

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR

AUTORES

Anna Julia RAVAGNANI;

Lucas LOPES;

Priscille Marinho da CRUZ

Discentes do Curso de Medicina – UNILAGO

Silvia Messias BUENO

Docente do Curso de Medicina - UNILAGO

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch. A doença afeta prioritariamente os pulmões (forma pulmonar), embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas. A forma extrapulmonar, que afeta outros órgãos que não o pulmão, ocorre mais frequentemente em pessoas vivendo com HIV, especialmente aquelas com comprometimento imunológico. **Objetivos:** Identificar as evidências disponíveis na literatura sobre diagnóstico e controle da tuberculose; aprofundar o conhecimento sobre a temática. **Metodologia:** Revisão bibliográfica, que empregou estudos primários identificados nas bases eletrônicas *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google acadêmicos. Sendo utilizados os mesmos descritores em todas as bases eletrônicas, tais como diagnóstico e controle da tuberculose. **Revisão da Literatura:** Realizou-se uma revisão de artigos publicados nos últimos anos sobre diagnóstico e tratamento da tuberculose pulmonar com o objetivo de revisar os métodos de diagnóstico e tratamento da doença. **Conclusão:** Através dos dados obtidos concluiu-se que a tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e continua sendo um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Apesar da taxa de incidência ter tido uma queda nos últimos anos, existe ainda um número significativo de pessoas que são infectadas por *M. tuberculosis*. No entanto, é importante o conhecimento dos métodos, para diagnóstico atualmente preconizado no Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil.

PALAVRAS - CHAVE

Tuberculose; Micobactéria; *Mycobacterium tuberculosis*;

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is an infectious and transmissible disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, also known as Koch's bacillus. The disease primarily affects the lungs (pulmonary form), although it can affect other organs and/or systems. The extrapulmonary form, which affects organs other than the lungs, occurs more frequently in people living with HIV, especially those with immune compromise. **Objectives:** To identify the evidence available in the literature on the diagnosis and control of tuberculosis; to deepen knowledge on the subject. **Methodology:** A bibliographic review using primary studies identified in the Scientific Electronic Library Online (Scielo), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) and Google Scholar databases. The same descriptors were used in all the databases, such as diagnosis and control of tuberculosis. **Literature review:** A review of articles published in recent years on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis was carried out with the aim of reviewing the methods of diagnosis and treatment of the disease. **Conclusion:** The data obtained showed that tuberculosis is one of the oldest infectious diseases and continues to be a major public health problem in Brazil and worldwide. Although the incidence rate has fallen in recent years, there are still a significant number of people with tuberculosis.

Keyword: Tuberculosis; *Mycobacterium*; *Mycobacterium tuberculosis*

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch. A doença afeta prioritariamente os pulmões (forma pulmonar), embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas. A forma extrapulmonar, que afeta outros órgãos que não o pulmão, ocorre mais frequentemente em pessoas vivendo com HIV, especialmente aquelas com comprometimento imunológico (BRASIL; 2020).

Pode ser tratada, atingindo a cura do paciente, e prevenida através de certas medidas, pois a bactéria possui a capacidade de ser transmitida de pessoa a pessoa (MENDES & FENSTERSEIFER, 2004; WHO, 2021).

Sendo uma doença infectocontagiosa, a tuberculose (TB) ainda se mantém como um grave problema de saúde pública global, com elevados índices de morbimortalidade. Estima-se que, em 2020, a TB tenha acometido cerca de 9,9 milhões de pessoas no mundo, sendo responsável por 1,3 milhão de óbitos entre pessoas sem a infecção pelo HIV. Já no Brasil, em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes. Apesar de ser uma enfermidade antiga, a tuberculose continua sendo um importante problema de saúde pública. No mundo, a cada ano, cerca de 10 milhões de pessoas adoecem por tuberculose. A doença é responsável por mais de um milhão de óbitos anuais (BRASIL; 2020).

