

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

ANGELA MARIA W. BARRETO

PAULO CESAR DE S. CALDAS

CARLOS EDUARDO D. CAMPOS

FÁTIMA M. MARTINS

INTRODUÇÃO

As micobactérias estão posicionadas taxonomicamente na Ordem *Actinomycetales*, Subordem *Corynebacterineae* Família *Mycobacteriaceae*, sendo *Mycobacterium tuberculosis* a espécie-tipo do Gênero *Mycobacterium*, que apresenta aproximadamente 100 espécies descritas. Esse é constituído por bacilos imóveis, não esporulados, não encapsulados, medindo de 1 a 10 micrômetros de comprimento por 0,2 a 0,6 micrômetros de largura, sendo a propriedade morfotintorial de álcool-ácido resistência a mais importante desse gênero. O alto conteúdo lipídico da sua parede celular, que pode atingir até 40 % do peso seco das células, é responsável por importantes efeitos biológicos no hospedeiro como a indução da formação de granuloma, atividade adjuvante, indução da formação de zona eletrotransparente, antigenicidade, etc. A maioria das espécies é cultivada *in vitro* e não requerem fatores de

crescimento para sua nutrição, sendo o glicerol e a asparagina as principais fontes de carbono e nitrogênio, respectivamente. Algumas espécies patogênicas apresentam exigências nutritivas como o caso de *M. haemophilum* em relação à hemina ou hemoglobina, e outras são incultiváveis, como é o caso de *M. leprae*. De modo geral as células apresentam crescimento lento, sendo que *M. tuberculosis* tem o tempo de geração de 18 horas em meio de Lowenstein-Jensen (L-J). A maioria das micobactérias de interesse humano e animal têm como temperatura ótima de crescimento 35/37°C. São resistentes às ações de agentes químicos, mas sensíveis à ação de agentes físicos, como a radiação ultravioleta e o calor. São aeróbias ou microaerófilas. A pigmentação que algumas espécies de micobactérias apresentam é determinada pela síntese de β -carotenos.

M. tuberculosis é a espécie cultivável de maior importância médica por ser o principal agente

etiológico da tuberculose, e, juntamente com *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microtti* formam o “Complexo” *M. tuberculosis*. Embora outras espécies patogênicas e potencialmente patogênicas sejam isoladas em frequência baixa em nosso meio, é importante que laboratórios de referência possam identificá-las corretamente para orientar o tratamento. As micobactérias “não tuberculosas” (MNT) mais isoladas no Brasil são as do “Complexo” *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. kansasii* e *M. abscessus* e causam principalmente, doença pulmonar e ganglionar. Essas e outras formas têm sido encontradas em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência adquirida, sendo que esse grupo contribui hoje com a metade da casuística das micobacterioses no Brasil. Outras espécies de interesse humano têm sido isoladas em algumas regiões do mundo como *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. ulcerans*, *M. szulgai*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. africanum*, mas até o momento são pouco conhecidas no nosso meio.

Como essas espécies podem ser isoladas também do meio ambiente (solo, água, etc.), deve-se ter cautela em atribuir a elas a responsabilidade pela etiologia em um paciente. Para tal é necessário que se isole repetida e sucessivamente a espécie em meio de cultura (pelo menos três isolamentos), com crescimento superior a 20 colônias ou isolamento a partir de material de lesão fechada. O isolamento de *M. tuberculosis* mesmo em cultura mista com outra espécie exclui a possibilidade de uma micobacteriose.

BIOSSEGURANÇA

O laboratório de tuberculose manipula agente etiológico (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*) que está classificado como CLASSE III segundo a resolução Nº 1 de 1988 do Conselho Nacional de Saúde, Capítulo X, Artigo 64 e pela Instrução Normativa Nº 7 quando trata da classificação de riscos de organismos geneticamente modificados e que também serve como guia para orientação nas medidas de biossegurança para sua manipu-

lação. As demais espécies deste gênero, que têm apresentado relevância em patologia humana no Brasil, estão incluídas no risco II e são geralmente, manipuladas em laboratórios de tuberculose. O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e o NIH (*National Institutes of Health*) classificam os laboratórios para diagnóstico clínico e/ou pesquisa de *M. tuberculosis* no nível 3 de biossegurança (NB3), nível onde os agentes patogênicos causam doenças que podem ser fatais e que são transmitidos pela via aerógena.

As precauções sobre segurança, saúde e trabalho compreendem o uso de procedimentos da rotina com normas de conduta bem estabelecidas para que possam assegurar a validade e precisão nos resultados, a integridade dos técnicos envolvidos, das instalações físicas, dos equipamentos e da comunidade.

