

<b>Curso de tuberculose - aula 2</b>
--------------------------------------

## Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas.

Tuberculosis: etiopathogenesis and clinical presentations.

Hisbello S. Campos<sup>1</sup>

Neste módulo, será abordada a etiopatogenia da tuberculose. Serão comentadas as características do bacilo tuberculoso

importantes para a instalação da doença, bem como o processo de infecção e de adoecimento, e as formas clínicas resultantes.

---

### Qual o agente etiológico da tuberculose?

---

O *Mycobacterium tuberculosis*, que surgiu há cerca de 15.000 anos. O fato de ter sido detectado em múmias egípcias comprova que ele já comprometia o homem 3.400 anos antes de Cristo. Foi descrito por Robert Koch, bacteriologista alemão, em 1882, sendo, por isso, também chamado de bacilo de Koch (BK), em sua homenagem. As micobactérias pertencem ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, sub-ordem *Corynebacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*. O gênero *Mycobacterium* compreende 83 espécies, a maioria saprófitas de vida livre. Dois novos táxons foram recentemente incluídos como sub-espécies dentro deste complexo: *M. tuberculosis* subsp. *canetti*, isolado na África e Europa, e *M. tuberculosis* subsp. *caprae*, isolado principalmente de caprinos.

O *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo reto ou ligeiramente curvo, imóvel, não esporulado, não encapsulado, que mede de 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura, sendo a propriedade morfotintorial da álcool-ácido resistência a mais importante. Quando

corado a quente com fucsina fenicada de Ziehl ou a frio com auramina, retém os corantes após lavagens com soluções de álcool e ácido (propriedade utilizada na coloração de Ziehl-Neelsen). Sua parede é constituída principalmente por ácidos micólicos, formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos. Dificilmente podem ser corados pelo método de Gram, mas são considerados como Gram positivos pelas características da sua parede celular. As bactérias do complexo *M. tuberculosis* são classificadas como micobactérias não pigmentadas de crescimento lento. Além destas características, uma peculiaridade importante é o agrupamento dos bacilos em forma de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas. A observação de cordas à baciloscopia é uma indicação de que se trata de bactéria do complexo *M. tuberculosis*. O BK apresenta um alto conteúdo lipídico em sua parede celular, responsável por importantes efeitos biológicos, como a indução da formação de granuloma.

---

### Que características do *Mycobacterium tuberculosis* são importantes na gênese da tuberculose?

---

O bacilo da tuberculose é um patógeno intracelular aeróbico estrito que necessita de oxigênio para crescer e se multiplicar. Por ser capaz de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, é considerado um parasito intracelular facultativo, de virulência variável. Seu tempo de geração é longo, podendo variar de 14 a 20 horas, dependendo do meio

de cultura empregado para seu crescimento. Dentro do macrófago, habitualmente, multiplica-se a cada 25-32 horas. É, de modo geral, resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos, como o calor e a radiação ultravioleta. Os estudos sobre seu genoma, composto por, aproximadamente, 4.000 genes e características únicas, vêm trazendo luz para fa-

---

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.  
Trabalho realizado no Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.  
Não há conflito interesse.

tos importantes de sua patogenicidade. Cerca de 170 genes codificam famílias de proteínas envolvidas em sua variação antigênica, enquanto aproximadamente 200 outros genes codificam enzimas para o metabolismo de ácidos graxos. É possível que essa especialização genética esteja relacionada com a capacidade de o BK crescer nos tecidos do hospedeiro, onde os ácidos graxos podem ser a principal fonte de carbono. A virulência do BK pode ser aferida por meio de cultura de tecidos, usando macrófagos, células dendríticas e pneumócitos, ou em modelos animais. Todos esses métodos vêm sendo utilizados visando identificar genes responsáveis pela patogenicidade da bactéria.