A tuberculose (TB) continua como um grave problema de saúde pública no Brasil, afetando anualmente cerca de 70 mil pessoas. Diante disso, o Ministério da Saúde (MS) busca fortalecer o acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da TB com o objetivo principal de interromper a cadeia de transmissão da doença, diagnosticando precocemente os casos infectantes, direcionando o tratamento com esquemas eficazes e realizando o monitoramento da evolução dos tratamentos por meio dos esquemas propostos. Para que se tenha uma queda ou ocorra tratamento mais rapidamente, é necessário que os casos de TB sejam corretamente identificados, possibilitando o tratamento e cura do paciente (WHO, 2021; FIOCRUZ, 2022; BRASIL, 2022).

O Objetivo deste trabalho foi identificar as evidências disponíveis na literatura sobre diagnóstico e controle da tuberculose e aprofundar o conhecimento sobre a temática.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica, que empregou estudos primários identificados nas bases eletrônicas Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google acadêmico, visando atender à recomendação da literatura de que se busquem diferentes fontes no levantamento de publicações. A questão norteadora foi: O que há publicado sobre diagnóstico e controle da tuberculose? Para o refinamento da pesquisa, foram definidos como critérios de seleção os descritores de assuntos: tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico, tratamento, controle e Bacilos de Koch. Também foram consultados sobre tuberculo da Organização Mundial de Saúde e FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz).

3. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

3.1. ETIOLOGIA

Tuberculose refere-se propriamente apenas a doenças causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (do qual os seres humanos são o principal reservatório). Doença semelhante às vezes resulta de micobactérias intimamente relacionadas, *M. bovis*, *M. africanum*, e *M. microti*. Essas três bactérias, juntamente com *M. tuberculosis* e outras micobactérias menos comuns, são conhecidas como complexo *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2021).

Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK). O *M. tuberculosis* é fino, ligeiramente curvo e mede de 0,5 a 3 µm. É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (ROSSMAN & MACGREGOR, 1995). Contudo, são sensíveis a agentes físicos como calor e radiação ultravioleta. As bactérias desse complexo são classificadas como não pigmentadas de crescimento lento, podendo ser encontrados em esfregaços como agrupamentos em forma de ramos alongados e tortuosos, denominados cordas ou fator corda (CAMPOS, 2006; COELHO et. al., 2007).

Os BK são patógenos intracelulares, com a capacidade de se multiplicar no interior de fagócitos e têm requerimento de oxigênio. Dentro de macrófagos, levam entre 25 a 32 horas para multiplicar-se. Sua virulência pode estar associada à composição de seu genoma que possui em torno de 4.000 genes, dos quais cerca de 170 codificam diferentes tipos de proteínas relacionadas à variação antigênica e 200 codificam enzimas envolvidas no metabolismo de ácidos graxos, capacitando o BK a crescer em tecidos, cuja principal fonte de carbono seja os ácidos graxos. Outros genes que codificam para o metabolismo ou proteínas, lipídeos e carboidratos da parede celular são relevantes na modulação da virulência (CAMPOS, 2006).

Em alguns locais, o *M. bovis* pode ter especial relevância como agente etiológico da TB e apresenta-se de forma idêntica ao *M. tuberculosis*, com maior frequência da forma ganglionar e outras extrapulmonares. A ocorrência é mais comum em locais que consomem leite e derivados não pasteurizados ou não fervidos de rebanho bovino infectado; em pessoas que residem em áreas rurais e em profissionais do campo (veterinários, ordenhadores, funcionários de matadouros, entre outros). Nessas situações, os serviços de vigilância sanitária

devem ser informados para atuar na identificação precoce das fontes de infecção e no controle da doença, prevenindo assim a ocorrência de novos casos. Outro grupo de micobactérias, as micobactérias não tuberculosas (MNT), compreendem diversas espécies como *M. avium*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* e *M. abscessus* com relevância epidemiológica no Brasil restrita a determinadas populações ou regiões (BIERRENBACH et. al., 2001).