Em estudos realizados no Brasil e no exterior sabe-se que o pessoal da saúde tem o risco de infecção maior que o da população geral e a incidência de tuberculose no pessoal do laboratório é três a cinco vezes maior que entre o restante do pessoal, numa instituição de saúde. A principal via de infecção é a aérea, pois o indivíduo se infecta através de aerossóis – gotículas dessecadas de material líquido contendo bacilos, com dimensões de 0,3µm e que ficam em suspensão no ar. Estes aerossóis são produzidos em grau variado pela manipulação no laboratório, desde a abertura de potes de escarro até a quebra de um tubo durante a centrifugação. O risco depende de quanto materiais ele manipula, a concentração de bacilos nesses e as boas práticas de biossegurança adotadas no laboratório.

EXAME MICROSCÓPICO

A baciloscopia é o exame básico para o diagnóstico bacteriológico da tuberculose, especialmente na forma pulmonar. Por ser de execução rápida, fácil e de baixo custo, favorece ampla cobertura diagnóstica, identificando a principal fonte de infecção (doentes bacilíferos) permitindo a pronta atuação na interrupção da cadeia de transmissão.

É utilizada para acompanhar a eficácia do tratamento através da redução da carga bacilar e negatização do escarro em exames mensais, enquanto o paciente tiver expectoração.

Para obter um resultado positivo na baciloscopia, é necessária a concentração de pelo menos 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de escarro, em contraste com a cultura que é uma metodologia mais sensível e que pode detectar a partir de 10 a 100 células viáveis por amostra. No entanto, o exame microscópico do escarro é considerado a mais importante atividade do programa de controle da tuberculose, na busca e detecção dos casos bacilíferos, pois diagnostica 50% dos casos novos e entre 60 a 80% dos casos pulmonares. As técnicas utilizadas para a visualização das células baseiam-se na característica deste gênero de serem resistentes à ação do álcool-ácido após coloração com o corante principal.

Na técnica de Ziehl-Neelsen, a mais utilizada no Brasil, as micobactérias apresentam-se como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, isolados, aos pares ou em grupos, corados em vermelho (pela ação da fucsina básica) sobre um fundo azul. É um método de especificidade alta e média sensibilidade e com um valor preditivo de mais de 90%.

Existem outros métodos como o de Kinyoun (uma variante do Ziehl-Neelsen, com a exclusão da etapa de aquecimento) assim como o de coloração fluorescente, com auramina como corante principal, mas de custo mais alto em virtude da exigência de um microscópio de fluorescência e com aplicações específicas.

CULTURA

A cultura é o método bacteriológico mais acurado disponível até o momento para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar. Como já informamos, enquanto o diagnóstico da forma pulmonar pela baciloscopia requer 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de escarro, o diagnóstico através da cultura pode ser realizado a partir de 10 bacilos por mililitro de escarro. A cultura

possibilita dessa forma, diagnosticar mais precocemente os casos novos de tuberculose pulmonar, nos quais a eliminação bacilar não é suficiente para ser detectada pela baciloscopia. Além disso, o cultivo permite posterior identificação da micobactéria isolada, assim como a realização do teste de sensibilidade, o que não é possível quando se realiza somente a baciloscopia.

Além da cultura estar indicada para o diagnóstico das formas paucibacilares da tuberculose pulmonar, deverá ser usada também rotineiramente em todas as formas extrapulmonares, para o diagnóstico das micobacterioses não tuberculosas e nos serviços que recebam material para o diagnóstico de pacientes co-infectados com o vírus HIV.

Os espécimes utilizados para o isolamento de micobactérias podem ser contaminados, isto é, aqueles que apresentam flora microbiana associada, como escarro, lavados, aspirados, urina, material de cavidade aberta e espécimes não contaminados, ou seja, aqueles provenientes de cavidades fechadas, como os líquidos orgânicos e outros.

Espécimes contaminados devem ser tratados com a finalidade de eliminar os microrganismos contaminantes, que, por se desenvolverem muito mais rapidamente que as micobactérias, impedem a multiplicação dessas. Esse tratamento é feito com agentes químicos aos quais as micobactérias são conhecidamente mais resistentes, e, além disso, possibilita a digestão da matéria orgânica do material.

Nos espécimes não contaminados, o tratamento não é necessário desde que os mesmos tenham sido colhidos assepticamente e colocados em frasco estéril. Para evitar a possibilidade de perda da cultura por contaminação é recomendável semear metade do material, após concentração por centrifugação, no caso de líquidos, guardar a outra parte na geladeira e observar os tubos semeados nas 48 horas seguintes. Se houver contaminação, tratar o material e se não houver, semear o restante. Para material

de biópsia, deve-se macerar em graal com areia e juntar água destilada estéril. O isolamento de micobactérias a partir do sangue começou a ser realizado após o advento da AIDS, para o diagnóstico de formas disseminadas.