Presumivelmente, dois grupamentos de genes, que correspondem a 10% do genoma do BK, seriam responsáveis por mecanismos de escape das respostas imunes do hospedeiro, determinando a agressividade do bacilo. Alguns dos genes identificados vêm sendo relacionados com determinadas características da parede do BK e parecem ser importantes no controle da latência/persistência e da virulência do bacilo, através da modulação de mecanismos que interferem na ação do macrófago sobre ele. Outros genes identificados seriam responsáveis pelo metabolismo do BK e pela codificação de proteínas, lipídeos e carboidratos em sua parede, modulando, assim, sua virulência.

### Qual a probabilidade de uma infecção evoluir para doença tuberculosa?

A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença tuberculosa é regida por características do bacilo e por fatores imunes do organismo infectado. Esse fato foi sintetizado por Rich por uma fórmula matemática, em 1951 (Fórmula de Rich) (Figura 1). Nela, Rich apontava que a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à sua virulência e à reação de hipersensibilidade que ela provoca, e inversamente proporcional às resistências natural e adquirida do organismo infectado. A resistência natural é etnicamente definida, enquanto

a resistência adquirida é produto de uma infecção tuberculosa anterior, na qual a estrutura antigênica do bacilo tuberculoso (BK) passa a ser conhecida pelo sistema imune, capacitando-o a agir mais rápida e efetivamente em uma infecção subsequente.

$$L = \frac{N \times V \times H}{R_{n+a}}$$

Figura 1 - Fórmula de Rich - L : lesão ou doença; N : número de bacilos; V: virulência; H: reação de hipersensibilidade; Rn: resistência natural; Ra: resistência adquirida.

### Como é o processo de infecção e de adoecimento?

A via de infecção tuberculosa é, quase sempre, inalatória. Em situações excepcionais, a infecção pode ser feita por inoculação direta do bacilo. Um indivíduo doente, portador de lesão pulmonar, pode, ao tossir ou ao falar, eliminar uma carga bacilar, diluída num aerossol no ar ambiente. As partículas contendo os bacilos (*gotículas de Flüge*), ao serem expostas ao vento e aos raios solares, são ressecadas e passam a ter volume ainda menor (*núcleos de Wells*; com diâmetros de até 5 µ e com 1 a 2 bacilos em suspensão), passíveis de serem inaladas e atingirem o pulmão das pessoas naquele ambiente. Vários fatores ambientais reduzem as probabilidades de as partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar dispersando as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama destruindo os bacilos. Se a inalação acontecer, esses indivíduos passam a ser chamados de *infectados*. Tal condição pode ser comprovada pelo teste tuberculínico (PPD), que se torna positivo entre duas a dez semanas após o contágio. Conforme comentado acima, a probabilidade de essa infecção evoluir para doença é modulada por fatores ligados à carga bacteriana e às defesas imunes do indivíduo. De um modo geral, estima-se que 10% dos infectados adoecerão, sendo que o risco de adoecimento é maior nos dois primeiros anos após a infecção.

Assim, habitualmente, o tuberculoso portador de doença cavitária em seu pulmão é a principal fonte de infecção e o responsável pela disseminação da doença em sua comunidade. Isso faz dele o principal objeto de atenção das ações de controle da tuberculose. As fontes de infecção são caracterizadas segundo seu estado bacteriológico:

- bacilíferos (B+) - a baciloscopia do escarro é positiva. Nestes casos, o doente elimina uma quantidade de bacilos superior a 5.000 por ml de escarro;
- não-bacilíferos - a baciloscopia do escarro é negativa. A cultura pode ser positiva (C+) ou negativa (C-).

Calcula-se que, durante um ano, numa comunidade, uma fonte de infecção poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas que com ela tenham tido contato.