3.2. TRANSMISSÃO

A transmissão se faz por via respiratória, pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente com tuberculose ativa pulmonar ou laríngea. As gotículas exaladas (gotículas de Pflüger) rapidamente se tornam secas e transformam-se em partículas menores (<5-10 µm de diâmetro). Essas partículas menores (núcleos de Wells), contendo um a dois bacilos, podem manter-se em suspensão no ar por muitas horas e são capazes de alcançar os alvéolos, onde podem se multiplicar e provocar a chamada primo-infecção (RIEDER, 2001). Outras vias de transmissão (pele e placenta) são raras e desprovidas de importância epidemiológica. Os bacilos que se depositam em roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersam em aerossóis e, por isso, não têm papel na transmissão da doença.

A TB não é transmitida através de apertos de mão, compartilhamento de comida, bebida ou escovas de dente, contato com roupas de cama, assentos sanitários ou beijo (CDC, 2023). A tuberculose não se transmite por objetos compartilhados. Bacilos que se depositam em roupas, lençóis, copos e talheres dificilmente se dispersam em aerossóis e, por isso, não têm papel importante na transmissão da doença. O bacilo é sensível à luz solar e a circulação de ar possibilita a dispersão das partículas infectantes. Por essa razão, ambientes ventilados e com luz natural direta diminuem o risco de transmissão. A etiqueta da tosse, que consiste em cobrir a boca com o antebraço ou lenço ao tossir, também é uma medida importante a ser considerada (BRASIL, 2019).

Os pacientes com exame bacteriológico de escarro positivo sustentam a cadeia de transmissão da doença. Estima-se que uma pessoa com baciloscopia positiva infecte de 10 a 15 pessoas em média, em uma comunidade, durante um ano. Entre pessoas que têm contatos duradouros com pacientes com TB pulmonar, aqueles com BAAR positivo no escarro são os que mais transmitem a doença. Em geral, eles têm a forma TB pulmonar cavitária ou, mais raramente, a TB laríngea. Aqueles com baciloscopia de escarro negativa, mesmo com TRM-TB ou cultura positivos no escarro, têm infectividade menor. Pessoas com cultura de escarro negativa e as com TB extrapulmonar exclusivamente são desprovidas de infectividade. Pacientes com TB pulmonar e infecção pelo HIV, na dependência de maior comprometimento da imunidade, podem ter menos frequentemente acometimento pulmonar e apresentação cavitária da doença e, assim, também menor infectividade (GRZYBOWSKI; BARNETT; STYBLO, 1975).

Quando as bactérias causadoras da TB entram em contato com o hospedeiro, três situações podem ocorrer: (1) a resposta imune do hospedeiro elimina completamente o agente; (2) o sistema imune não consegue controlar a replicação dos bacilos, causando a tuberculose primária; ou (3) o sistema imune consegue conter as bactérias em granuloma, de forma latente, podendo provocar a tuberculose pós-primária ao escapar do sistema imune (NORBIS et. al., 2013).

A infecção começa, quando os bacilos atingem os alvéolos pela via respiratória. Os BKs são rapidamente fagocitados por macrófagos alveolares que frequentemente podem matar a bactéria, devido à resposta imune inata do hospedeiro. Se conseguirem passar por essa primeira linha de defesa, as micobactérias começam a se multiplicar dentro dos macrófagos e se difundem para as células vizinhas, como células endoteliais e epiteliais. Podem também migrar para outros órgãos, através do sistema linfático e circulatório. Assim, atingem uma alta

carga bacteriana em poucas semanas. Após essa primeira reação inflamatória do sistema imune inato, o sistema imune adaptativo leva à migração de neutrófilos, linfócitos e outras células imunes ao primeiro sítio de infecção (pulmonar), formando um infiltrado celular que, depois, assume a estrutura de um granuloma, com componentes fibróticos, envolvendo-o e tornando-o calcificado. Os bacilos ficam protegidos e latentes dentro do granuloma, mantidos pela res-posta imune. Por motivos não bem definidos, o sistema imune falha e os bacilos começam a se replicar descontroladamente, tornando a doença ativa, com a manifestação subsequente de sinais e sintomas (DELOGU; SALI; FADDA, 2013). A tuberculose, ao atingir outros órgãos, é chamada de extrapulmonar, que pode ocorrer exclusiva ou concomitantemente à forma pulmonar (NORBIS et. al., 2013).