O meio mais utilizado para o isolamento de micobactérias é o de Lowenstein-Jensen (LJ), que é um meio solidificado à base de ovo e que contém glicerol e asparagina como fontes de carbono e nitrogênio, respectivamente. Este meio permite o crescimento da maioria das espécies micobacterianas de interesse médico. A utilização de piruvato de sódio como fonte de carbono ao invés de glicerol é recomendado para o isolamento de *M. bovis* e *M. africanum*. Outros meios solidificados à base de ágar como 7H10 e 7H11 de Middlebrook também podem ser utilizados para antibiogramas, estudos de morfologia colonial, além do cultivo primário.

O meio líquido 7H9 de Middlebrook é bastante utilizado para o isolamento de materiais paucibacilares inclusive sangue, quando adicionado de substâncias anticoagulantes. É o meio ideal para repiques, conservação de amostras no freezer, preparação de inóculos padronizados e é o principal meio de cultura dos métodos automatizados.

A composição de diversos meios de cultura utilizados para o isolamento e/ou crescimento de micobactérias são encontrados no comércio, sendo que a qualidade dos meios está diretamente relacionada com a tradição de qualidade dos fabricantes.

Os meios podem ser utilizados em sistemas bifásicos para aumentar a chance de isolamento de materias paucibacilares. O meio de 7H9 geralmente funciona como a fase líquida, conjugado com os solidificados inclusive o LJ.

O método de cultura utilizando um meio líquido radiométrico marcado com ¹⁴C-palmitato como fonte exclusiva de carbono (BACTEC 460 TB - Becton Dickinson, Sparks, MD) esteve comercialmente disponível por quase vinte anos. A utilização difundida desse sistema

semiautomatizado rápido, trouxe problemas e dificuldades associadas com o descarte de radioisótopos. Em substituição, foram desenvolvidos novos sistemas completamente automatizados não radiométricos confiáveis que detectam o crescimento bacteriano, como o MB/BacT (Biomérieux), BACTEC 9000 (Becton Dickinson), e o MGIT 960 (Becton Dickinson), MB REDOX (Heipha Diagnostika Biotest, Germany) e o sistema de cultura ESP II (Difco Laboratories, Detroit, Mich), disponíveis comercialmente. São utilizadas por laboratórios de média a alta complexidades para o diagnóstico de formas paucibacilares da tuberculose assim como para teste de sensibilidade principalmente em serviços de referência de multirresistência ou que atenda pacientes coinfectados com o vírus HIV.

As indicações prioritárias da “II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004” para a realização de cultura são:

- casos pulmonares suspeitos e negativos à baciloscopia;
- espécimes paucibacilares e extrapulmonares;
- todo espécime de paciente soropositivo para o HIV/AIDS;
- todos os casos de retratamento após falência bacteriológica ao esquema RHZ, ou recidiva ou re-início após abandono com teste de sensibilidade;
- suspeita de resistência às drogas, seguida de teste de sensibilidade;
- suspeita de micobacteriose não tuberculosa, seguida de identificação da espécie.

IDENTIFICAÇÃO DE MICOBACTÉRIAS

Os métodos bioquímicos são os classicamente utilizados para a identificação de micobactérias. Dentre os métodos que se baseiam em características fenotípicas destaca-se o estudo dos ácidos micólicos, que se encontram na parede celular de todas as micobactérias. A análise desses ácidos é

efetuada através de cromatografia, sendo que a de camada fina, já vem sendo usada há muitos anos, conjuntamente com os testes culturais e bioquímicos, para auxiliar na identificação final. A cromatografia gasosa e líquida são metodologias mais sofisticadas, que se propõem a identificar todas as espécies micobacterianas. O HPLC, iniciais em inglês de cromatografia líquida de alta performance, foi incorporada na rotina de testes de identificação do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos, em 1989, e em 1990 foi colocada como teste padrão para identificação naquele Centro. Entre os testes genéticos ou moleculares, existem testes comerciais ou não. Os comerciais mais utilizados são o GEN-PROBE que tem como molécula alvo o RNA ribossomal e o INNO-LIPA. São técnicas com o resultado final rápido, relativamente simples, mas que identificam um número limitado de espécies. Entre os métodos não comerciais, o que mais tem chamado a atenção dos micobacteriologistas nos últimos anos, é o PRA, que foi descrito em 1993, e se baseia no PCR (iniciais em inglês de reação da polimerase em cadeia) do gene que codifica a proteína 65-KDa, e análise de enzimas de restrição do produto gerado pelo PCR, através de eletroforese. Essa técnica tem se mostrado importante como método de apoio na identificação de micobactérias, e na caracterização de novas espécies.