Normalmente, no processo de infecção, parte dos bacilos inalados será retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório – cílios nasais, reflexo da tosse e depuração mucociliar. Outra parte pode transpassar esses mecanismos de defesa e atingir o pulmão. Para se instalar no organismo humano, o BK, por meio de diferentes moléculas em sua superfície, pode ligar-se a uma grande variedade de receptores celulares, dando início à infecção tuberculosa. Esse grande número de receptores sugere que não há uma via preferencial, mas opções que podem ser usadas pela

micobactéria, visando maximizar sua entrada no tecido humano. Habitualmente, um dos implantes infecciosos desenvolve-se mais que os demais. Como consequência, em cerca de três a quatro semanas, pode surgir um foco pulmonar, em geral único, pequeno e arredondado, periférico e de consistência amolecida, com 1 a 2 mm de diâmetro, chamado de *foco de Gohn*. A partir do foco de Gohn, há uma disseminação linfática até o gânglio satélite (foco ganglionar), de onde poderá haver uma disseminação hematogênica para todo o organismo. Este complexo, composto de um foco pulmonar, linfangite e um foco ganglionar, é chamado de complexo primário ou *complexo de Ranke*. A seguir, pode também invadir a corrente sanguínea, após perfuração da parede de um vaso, e disseminar-se pelo organismo (disseminação hematogênica), podendo vir a causar formas extrapulmonares da doença. Dado o pulmão ser o primeiro órgão a ser atingido e possuir condições ideais para o crescimento bacteriano, em cerca de 90% das vezes a doença localizar-se-á nele. O processo infeccioso evolui com aqueles bacilos que passaram pelas defesas inespecíficas do trato respiratório. Como nos primeiros dias da infecção o organismo ainda não desenvolveu uma resposta imunológica específica que possa bloquear o processo de multiplicação celular, o número de bacilos em cada foco de inoculação pode atingir  $10^5$ , ao final de 15 dias. Ao chegarem no interior do pulmão, serão fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos pneumócitos tipo II.

Após a fagocitose dos bacilos, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do fagossoma contendo o BK com um lisossoma repleto de substâncias lesivas visando à destruição do bacilo tuberculoso. O fagolisossoma formado fica ligado ao bacilo por meio de receptores de complemento e do receptor de manose, principalmente. No entanto, a glicoproteína lipoarabinoman (LAM) presente na superfície do bacilo, pode mediar a interação entre os receptores de manose e o BK. Dentro do fagolisossoma, o ambiente é hostil para o BK, que sofre a ação do pH ácido e de intermediários reativos de oxigênio (ROIs) e de nitrogênio (RNIs), de enzimas lisossômicas, de peptídeos tóxicos e do interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Aparentemente, os RNIs são a arma mais potente do macrófago contra as micobactérias virulentas. Por outro lado, o BK é dotado de mecanismos para sobreviver à fusão dos fagolisossomas. O LAM inibe a ação de compostos intermediários de formas reativas do oxigênio e diminui a produção de citocinas inflamatórias. Mais ainda, as estratégias utilizadas pelo bacilo tuberculoso incluem também a inibição do processo de fusão, a inativação das enzimas lisossômicas, modificações no fagolisossoma que facilitam a sobrevivência e a replicação do bacilo e a fuga para o citoplasma do macrófago. Há indícios de que os mecanismos imunes e os de sobrevivência do bacilo envolvam a disputa pelo ferro, essencial tanto para a sobrevivência celular

como para os mecanismos de defesa do hospedeiro. Assim, enquanto a interação entre o BK e o macrófago é fundamental na definição da progressão da infecção, o genoma do bacilo dá ao germe condições de sobrevivência e de multiplicação no interior do fagócito, ou mesmo de escapar da fagocitose. Como resultado da ação desses complexos mecanismos antagonísticos, parte dos bacilos será destruída dentro dos fagolisossomas e outra parte será capaz de sobreviver e mesmo multiplicar-se dentro dos macrófagos.

