



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A
DERMATOLOGIA - MESTRADO PROFISSIONAL

AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS
DOS PACIENTES COM LAUDO HISTOPATOLÓGICO SUGESTIVO DE
TUBERCULOSE CUTÂNEA E MICOBACTERIOSES ATÍPICAS ATENDIDOS NA
FUNDAÇÃO “ALFREDO DA MATTÁ”

JORGE EWERTON DOS SANTOS SALES

MANAUS
2020

JORGE EWERTON DOS SANTOS SALES

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS
DOS PACIENTES COM LAUDO HISTOPATOLÓGICO SUGESTIVO DE
TUBERCULOSE CUTÂNEA E MICOBACTERIOSES ATÍPICAS ATENDIDOS NA
FUNDAÇÃO “ALFREDO DA MATTA”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Alfredo da Matta, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas a Dermatologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Mônica Nunes de Souza Santos

MANAUS

2020

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

S163a Sales, Jorge Ewerton dos Santos

Avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes com laudo histopatológico sugestivo de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação “Alfredo da Matta” / Jorge Ewerton dos Santos Sales. Manaus : [s.n], 2020.

47 f.: color.; 29 cm

Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2020.

Inclui bibliografia

Orientador: Santos, Mônica Nunes de Souza

1. Tuberculose. 2. Tuberculose cutânea. 3. Micobactérias não tuberculosas. 4. Diagnóstico laboratorial. I. Santos, Mônica Nunes de Souza (Orient.). II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Título.

Elaborado por Jeane Macelino Galves - CRB-11/463

JORGE EWERTON DOS SANTOS SALES

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS
DOS PACIENTES COM LAUDO HISTOPATOLÓGICO SUGESTIVO DE
TUBERCULOSE CUTÂNEA E MICOBACTERIOSES ATÍPICAS ATENDIDOS NA
FUNDAÇÃO “ALFREDO DA MATTA”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Alfredo da Matta, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas a Dermatologia.

Data de aprovação: 31/07/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Mônica Nunes de Souza Santos
Universidade do Estado do Amazonas

Dr^a Marlúcia da Silva Garrido
Coordenação do Programa Estadual de Controle da Tuberculose no
Amazonas/FVS AM

Dr^a Valderiza Lourenço Pedrosa
Diretoria de Ensino e Pesquisa/FUAM

Ao Criador do universo e da física-quântica que o rege.
Aos meus pais pelo direcionamento e o amor incondicional.
À minha amada filha Joanna, sua história de superação
é minha fonte inspiração.

AGRADECIMENTOS

À Universidade do Estado do Amazonas e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia, assim como a Coordenação e Corpo Docente pelos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do curso.

À Fundação Alfredo da Matta, ao Diretor Presidente Ronaldo Derzy Amazonas pelo apoio, participação na elaboração e futura implantação do fluxograma para o diagnóstico da tuberculose cutânea e das micobacterioses atópicas cutâneas no Estado do Amazonas.

Aos idealizadores deste curso de mestrado, Dr. Helder Cavalcante, Dra. Mônica Santos, Dra. Carolina Talhari e aos colaboradores como Dr. Milton Osório e outros que se envolveram e tornaram o curso uma realidade, um marco para a história do ensino e da pesquisa na FUAM.

A minha orientadora Dra. Mônica Nunes de Souza Santos que com toda sua experiência, conhecimento, dedicação e paciência, me conduziu nesta jornada de iniciação a pesquisa científica.

Ao Corpo Clínico e a todos os funcionários atuantes do Ambulatório de Dermatologia Tropical da FUAM, que dentro das possibilidades, oferecem um trabalho de excelência a população.

A toda a equipe do Laboratório de Histopatologia, que prestam um trabalho de suma importância no apoio ao diagnóstico das diversas dermatoses e outras patologias.

A equipe do Laboratório de Biologia Molecular, que se dispuseram a colaborar com o produto deste trabalho, sendo inseridos no fluxograma. São profissionais dedicados e comprometidos que vem somando com o desenvolvimento da pesquisa científica na FUAM.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico - SAME que foram sempre gentis e solícitos durante o período de pesquisa de prontuários.

Ao Dr. Maurício Ogusku e toda a equipe do Laboratório de Micobacteriologia do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia. Ao longo dos anos esta parceria tem trazido para FUAM conhecimento técnico e científico, além do apoio diagnóstico.