O risco de transmissão da TB perdura enquanto o paciente eliminar bacilos no escarro. Com o início do tratamento, a transmissão tende a diminuir gradativamente e, em geral, após 15 dias, ela encontra-se muito reduzida. A importância de realizar baciloscopia de escarro de controle reside não somente na confirmação da eficácia do esquema terapêutico, mas também na avaliação de risco para os contatos. As medidas de controle da infecção pelo M. tuberculosis devem ser mantidas até que seja confirmada a negativação ou bacilos não viáveis à baciloscopia do caso fonte (BRASIL, 2019).

3.3. DIAGNÓSTICO

No Brasil, o diagnóstico da TB é realizado conforme preconizado no Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2019), sendo subdividido em diagnóstico clínico, diferencial, bacteriológico, imagem, histopatológico e por outros testes diagnósticos.

O diagnóstico laboratorial da TB é fundamental tanto para a detecção de casos novos quanto para o controle de tratamento. O principal objetivo da rede de laboratórios vinculada ao controle da TB deve ser o de detectar casos de TB, monitorar a evolução do tratamento e documentar a cura no fim do tratamento. Para o diagnóstico laboratorial da tuberculose são utilizados os seguintes exames:

- Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) ou baciloscopia;
- Cultura;
- Teste de Sensibilidade aos fármacos.

Além do diagnóstico laboratorial, a avaliação clínica é de suma importância para o diagnóstico da TB e a realização da radiografia do tórax é indicada como um método complementar para esse diagnóstico.

3.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Segundo Penna (2010) a Tuberculose Pulmonar pode se apresentar sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. Os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento.

TB pulmonar primária - É mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se, na maior parte das vezes, de forma insidiosa. O paciente se apresenta irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e o exame físico podem ser inexpressivos.

TB pulmonar pós-primária - Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum no adolescente e adulto jovem. Tem como característica principal a tosse, seca ou produtiva. A expectoração pode ser purulenta ou mucóide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5° C. A sudorese

noturna e a anorexia são comuns. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo ser normal.

TB miliar – A denominação é vinculada ao aspecto radiológico pulmonar. A apresentação clínica clássica é a aguda, mais comum em crianças e adultos jovens. Os sintomas são febre, astenia e emagrecimento, que em associação com tosse ocorrem em 80% dos casos. O exame físico mostra hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas.

3.3.2. MÉTODOS DIAGNOSTICOS:

Os primeiros exames a serem solicitados são a radiografia de tórax e a pesquisa de BAAR no escarro, que tem elevado valor preditivo positivo em nosso meio (> 95%), mas baixa sensibilidade (40-60%). Nos pacientes sem expectoração espontânea e radiografia sugestiva de TB, a indução de escarro com solução salina hipertônica está indicada por ter rendimento diagnóstico semelhante ao da broncoscopia com LBA (CONDE et. al. 2009).

De acordo com Silva Jr. (2004) o diagnóstico da tuberculose poderá ser realizado utilizando os métodos descritos abaixo:

- Bacteriológico

Exame microscópico direto do escarro

A baciloscopia direta do escarro é método fundamental porque permite descobrir as fontes mais importantes de infecção: os casos bacilíferos. Por ser um método simples e seguro, deve ser realizado por todo laboratório público de saúde e pelos laboratórios privados tecnicamente habilitados.

Cultura para micobactéria

A cultura é indicada para os suspeitos de tuberculose pulmonar persistentemente negativos ao exame direto e para o diagnóstico de formas extrapulmonares como meningoencefálica, renal, pleural, óssea ou ganglionar. A cultura também está indicada nos casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas, seguida do teste de sensibilidade.

- Radiológico

O exame radiológico permite a seleção de portadores de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra patologia, sendo indispensável submetê-los a exame bacteriológico para se fazer um diagnóstico correto, o exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada, que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não responderem à quimioterapia.