Após fagocitar o BK, o macrófago libera quimiocinas que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias que se conjugam visando à destruição do bacilo. Apesar de nenhuma delas ser eficiente na destruição, a interação delas com o macrófago gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavoráveis para o bacilo. No grupo das que potencializam as defesas do hospedeiro, pode-se citar o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que induz os RNIs e a necrose de caseificação, e o IFN- $\gamma$ , que torna os macrófagos mais letais para o BK. Por outro lado, há entre elas citocinas que levam à formação do fator beta transformador de crescimento (TGF- $\beta$ ), que inibe a ativação do macrófago, a proliferação de linfócitos T e regula negativamente o IFN- $\gamma$ , assim como o TNF- $\alpha$  e a interleucina-10 (IL-10), que inibem a ativação macrofágica, reduzindo as defesas contra o bacilo. O papel do linfócito T na reação imune contra o BK ainda não está claro. Ao mesmo tempo em que o bacilo tuberculoso tem produtos quimiotáticos para as células T, particularmente a LAM, os linfócitos T são também ativados através da apresentação dos antígenos do BK pelo macrófago. Aparentemente, os linfócitos T CD4+ são os mais importantes na defesa imune contra o bacilo tuberculoso, secretando citocinas lesivas ao BK e induzindo a produção de óxido nítrico (NO) pelo macrófago. Os linfócitos T CD4+ são divididos fenotipicamente em T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2. As células T<sub>H</sub>1 produzem IFN- $\gamma$  e IL-12, e ativam células inflamatórias e fagocíticas capazes de inibir o crescimento de bactérias patogênicas. Há indícios de que o IFN- $\gamma$  seja uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. Aparentemente, as citocinas T<sub>H</sub>2 (IL-4, 5 e 13, principalmente) estão ligadas ao adoecimento por tuberculose e as IL-12 e 18 regularizam o fenótipo da resposta imune para o braço T<sub>H</sub>1, favorecendo o hospedeiro. Os linfócitos T CD8+ também participam da resposta imune à infecção pelo BK, produzindo citocinas de ação semelhante à do T CD4+. Aparentemente, seu maior valor na luta contra o bacilo tuberculoso é dado pela capacidade de lisar as células infectadas nas lesões, esterilizando os granulomas. O papel dos linfócitos B na tuberculose é controverso, mas é possível que eles sejam importantes na imunidade contra o BK.

Com a chegada dos linfócitos T ao local da infecção, tem início a lesão granulomatosa característica da tu-

berculose. O granuloma é formado por células gigantes, derivadas dos macrófagos, e por linfócitos T, que tentam conter a disseminação do BK. No miolo do granuloma maduro, observam-se células epitelióides e células gigantes de Langerhans e, em seu envoltório, linfócitos T CD4+ e CD8+. Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose de caseificação, o que também pode ser induzido pelo BK, através do TNF- $\alpha$  e da LAM. O meio necrótico é adverso ao BK, que deprime sua atividade metabólica e fica dormente, condição na qual pode sobreviver por décadas. Mesmo deprimindo seu metabolismo, o bacilo pode proliferar dentro do granuloma, podendo reativar a infecção posteriormente. É a potência da atividade imune do indivíduo, definida tanto por codificação genética (resistência natural), como por infecções tuberculosas anteriores (resistência adquirida), ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras (idade avançada, desnutrição, tabagismo, diabetes, sarcoidose, silicose, neoplasias, infecção pelo HIV) ou pelo uso de medicação imunomoduladora, que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença. Se controlada, o granuloma pode calcificar, dificultando sua reativação posterior. No entanto, mesmo controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, aquele foco latente pode reativar e causar doença (tuberculose de reinfeção endógena).

Resumindo, diferentemente de muitos patógenos, o BK provoca uma resposta T<sub>H</sub>1 no organismo infectado. A partir daí, sua capacidade de resistir aos mecanismos intracelulares de destruição, de bloquear a apoptose dos macrófagos e a resposta macrofágica ao IFN- $\gamma$ , possivelmente decorrente de parte de seu genoma, assegura que essa resposta favoreça a cavitação e a transmissão.

