagnóstico de exclusão e deve descartar outras etiologias, como a pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>. Não parece afetar a mortalidade, a não ser que a SIRI afete o sistema nervoso central (SNC).^{[104] [107] [108] [109]}</p> <p>As respostas paradoxais são temporárias e a terapia com ARV ou medicamentos contra a tuberculose não precisa ser descontinuada. O agravamento paradoxal de linfadenite tuberculosa pode exigir o prolongamento da evolução do tratamento. A repetição da cultura pode ser realizada para descartar o desenvolvimento da TB resistente a medicamentos ou a patologia concomitante.</p> <p>Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem proporcionar alívio. Se houver sintomas significativos, os corticosteroides poderão ser considerados (por exemplo, 1 a 2 mg/kg de prednisolona uma vez ao dia durante algumas semanas e reduzir gradualmente ao longo de várias semanas), mantendo a terapia com ARV e medicamentos contra a tuberculose. Para lesões doloridas ou que drenam, a excisão cirúrgica pode ser considerada.</p>		
abscesso paraespinal, deficits neurológicos	curto prazo	média
<p>O abscesso paraespinal pode ser observado na TB vertebral (doença de Pott), ocorrendo em 90% dos casos. Os abscessos podem se estender da parte anterior até os ligamentos ou da parte posterior até o espaço epidural. Uma complicação grave é a compressão da medula espinhal por uma formação de sequestro de abscesso adjacente ou invasão direta que pode causar a paraplegia.</p> <p>A terapia cirúrgica poderá ser indicada se o paciente tiver deficits neurológicos ou uma progressão durante a terapia medicamentosa.</p>		
choque séptico, insuficiência de múltiplos órgãos	curto prazo	baixa
<p>Observado na TB disseminada por causa da infecção primária.^[110]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
empiema	curto prazo	baixa
<p>Raramente observado na pleurite tuberculosa primária; a manifestação comum ocorre nos casos de doença parenquimatosa extensa. O dreno torácico (toracotomia com tubo) é necessário. Pode ser necessária uma intervenção cirúrgica.</p> <p>[VIDEO: Técnica de Seldinger para inserção de dreno intercostal - Vídeo de demonstração]</p>		
recorrência da TB	longo prazo	baixa
<p>A recidiva ocorre quando o paciente tem e permanece com uma cultura negativa durante a terapia, mas em algum momento, depois da conclusão, volta a ter uma cultura positiva ou desenvolve uma síndrome clínica condizente com a TB ativa. Nos EUA, isso geralmente ocorre devido à recrudescência do organismo original, ao passo que nos países endêmicos de TB pode ocorrer por reinfecção exógena. A maioria dos eventos de recidiva ocorre nos primeiros 6 a 12 meses depois da conclusão do tratamento e em 2% a 5% dos pacientes devidamente tratados.[117] [118]</p> <p>Se os pacientes inicialmente tiverem isolados suscetíveis a um medicamento e o tratamento for diretamente observado, a recidiva provavelmente será causada pelos organismos suscetíveis originais e a terapia prévia poderá ser usada. No entanto, se o paciente receber uma terapia autoadministrada, haverá uma possibilidade maior de organismo resistente. Nesse caso, ou se a suscetibilidade ao medicamento não tiver sido realizada antes, um esquema expandido poderá ser usado enquanto os resultados de cultura e suscetibilidade estiverem pendentes.</p> <p>Se houver suspeita de reinfecção exógena, o tratamento deverá se basear no perfil de suscetibilidade ao medicamento do caso índice.</p>		