- Prova tuberculínica

Indicada como método auxiliar no diagnóstico da tuberculose, a prova tuberculínica positiva, isoladamente, indica apenas infecção e não é suficiente para o diagnóstico da tuberculose doença, no Brasil, a tuberculina usada é o PPD RT23.

- Histopatológico

É um método empregado principalmente na investigação das formas extrapulmonares. A lesão apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose de caseificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas. Como esta apresentação ocorre em outras doenças, o achado de BAAR na lesão é fundamental para auxiliar o diagnóstico de tuberculose.

- Outros métodos de diagnóstico

Além da bacteriologia, da radiologia, da prova tuberculínica e da histopatologia, existem, outras metodologias diagnósticas. Entretanto, pelo alto custo destes métodos, e pela ausência de provas consistentes quanto à sensibilidade, especificidade e valores preditivos, eles não devem ser usados indiscriminadamente.

Hemocultura

Está indicada em pacientes portadores do HIV ou com aids e que haja suspeita de doença micobacteriana disseminada.

Deteção da produção de CO₂

Método radiométrico: utiliza a produção de gás carbônico pelo bacilo em crescimento, para a detecção de sua presença nos meios de cultura em que se inoculou o espécime clínico.

Deteção de consumo de O₂

Este método utiliza tubos de ensaio com meios líquidos de cultura, onde existe uma base de silicone impregnada com rutênio, metal que emite luminescências na ausência de O₂. Se há crescimento bacteriano, há também consumo de O₂ e o rutênio emitirá luminescências possíveis de serem detectadas com luz ultravioleta. O resultado é obtido num tempo mais curto que a cultura convencional e pode-se, também, realizar teste de sensibilidade.

Sorológico

Consiste na detecção de anticorpos produzidos pelo organismo, contra componentes do *M. tuberculosis*. São utilizados antígenos purificados ou clonados, em metodologias que se baseiam em reações antígeno-anticorpo.

Marcadores biológicos

Há dois marcadores com importância clínica:

- a) A adenosinadeaminase (ADA) - É método colorimétrico, de fácil execução em qualquer laboratório que disponha de um espectrofotômetro, podendo, à luz dos conhecimentos disponíveis, autorizar o início do tratamento para suspeita de tuberculose pleural, onde não seja possível a biópsia.
- b) Ácido tubérculo-esteárico, um metabólito de bacilo, cuja taxa aumentada, no líquido, indica a presença de meningoencefalite por tuberculose.

Técnicas de biologia molecular

Partindo-se do pressuposto de que o genoma de qualquer organismo é o que de mais específico existe para sua identificação, as técnicas de biologia molecular passaram a ser utilizadas para o diagnóstico de diversas doenças, inclusive para tuberculose, com a vantagem de poderem oferecer o resultado num tempo muito curto (algumas horas). A reação em cadeia da polimerase (PCR), no momento o teste mais usado, permite a detecção de quantidades mínimas de material genético, sendo o precursor dos métodos baseados na biologia molecular.

3.4 SINTOMAS

Em alguns casos, a TB pode cursar o seu início sem sintomas específicos ou sem nenhum. Nessa situação, deve-se levar em conta os riscos epidemiológicos do paciente, como viagens ou residência em áreas com prevalência conhecida de TB (NORBIS et al., 2013).

Os sintomas da doença pulmonar ativa são tosse, às vezes, com muco ou sangue, dor torácica, fraqueza ou cansaço, perda de peso, febre e sudorese noturna. A tosse sanguinolenta está associada a estágios finais ou tardios da TB. Na forma latente, não há manifestação de sintomas (SMITH, 2003; CDC, 2023).

3.5 TRATAMENTO

O tratamento da tuberculose tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão da doença. Para que isso ocorra, os fármacos utilizados devem ser capazes de reduzir rapidamente a população bacilar, prevenir a seleção de cepas naturalmente resistentes e esterilizar a lesão. Embora a eficácia do esquema antituberculose seja de até 95%, a efetividade do tratamento varia muito de acordo com o local, estando em torno de 70% na média nacional. Uma das causas associadas à baixa efetividade é a falta de adesão que são responsáveis tanto pela falência terapêutica quanto pela seleção de germes resistentes e recidiva de doença (RABAHI et. al. 2017).