A primoinfecção tuberculosa pode evoluir ou não

para a doença tuberculosa. Quando os mecanismos de defesa são capazes de deter o processo de adoecimento, ela funciona como amplificadora da resposta imune nas infecções subseqüentes – imunidade adquirida. Os macrófagos pulmonares ativados pelo BK na primoinfecção têm a capacidade de processar e apresentar os antígenos do bacilo aos linfócitos T, fazendo com que, num novo contato com o agente agressor, a resposta imune celular seja mais rápida e efetiva. Já a imunidade humoral, resultante do processo de conhecimento da estrutura do bacilo tuberculoso, com os linfócitos B transformando-se em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-BK, não parece ter valor na luta contra o BK, já que estes anticorpos não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo.

Uma situação particular é a infecção tuberculosa numa pessoa infectada pelo HIV. Caracteristicamente, o vírus da aids compromete o sistema imune, favorecendo o desenvolvimento de doenças infecciosas. Dessa forma, ficam facilitados o desenvolvimento da tuberculose primária e a disseminação hematogênica do bacilo, aumentando a possibilidade de reativação endógena. Na infecção pelo HIV, cai não apenas o número de linfócitos CD4 circulantes, como ocorre também uma disfunção qualitativa dessas células. Esta disfunção se evidencia, *in vivo*, pela perda de resposta do tipo hipersensibilidade retardada, que pode se manifestar mesmo com um número relativamente elevado de células CD4. Como o mecanismo de defesa contra a tuberculose se baseia justamente na imunidade celular, a infecção pelo HIV constitui um forte indutor de progressão da infecção tuberculosa para tuberculose-doença. Por outro lado, a tuberculose também influi no curso da infecção pelo HIV através da ativação de macrófagos e de células T infectadas pelo vírus, levando a um desenvolvimento mais precoce da aids.

---

### Quais as formas clínicas da tuberculose?

---

Em cerca de 5 a 10% das vezes, as defesas imunes são vencidas logo após a primeira infecção tuberculosa e o indivíduo adoecce. Nessa situação, a forma clínica é chamada de *tuberculose de primo-infecção*, ou *primária*, e pode acometer qualquer órgão ou sistema. As formas de tuberculose primária, contemporâneas ao complexo primário, podem ser apenas ganglionares, ou envolverem gânglios e pulmão. O comprometimento pulmonar pode assumir diferentes formas clínico-radiológicas: pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias ou atelectásicas. Uma das formas mais graves de tuberculose primária é a forma miliar, conseqüente à disseminação hematogênica, e que apresenta lesões granulomatosas muito pequenas e difusas, que atingem não apenas os pulmões, mas muitos órgãos. Outra é a meningoencefalite tuberculosa, que acomete o sistema nervoso central. Essas duas formas clínicas representam risco de morte elevado. Mais freqüentemente, a tuberculose primária

se apresenta de forma insidiosa e lenta. Nessa forma, o paciente, comumente uma criança, apresenta-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e exame físico inexpressivo. Quando é conseqüente à disseminação hematogênica, geralmente a doença é grave.

Quando as defesas imunes são efetivas e conseguem deter a infecção inicial e a doença desenvolve-se posteriormente, a partir de um foco latente, ela é chamada de tuberculose de *reinfeção endógena*. Se for conseqüente a uma nova infecção, na qual o sistema de defesa não foi capaz de deter sua progressão, será chamada tuberculose de *reinfeção exógena*. Na maior parte das vezes, as formas clínicas extrapulmonares são decorrentes da disseminação dos bacilos pelas correntes sanguínea e/ou linfática, a partir do foco de inoculação inicial no pulmão. Mais freqüentemente, as formas de reinfeção comprometem o pulmão. Com base na imunidade adquirida, em geral, as

lesões são circunscritas, têm evolução mais arrastada e maior reação inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose. É mais comum nos ápices pulmonares, devido à maior concentração tecidual de oxigênio, necessário ao desenvolvimento do bacilo. A lesão cavitária é consequência da liquefação e drenagem do conteúdo caseoso de uma lesão granulomatosa. A drenagem dá lugar a uma cavidade pulmonar, chamada *caverna tuberculosa*.