Prognóstico

Na era pré-antibióticos, a taxa de mortalidade de tuberculose (TB) era superior a 50%, mas a TB tornou-se uma doença tratável com o advento dos antibióticos. Nos EUA, em 2015 (os dados mais recentes disponíveis), ocorreram 470 mortes entre os 9547 casos registrados (uma taxa de letalidade de 5%).[8] Os fatores de risco para morte incluem aumento da idade, atraso no diagnóstico da TB, extensão do comprometimento da TB, necessidade de ventilação mecânica e diagnóstico concomitante de doença renal em estágio terminal (DRET), diabetes e imunossupressão, especialmente infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV).[100] [101] Uma metanálise revelou que 3.5% dos indivíduos não infectados pelo HIV e 18.8% dos infectados pelo HIV faleceram durante o tratamento de TB.[102]

Meningite tuberculosa tem uma taxa de mortalidade de 35% e sequelas neurológicas potencialmente permanentes. As crianças com a doença avançada e com complicações neurológicas têm desfechos particularmente insatisfatórios.[5]

Nos casos de atraso na terapia (mais de 6 semanas), a mortalidade de peritonite tuberculosa chega a 60%.[13]

Na TB disseminada, a taxa de mortalidade registrada é alta (38%). O atraso no diagnóstico e no tratamento está associado à maior mortalidade.[103]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children

Publicado por: British Infection Society

Última publicação em:
2009

A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em:
2007

Internacional

Systematic screening for active tuberculosis

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2013

América do Norte

Diagnosis of tuberculosis in adults and children

Publicado por: American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2017

ACR appropriateness criteria: hemoptysis

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Chronic cough due to TB and other chronic infections

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Immunisation guidelines for Ireland

Publicado por: Royal College of Physicians of Ireland

Última publicação em:
2013

Europa

Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection

Publicado por: British HIV Association

Última publicação em:
2011

Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children

Publicado por: British Infection Society

Última publicação em:
2009

Internacional

Global tuberculosis report 2017

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2017

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2011

Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2010

Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2008

Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: an integrated approach

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2008

América do Norte

Treatment of drug-susceptible tuberculosis

Publicado por: American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2016

América do Norte

Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV

Publicado por: US Department of Health and Human Services

Última publicação em:
2017

Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2018

Artigos principais

- Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2004;38:25-31.
- Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
- Mazurek M, Jereb J, Vernon A, et al.; IGRA Expert Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR*. 2010;59:1-25. [Texto completo](#)
- Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;360:52-34.

Referências

1. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:350-362.
2. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, et al. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest*. 2007;131:1125-1132.
3. Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2004;38:25-31.
4. Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, et al. A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. *J Infect Dis*. 2006;194:1127-1134.
5. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, et al. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2000;68:289-299.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Public Health England. Reports of cases of tuberculosis to enhanced tuberculosis surveillance systems: UK, 2000 to 2016. October 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported tuberculosis in the United States, 2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. [Texto completo](#)
9. Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, et al. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:1178-1185.

10. Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:199-205.
11. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*. 2006;367:938-940.
12. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2004;350:2060-2067.
13. Chow KM, Chow VC, Hung LC, et al. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis*. 2002;35:409-413.
14. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
15. Colditz GA, Brewer TF, Berkley CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA*. 1994;271:698-702.
16. Musellim B, Erturan S, Sonmez Duman E, et al. Comparison of extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis cases: factors influencing the site of reactivation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1220-1223.
17. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2033-2038. [Texto completo](#)
18. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-S247. [Texto completo](#)
19. Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, et al. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*. 1997;278:304-307.
20. Gonzalez OY, Teeter LD, Thanh BT, et al. Extrathoracic tuberculosis lymphadenitis in adult HIV seronegative patients: a population-based analysis in Houston, Texas, USA. *Int J Tuber Lung Dis*. 2003;7:987-993.
21. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med*. 1997;126:123-132.
22. Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with human immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:231.
23. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320:545-550.
24. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:602-610.
25. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:19-26.

26. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-1265.
27. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1592-1595.
28. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60:555-564.
29. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM, et al. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Resp Dis*. 1990;141:347-351.
30. Cantwell MF, McKenna MT, McCray E, et al. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States, impact of socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1016-1020. [Texto completo](#)
31. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:e1-e33. [Texto completo](#)
32. Parimon T, Spitters CE, Muangman N, et al. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients. *Chest*. 2008;134:589-594. [Texto completo](#)
33. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, et al.; IGRA Expert Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR*. 2010;59:1-25. [Texto completo](#)
34. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF System. 2011. <http://www.who.int/en> (last accessed 16 December 2016). [Texto completo](#)
35. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:435-446.
36. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e147-e195. [Texto completo](#)
37. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17. [Texto completo](#)
38. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest*. 2006;129:1253-1258.
39. Siebert AF, Haynes J JR, Middleton R, et al. Tuberculous pleural effusion: twenty-year experience. *Chest*. 1991;99:883-886.
40. Mariconda M, Cozzolino A, Attingenti P, et al. Osteoarticular tuberculosis in a developed country. *J Infect*. 2007;54:375-380.

41. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009;59:167-187.
42. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:378-379.
43. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology.* 2006 Oct 24;67(8):1492-4.
44. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist.* 2009 Jan;15(1):17-20.
45. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204.
46. Rochweg B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#)
47. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#)
48. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#)
49. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculosis peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Sep;40(8):705-10.
50. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006;55(suppl 6):vi1-vi12.
51. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417.
52. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *Neth J Med.* 2007;65(8):283-288.
53. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32(1):142-153.
54. Bernardi M, Carceni P, Navickis RJ, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology.* 2012;55(4):1172-1181.
55. Elder N. Extrapulmonary tuberculosis. *Arch Fam Med.* 1992;1:91-98.

56. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis.* 1990;12:583-590.
57. Crump JA, Reller LB. Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: the expanding role of mycobacterial blood culture. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1037-1043.
58. Maartens G, Willcox, Benatar SR, et al. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990;89:291-296.
59. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, et al. Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany: a clinical review. *Chest.* 2002;121:1177-1182.
60. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis.* 1992;15:601-605.
61. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest.* 2007;131:880-889.
62. Weir MR, Thorton GF. Extrapulmonary tuberculosis: experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med.* 1985;79:467-478.
63. Baydur A. The spectrum of extrapulmonary tuberculosis. *West J Med.* 1977;126:253-262.
64. Powell DA. Tuberculous lymphadenitis and parotitis. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*, 5th ed. Berkshire, UK: 2006.
65. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, et al. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J.* 2001;77:185-187.
66. Nataraj G, Kurup S, Pandit A, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology, smear and culture in tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *J Postgrad Med.* 2002;48:113-116.
67. Singh KK, Muralidhar M, Kumar A, et al. Comparison of in house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in granulomatous lymphadenopathy. *J Clin Pathol.* 2000;53:355-361.
68. Field S, Lewis S. Intestinal and peritoneal tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003.
69. Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, et al. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest.* 1997;112:702-706.
70. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:633-643.
71. Pai M, Flores LL, Hubbard A, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2004;23:6. [Texto completo](#)

72. Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, et al. Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax*. 1986;41:681-684.
73. Pai M, Menzies D. Interferon-release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:74-77.
74. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:69-73.
75. Lai KK, Stottmeier KD, Sherman IH, et al. Mycobacterial cervical lymphadenopathy: relationship of etiologic agents to age. *JAMA*. 1984;251:1286-1288.
76. Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1382-1387.
77. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement latent tuberculosis infection: screening. September 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 15 December 2016). [Texto completo](#)
78. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. 2013. <http://www.who.int/> (last accessed 8 May 2017). [Texto completo](#)
79. World Health Organisation. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016. <http://www.who.int> (last accessed 15 December 2016). [Texto completo](#)
80. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1650-1653. [Texto completo](#)
81. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Mar 2018 [internet publication] [Texto completo](#)
82. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. May 2016. <https://www.nice.org.uk/> (last accessed 15 December 2016). [Texto completo](#)
83. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166. [Texto completo](#)
84. Belknap R, Holland D, Feng PJ, et al; TB Trials Consortium iAdhere Study Team. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017 Nov 21;167(10):689-697.
85. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169:247-255.
86. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD002244. [Texto completo](#)

87. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121-1130. [Texto completo](#)
88. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents; Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
89. British HIV Association. Guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection. 2011. <http://www.bhiva.org> (last accessed 16 December 2016). [Texto completo](#)
90. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
91. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018 global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
92. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*. 2003 Sep 20;327(7416):653-4. [Texto completo](#)
93. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351:1741-1751.
94. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. June 2013. <http://www.cdc.gov> (last accessed 16 December 2016). [Texto completo](#)
95. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1508-1518. [Texto completo](#)
96. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:180-185.
97. Sood R, Rao M, Singhal S, et al. Activity of RBx 7644 and RBx 8700, new investigational oxaxolidinones, against Mycobacterium tuberculosis infected urine macrophages. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:464-468.
98. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360:2397-2405. [Texto completo](#)
99. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1-12 (erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:906). [Texto completo](#)
100. Anyama N, Bracebridge S, Black C, et al. What happens to people diagnosed with tuberculosis? A population-based cohort. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1069-1076.

101. Fielder JF, Chaulk CP, Dalvi M, et al. A high tuberculosis case-fatality rate in a setting of effective tuberculosis control: implications for acceptable treatment success rates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:1114-1117.
102. Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach AL, et al. Assessing tuberculosis case fatality ratio: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e20755. [Texto completo](#)
103. Long R, O'Connor R, Palayew M, et al. Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph: a clinical-pathologic-radiologic correlation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1:52-58.
104. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1368-1371.
105. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265. [Texto completo](#)
106. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706. [Texto completo](#)
107. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:157-161. [Texto completo](#)
108. Cheng V, Ho P, Lee R, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:803-809.
109. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect*. 2006;53:357-363.
110. Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, et al. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med*. 1992;20:901-903.
111. Havelock T, Teoh R, Laws D, et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(suppl2):ii61-ii76.
112. British Thoracic Society. BTS pleural disease guideline 2010: quick reference guide. August 2010. <https://www.brit-thoracic.org.uk> (last accessed 26 October 2017). [Texto completo](#)
113. National Patient Safety Agency. Rapid response report: risks of chest drain insertion. May 2008. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk> (last accessed 26 October 2017). [Texto completo](#)
114. Akram AR, Hartung TK. Intercostal chest drains: a wake-up call from the National Patient Safety Agency rapid response report. *J R Coll Physicians Edinb*. 2009;39:117-120. [Texto completo](#)
115. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced trauma life support (ATLS) student course manual. 8th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2008.

116. Laws D, Neville E, Duffy J; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the insertion of a chest drain. Thorax. 2003;58(suppl2):ii53-ii59. [Texto completo](#)
117. Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet. 2002;360:52-34.
118. van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl J Med. 1999;341:1174-1179.

Imagens



*Figura 1: Tomografia computadorizada (TC) mostrando linfonodo cervical necrótico
do acervo do Dr David J. Horne e do Dr Masahiro Narita*



E

Massachusetts Medical Society; reproduzido com permissão da N Engl J Med. 2002;347:1849

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: May 31, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

David J. Horne, MD, MPH

Associate Professor

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Washington, Director, Firland Northwest TB Center, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: DJH has received a research grant from Qiagen, the manufacturer of QuantiFERON tests, to study a fourth-generation interferon-gamma release assay.

Masahiro Narita, MD

Professor of Medicine

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Washington, Co-Founder, Firland Northwest TB Center, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: MN declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Ali Hassoun, MD, FACP, FIDSA, AAHIVS

Infectious Disease Specialist

Alabama Infectious Diseases Center, Huntsville, AL

DIVULGAÇÕES: AH declares that he has no competing interests.