Outra metodologia que é utilizada tanto na identificação de espécies quanto em estudos filogenéticos é o seqüenciamento genético. Este método consiste na amplificação, através de PCR, do gene que codifica a subunidade 16S do RNA ribossomal, seguido de seqüenciamento do mesmo. A identificação acontece pela comparação com seqüências de referência.

É importante salientar que nenhuma destas técnicas isoladamente é capaz de identificar todas as espécies de micobactérias descritas na literatura. Existem ocasiões em que a conjugação de duas ou mais destas técnicas se faz necessária para identificação definitiva de uma determinada espécie.

1. MÉTODOS MOLECULARES

São técnicas de amplificação de ácido nucleico, que têm como alvo seqüências específicas de micro-organismos. Muitos desses métodos são baseados na técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), que consiste na amplificação de quantidades mínimas de DNA, com auxílio da enzima Taq polimerase. É o método mais usado para amplificação de ácido nucleico. Utiliza um aparelho de aquecimento programado, *primers* (oligonucleotídeos contendo seqüências específicas), trifosfato-dinucleotídios e a enzima Taq polimerase. Após 20 a 40 ciclos no aparelho a detecção do DNA amplificado é feita em gel de eletroforese. O Marcador mais utilizado: IS6110, seqüência repetitiva exclusiva do complexo *M. tuberculosis*. Estes testes surgiram como promissores instrumentos para o diagnóstico da TB.

Existem em dois formatos: PCR *in house* e PCR comercial (*kits* comerciais).

1.1. PCR IN HOUSE

Existem vários estudos na literatura, cada laboratório utiliza seu próprio protocolo para tratamento do material clínico e para a amplificação do DNA; a maioria dos estudos utilizam o IS6110 como alvo; podem ser aplicadas aos espécimes clínicos, com procedimentos de homogeneização e descontaminação (cultura). Apresentam em média elevada sensibilidade (95%) e especificidade (98%) em amostras com baciloscopia positiva, porém nas amostras com baciloscopia negativa, seu rendimento é inferior.

1.2. KITS COMERCIAIS DE PCR

Desenvolvidos desde 1994 são rápidos na detecção de micobactérias. A amplificação de ácido nucleico é feita diretamente do espécime clínico. Baseiam-se na associação PCR e hibridização com sondas marcadas com radioisótopos ou com sistemas não radioativos. Até o momento, existem alguns testes disponíveis comercialmente: AMTD e o EMTD – nova geração do AMTD (Gen-Probe Inc, San Diego, CA), Amplicor e Cobas Amplicor (Roche Mole-

cular Systems, Branchburg, NJ) – sendo o último uma geração com automatização completa, LCx (Abbot Laboratories) e SDA (Biosciences, Sparks, Md). Entretanto, apenas o AMTD, o Amplicor e o EMTD foram aprovados pelo FDA, e exclusivamente para amostras respiratórias, com baciloscopia positiva. Apenas o EMTD foi aprovado para amostras com baciloscopia negativa também. Todos os testes foram aprovados para uso na suspeita clínica de TB pulmonar em pacientes adultos, não infectados pelo HIV e sem tratamento prévio nos 12 meses que antecederam o evento atual.

Os métodos moleculares são utilizados também para investigações epidemiológicas, estudos de transmissão e de genes de resistência.

2. MÉTODOS SOROLÓGICOS

São métodos que se baseiam em reações do tipo antígeno-anticorpo. Até o presente momento, os testes sorológicos não apresentam sensibilidade e especificidade que justifiquem o seu uso rotineiro na investigação clínica da tuberculose. São influenciados por vários fatores associados, limitando o rendimento dos mesmos. Existem várias técnicas sorológicas para o diagnóstico de TB: hemaglutinação, aglutinação em látex, fluorescência indireta, radioimunoensaio e imunofluorescência.

O método de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) despertou interesse pela possibilidade de fácil execução, baixo custo e rapidez diagnóstica nas formas de TB, como as formas pulmonares paucibacilares e as formas extrapulmonares. Porém, em pacientes infectados pelo HIV, principalmente nas fases avançadas de imunodepressão, esta técnica apresenta baixo rendimento.