Mais freqüentemente, as formas extrapulmonares da tuberculose desenvolvem-se em regiões/órgãos com maior suprimento sanguíneo e, portanto, de oxigênio. Incluem-se aqui as córtex renal e cerebral, os ossos longos, as vértebras e as adrenais. Outras duas localizações importantes pela freqüência com que se apresentam acometidas pela tuberculose são a pleura, alcançada por contigüidade a partir dos focos primários pulmonares, e o sistema linfático, caminho natural do bacilo, após sua entrada no pulmão. As formas extrapulmonares são resultado da disseminação do BK pelo organismo através de quatro vias possíveis:

*via linfohematogênica* - responsável pela maioria das formas extrapulmonares da doença, uma vez que é o caminho natural do bacilo após sua entrada no organismo: tuberculose ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica, genital feminina;

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

*por contigüidade* - responsável pelas formas pleural, a partir do pulmão; pericárdica, a partir de gânglios mediastinais; peritoneal, a partir de gânglios mesentéricos, alças intestinais ou trompas (por ruptura de pequenos divertículos) e algumas formas de tuberculose cutânea;

*intra-canalicular* - comprometimento de diferentes locais do pulmão, através da árvore brônquica; trato urinário inferior e sistema genital masculino, a partir do rim; endométrio e peritônio, a partir das trompas.

Como, sob a perspectiva do bacilo, os demais órgãos/tecidos não apresentam condições tão ideais quanto o pulmão, na maior parte das vezes a tuberculose extrapulmonar é, em geral, paucibacilar, de instalação insidiosa e de evolução mais lenta. A sintomatologia específica dependerá do órgão ou sistema acometido, sendo determinada por fenômenos inflamatórios ou obstrutivos. Os sintomas constitucionais são bem menos freqüentes do que na tuberculose pulmonar, exceto nas formas disseminadas da doença. Pode haver concomitância da lesão extrapulmonar com a pulmonar ativa. Praticamente qualquer local ou sistema do organismo pode ser afetado pela tuberculose. Até o momento, só não há descrição de tuberculose em unha e em cabelo.

A seguir, uma breve descrição das formas extrapulmonares mais freqüentes.

• **Pleural** – Rigorosamente, a forma pleural deveria ser considerada como pulmonar, dado que ela é, quase sempre, resultante de um foco infeccioso numa região subpleural da periferia do pulmão. Entretanto, segundo alguns autores, ela também pode dever-se à disseminação hematogênica, em função da apresentação bilateral do derrame, observada em poucos casos. É a forma mais comum de tuberculose dita “extrapulmonar”, no adulto imunocompetente, em nosso meio. A clínica caracteriza-se por dor tipo pleurítica, de instalação súbita ou insidiosa, podendo acompanhar-se de tosse seca e dispnéia, essa última dependente do volume do derrame pleural. Os sintomas gerais podem estar presentes, particularmente febre, com as características idênticas à febre da tuberculose pulmonar, e adinamia. Na maior parte das vezes, o derrame é unilateral e de volume moderado ou grande.

• **Ganglionar periférica** – É a segunda forma mais comum de tuberculose, e compromete, mais freqüentemente, os gânglios da cadeia cervical, em especial os anteriores, e com um leve predomínio à direita. A doença é mais comum em crianças e adultos jovens, sendo mais freqüente entre mulheres e infectados pelo HIV. Os gânglios têm crescimento lento e, no início, são indolores e móveis. Na evolução da doença, aumentam de volume e tendem a coalescer, formando uma massa que se torna aderente aos planos superficial e profundo. Sem tratamento, habitualmente a massa ganglionar fistulisa, drenando material seroso ou purulento por longos períodos (escrófula ou escrofuloderma). A sintomatologia constitucional é praticamente ausente, sendo mais freqüentemente relatada nos portadores de aids. É comum que a lesão ganglionar involua espontaneamente.