3.5.1 ESQUEMA DE TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE

O esquema de tratamento da tuberculose é padronizado, deve ser realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva tem o objetivo de reduzir rapidamente a população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento. Uma consequência da redução rápida da população bacilar é a diminuição da contagiosidade. A fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva da doença (BRASIL, 2019).

No Brasil, o esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes é composto por quatro fármacos na fase intensiva e dois na fase de manutenção. A apresentação farmacológica dos medicamentos, atualmente em uso, para o esquema básico é de comprimidos em doses fixas combinadas com a apresentação tipo 4 em 1 (RHZE R (rifampicina), H (isoniazida), Z (pirazinamida) e E (etambutol)) ou 2 em 1 (RH). O esquema básico em crianças (< de 10 anos de idade) é composto por três fármacos na fase intensiva (RHZ), e dois na fase de manutenção (RH), com apresentações farmacológicas individualizadas (comprimidos e/ou suspensão) (BRASIL, 2019).

4. CONCLUSÃO

Realizou-se uma revisão de artigos publicados nos últimos anos sobre diagnóstico e tratamento da tuberculose pulmonar com o objetivo de revisar os métodos de diagnóstico e tratamento da doença. Através dos dados obtidos concluiu-se que a tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e continua sendo um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Apesar da taxa de incidência ter tido uma queda nos últimos anos, existe ainda um número significativo de pessoas que são infectadas por *M. tuberculosis*. No entanto, é importante o conhecimento dos métodos para diagnóstico e tratamentos atualmente preconizado no Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

BIERRENBACH, A. et al. Skin test reactivity to mycobacterial antigens parallels the phylogenetic structure of their genus. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 5, n. 7, p. 656-663, 2001.

BRASIL. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. **Tuberculose: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

BRASIL. **Manual de recomendações para o diagnóstico laboratorial de tuberculose e micobactérias não tuberculosas de interesse em saúde pública no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde. 2022.

CAMPOS; H. S. Diagnóstico da tuberculose. **Pulmão RJ**, v. 15, n. 2, p. 92-99, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): **Tuberculosis-Data and Statistics**. 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>. Acesso em 19/04/2023.

COELHO, A. G. V. et al. Avaliação do crescimento em cordas na identificação presumida do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 33, n. 6, 2007.

CONDE, M. B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Epidemiologia**. v.35, n.10, 2009.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. The bio-logy of *Mycobacterium Tuberculosis* Infection. **Mediterranean Journal of Hematology Infectious Diseases**. v. 5, n. 1, 2013.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ) . **O que é tuberculose? - Perguntas e respostas** [Internet]. 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/o-que-e-tuberculose>. Acesso em: 19/04/2023.

GRZYBOWSKI, S.; BARNETT, G.; STYBLO, K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. **Bull Int Union Tuberc**. n. 50, p. 90-106, 1975.

MENDES, A.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? **Boletim de Pneumologia Sanitária**. v. 12, n.1, p. 25-36, 2004.

NORBIS, L. et al. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. **New Microbiologica**. v. 36, n. 2, p. 111-120, 2013.

PENNA, G. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <https://nepas.ufsc.br/files/2012/09/Manual-de-Recomendações-para-o-Controle-da-Tuberculose-no-Brasil.pdf>. Acesso em: Agosto de 2023.

RIEDER, H. L. **Bases Epidemiológicas do Controle da Tuberculose**. Direção-Geral da Saúde. 2001.

ROSSMAN, M. D.; MACGREGOR, R. **Introduction and brief history**. 1. ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995.

SILVA JR, J.B. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. bras. pneumol.** v. 30. 2004.

SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clinical Microbiology Reviews.** v. 15, n. 3, p. 463-496, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement: automated realtime nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance:** Xpert MTB/RIF system, 2011.