3. OUTROS TESTES

As dosagens da adenosina deaminase (ADA) no sangue periférico e no escarro já foram avaliadas quanto à utilidade diagnóstica na suspeita de TB pulmonar, porém estas técnicas demons-

traram uma baixa acurácia para o diagnóstico. Entretanto, esta técnica tem-se mostrado muito útil no diagnóstico de TB pleuro-pulmonar, com elevada acurácia e razão de verossimilhança.

REFERÊNCIAS

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. COORDENAÇÃO NACIONAL DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA. CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. 2ª ed. Revisada e ampliada. Rio de Janeiro, 1994.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. SISTEMA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. 3ª ed. Rio de Janeiro, 2005.
- NOLTE, F.S., METCHOCK, B. Mycobacterium. In: MURRAY, P.R., BARON, E.J., PFALLER, M.A., et al. (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1994. p.400-37.
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD/ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD/CENTRO PARAMERICANO DE ZOONOSIS. Manual de Normas y Procedimientos Técnicos para la Bacteriología de la Tuberculosis: Parte II. El Cultivo del Mycobacterium tuberculosis . Nota técnica nº 27. Martinez: CEPANZO, 1985.
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD/ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD/CENTRO PARAMERICANO DE ZOONOSIS. Manual de Normas y Procedimientos Tecnicos para la Bacteriología de la Tuberculosis: Parte I. La muestra. El examen microscopico. Nota tecnica nº 26. Martinez: CEPANZO, 1988.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISILOGIA. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J Pneumol, v.30, supl.1, 2004.
- UNION INTERNACIONAL CONTRA LA TUBERCULOSIS. Guia técnico para recolección, conservación y transporte de las muestras de esputo y examen por microscopia directa para la tuberculosis. Bol. UICTER (Supl. 2), 1978.

CADERNO ZERO

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL: A TUBERCULOSE NOS PRIMEIROS ANOS DO SÉCULO XXI

Agnaldo José Lopes

Professor Substituto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Doutorando em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Domenico Capone

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Radiologia e Imagenologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 1: TUBERCULOSE – EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE NO BRASIL

Miguel Aiub Hijjar

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga – Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

Maria José Procópio

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga – Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

ARTIGO 2: ETIOLOGIA

Fabrice Santana Coelho

Setor de Micobactérias do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Mestre em Microbiologia.

Elizabeth de Andrade Marques

Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Doutora em Microbiologia.

ARTIGO 3: PATOGENIA E IMUNOLOGIA

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

Domenico Capone

(Vide Editorial)

ARTIGO 4: PATOLOGIA

Daurita D. Paiva

Professora Adjunta da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

ARTIGO 5: HISTÓRIA NATURAL E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Ursula Jansen

Médica Pós-Graduada em Pneumologia e Tisiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Domenico Capone

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Radiologia e Imagenologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

ARTIGO 6: DIAGNÓSTICO RADIOGRÁFICO E TOMOGRÁFICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Domenico Capone

(Vide Editorial)

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Mario Oti Soares

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Ricardo dos Santos Pinto

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Hélio Ribeiro de Siqueira

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ).

Rafael Barcelos Capone

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

ARTIGO 7: TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

Domenico Capone

(Vide Editorial)

Roberto Mogami

Professor Adjunto da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Bernardo Tessarollo

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Daniel Leme da Cunha

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Rafael Barcelos Capone

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

Hélio Ribeiro de Siqueira

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ).

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

ARTIGO 8: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE

Angela Maria Werneck Barreto

Médica do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Mestre em Microbiologia.

Paulo Cesar de Souza Caldas

Biólogo do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Especialista em Microbiologia.

Carlos Eduardo Dias Campos

Biólogo do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Especialista em Microbiologia.

Fátima Moreira Martins

Farmacêutica e Bioquímica do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Mestre em Microbiologia.

ARTIGO 9: TUBERCULOSE E AIDS

Arnaldo José Noronha Filho

Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Teresinha Yoshiko Maeda

Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense.

Denis Muniz Ferraz

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 10: TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Clemax Couto Sant'Anna

Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 11: TUBERCULOSE NO IDOSO

Roberto Alves Lourenço

Professor Adjunto da Disciplina de Medicina Interna e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

ARTIGO 12: TRATAMENTO

Helio Ribeiro de Siqueira

(Vide capítulo 7)

ARTIGO 13: QUIMIOPROFILAXIA

Teresinha Yoshiko Maeda

(Vide capítulo 9)

Arnaldo José Noronha Filho

(Vide capítulo 9)

ARTIGO 14: TRATAMENTO CIRÚRGICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Giovanni Antonio Marsico

Cirurgião Torácico do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ). Cirurgião Torácico do Hospital Geral do Andaraí.