• **Sistema nervoso central** - embora seja uma das mais graves formas clínicas de tuberculose, ela representa uma pequena parte dos casos, graças, principalmente, à vacinação BCG. Entretanto, entre pacientes com imunodepressão profunda, particularmente entre os portadores de aids, sua incidência não é insignificativa. O comprometimento do sistema nervoso central pode apresentar-se sob a forma de meningoencefalite ou de tuberculoma intracraniano. Assim como nas outras formas de tuberculose, os sinais e sintomas da meningoencefalite se dão pelo processo inflamatório que se desenvolve em resposta à presença do bacilo de Koch. Se a carga bacilar é pequena, como ocorre na disseminação e no implante durante a primo-infecção, a resposta é pouco intensa, não causando, na maior parte das vezes, nenhum sintoma. Habitualmente, é conseqüente à disseminação hematogênica na primoinfecção tuberculosa e é grave. Se as defesas imunes do hospedeiro conseguem deter a primoinfecção, é possível que granulomas

com bacilos viáveis, localizados na córtex ou nas meninges, voltem à atividade. Dessa forma, os bacilos se multiplicam iniciando o processo da tuberculose, geralmente nas meninges, com posterior comprometimento cerebral. Esse processo inflamatório causa aumento da permeabilidade capilar, acúmulo de células no local da lesão, produção de exsudato, edema e fibrose. Pode haver lesão vascular com trombose e conseqüentemente infartos, obstrução à livre circulação do liquor, muitas vezes com hidrocefalia e hipertensão intracraniana. A sintomatologia dependerá do local e da intensidade da inflamação. Na maior parte das vezes, a meningoencefalite tuberculosa tem início insidioso, exceto em crianças pequenas, quando a doença pode ser aguda e letal. Os sintomas gerais incluem febre, anorexia e adinamia. Os sintomas específicos são variáveis, sendo mais freqüentes os relacionados ao comprometimento inflamatório das meninges, como cefaléia, alterações de comportamento, diminuição do nível de consciência e confusão mental. O processo inflamatório cerebral determina o aparecimento de convulsões, de vômitos, além de alterações visuais e de fala. O exame físico depende do estágio da doença e da região mais comprometida. Habitualmente, há sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos, (principalmente 4º, 2º, 3º, 6º e 8º pares), além de evidências de alterações cerebelares. A pesquisa dos tubérculos coróides na retina é importante, por tratar-se de sinal muito sugestivo de tuberculose e presente em até 80% dos casos de meningoencefalite por esta etiologia. Ainda na retina, o edema de papila sugere hipertensão intracraniana. O comprometimento progressivo e difuso do SNC leva à hipertensão intracraniana, à decorticação e à descerebração. O tuberculoma intracerebral se manifesta como uma massa com crescimento lento. Os sinais e sintomas dependerão da sua localização.

• **Urinária** – A tuberculose do sistema urinário é mais freqüente entre indivíduos nas quarta e quinta década. O bacilo alcança o sistema urinário através de disseminação linfo-hematogênica, implantando-se no córtex renal, onde se multiplica. O processo patológico avança pelas pirâmides até atingir o sistema coletor, com conseqüente comprometimento de cálices, pelves, ureteres e bexiga. O comprometimento é bilateral, mas quase sempre assimétrico, exceto nas fases avançadas da doença, que evolui lenta e silenciosamente. Suas principais manifestações clínicas são a disúria, a polaciúria e a hematúria, indistintas das de uma infecção inespecífica. A dor lombar é conseqüente da distensão da cápsula renal, sendo mais comum nas fases avançadas da doença. Urgência urinária é observada nos comprometimentos mais graves da bexiga.

• **Óssea** - Na tuberculose óssea observa-se uma osteomielite, resultante do processo inflamatório em

resposta à presença do bacilo. Pode evoluir para artrite, por extensão deste processo para a articulação ou por contaminação direta pela via hematogênica. Habitualmente, a tuberculose óssea caracteristicamente é localizada, sendo uma das causas de monoartrite. Os ossos mais comprometidos são as vértebras, seguidas das epífises dos ossos longos. O joelho e o quadril são as articulações preferencialmente afetadas. Dor e aumento do volume articular são os achados mais freqüentes, não sendo comuns sintomas gerais de infecção. A dor é de instalação insidiosa e lentamente progressiva, sendo o sintoma mais importante. Pode haver derrame articular sem sinais flogísticos. Com a evolução do processo, pode surgir o abscesso frio, que também pode ser seguido por fístula cutânea. Na espondilite, as vértebras dorsais baixas e lombares altas são as mais atingidas. O bacilo se instala inicialmente na porção anterior do corpo vertebral, com destruição desta parte do osso. Assim, a vértebra tende a tomar a forma de uma cunha, levando à cifose, característica do mal de Pott. Raramente, há disseminação por contigüidade para muitas outras vértebras, sendo freqüente o comprometimento de apenas duas delas.

• **Oftálmica** – É uma forma clínica resultante do processo de hipersensibilidade. A reação de hipersensibilidade tem apresentação histológica semelhante à do processo granulomatoso da tuberculose, porém não é possível visualizar o bacilo. Tipicamente, pode-se observar a cerato-conjuntivite flictenular. A úvea é a região mais comprometida, embora qualquer parte do olho possa ser afetada. Geralmente não há concomitância com lesões pulmonares em atividade, com exceção da tuberculose disseminada, na qual se observam os tubérculos coróides, associados a lesões miliares no pulmão.

• **Intestinal** – Resulta da disseminação hematogênica do BK. No passado, antes da vacinação do gado e da pasteurização do leite obrigatórias, poderia também resultar de infecção pelo leite. Nas formas intestinais, podem-se notar úlceras, perfuração e fístula de alça, bem como hiperplasia com conseqüente obstrução. A lesão perfurante é mais comum no duodeno.

• **Cutânea** – As formas de tuberculose na pele, assim como a oftálmica, são conseqüentes a reações de hipersensibilidade ao componente antigênico do BK. Do mesmo modo que na forma oftálmica, não se encontra o bacilo na lesão. As apresentações clínicas incluem o eritema nodoso, a tuberculíde papulonecrótica, o eritema endurecido de Bazin, o *líquen escrofulosorum* e o *lúpus miliaris disseminatus faciei*.

• **Outras** – Tuberculose de pericárdio, que pode resultar tanto da ruptura dos gânglios mediastinais

comprometidos pelo BK como da disseminação hematogênica. Clinicamente, manifesta-se como uma pericardite. Tuberculose de laringe, uma forma rara que pode resultar tanto da passagem/fixação do ba-

cilo no escarro, quando o doente portador de forma pulmonar extensa tosse, como da disseminação hematogênica. A apresentação clínica inclui os sintomas infecciosos, disfonia, odinofagia e disfagia.

#### LEITURA RECOMENDADA

- Bermudez LE, Goodman J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. *Infect Immun* 1996;64:1400-6.
- Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent Mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J Exp Med* 1992;175:1111-22.
- Schaible UE, Collins HL, Kaufmann SH. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Adv Immunol* 1999;71:267-377.
- Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infect Immun* 1996;64:683-90.
- O'Brien L, Roberts B, Andrew PW. In vitro interaction of Mycobacterium tuberculosis and macrophages: activation of anti-mycobacterial activity of macrophages and mechanisms of anti-mycobacterial activity. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;215:97-130.
- Surcel HM, Troye-Blomberg M, Paulie S, Andersson G, Moreno C, Pasvol G, Ivanyi J. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology* 1994;81:171-6.
- Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001;19:93-129.
- Cooper AM, Flynn JL. The protective immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Curr Opin Immunol* 1995;7:512-6.
- Flynn JL, Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun* 2001;69:4195-201.