Aos amigos Júlio Sampaio, Jamile Izan Lopes Palheta Junior, Maisa Porto, Etelvina Zaranza, Régia Cavalcante, Adriana Ferreira, Helen Medeiros, Gina Souza, Mirian Mar, Silvia Macedo da Silva e Angelinda Alvarenga. São profissionais dedicados e atenciosos, sempre dispostos a colaborar quando solicitados.

Agradecemos a Fundação Vigilância em Saúde, a Coordenação do Programa Estadual de Controle da Tuberculose, ao LACEN AM e principalmente a excelente e dedicada equipe técnica do Laboratório de Referência Regional em Tuberculose, que tem atendido as demandas da FUAM no apoio diagnóstico dos pacientes do Serviço de Atenção Especializada em HIV/AIDS e do Ambulatório de Dermatologia Tropical.

A todos os familiares diretos e indiretos, que sempre tem me apoiado em todos os momentos da minha vida.

“A vida é como a areia ao vento, não perca tempo em aborrecimentos, viva produtivamente cada momento.” J. Ewerton Sales.

RESUMO

A tuberculose (TB) continua sendo um problema de saúde pública mundial. É uma doença infecto-contagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a TB pulmonar a forma mais comum de manifestação da doença, entretanto as formas extrapulmonares ocorrem com certa frequência e dentre elas a TB cutânea. Os programas públicos de controle da TB buscam constantemente novas estratégias para o diagnóstico precoce e tratamento adequado. Com objetivo de identificar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes com achados histológicos sugestivos e/ou compatíveis com tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo na Fundação “Alfredo da Matta”. No período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019, foram incluídos ao estudo 14 pacientes, sendo oito (57,14%) do sexo feminino e seis (42,86%) do masculino, com média de idade de 37,92 anos. Nove pacientes tiveram como diagnóstico final tuberculose cutânea, três tuberculose ganglionar e cutânea e dois pacientes tiveram diagnóstico de micobacteriose atípica. Dos 12 casos de tuberculose cutânea, cinco (41,67%) tiveram confirmação da presença do agente etiológico em exames laboratoriais (BAAR, cultura ou testes moleculares) e sete (58,33%) receberam o diagnóstico de tuberculose ativa, levando em consideração critérios clínico-epidemiológicos e os achados histológicos em associação com exames de imagem e prova tuberculínica, sem demonstração do agente, corroborando com as dificuldades do diagnóstico. Os dois casos de micobacteriose foram diagnosticados através dos aspectos clínicos, epidemiológicos e histológicos, ambos apresentaram culturas negativas, um apresentou pesquisa de BAAR positivo em macerado de biópsia. Apesar do pouco número de notificados de tuberculose cutânea e de micobacterioses atípicas, tratam-se de casos de difícil diagnóstico e continuam sendo um desafio para os clínicos, que precisam dispor de diversos exames e a devida correlação com os aspectos clínico-epidemiológicos para uma definição diagnóstica segura e a instituição da terapêutica correta.

Palavras-chave: Tuberculose, Tuberculose cutânea, Micobactérias não tuberculosas, Diagnóstico laboratorial.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) remains a worldwide public health problem. It is an infectious-contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, and pulmonary TB is the most common form of disease manifestation, however extrapulmonary forms occur with some frequency and among them cutaneous TB. Public TB control programs constantly seek new strategies for early diagnosis and appropriate treatment. A retrospective and descriptive study was conducted with the objective of identifying the epidemiological, clinical, laboratory and therapeutic aspects of patients with histological findings suggestive of/or compatible with cutaneous tuberculosis and atypical mycobacteriosis attended at the "Alfredo da Matta" Foundation. From January 2016 to December 2019, 14 patients were included to study, eight (57.14%) females and six (42.86%) male, with a mean age of 37.92 years. Nine of these patients had as final diagnosis cutaneous tuberculosis, three were ganglion and cutaneous tuberculosis, and two patients were diagnosed with atypical mycobacteriosis. About the 12 cutaneous tuberculosis cases, five (41.67%) had confirmation of the etiological agent in laboratory tests (AFB, culture and molecular tests) and seven (58.33%) had the diagnosis of active tuberculosis, based in clinical-epidemiological criteria and histological findings in association with imaging tests and tuberculin test, but without agent detection, corroborating the diagnostic difficulties. Both cases of mycobacteriosis were diagnosed through clinical, epidemiological and histological aspects, both presented negative cultures, but one presented positive AFB test in biopsy macerate. Despite the limited number of reported cutaneous tuberculosis and atypical mycobacteriosis, these are cases of difficult diagnosis and remain a challenge for clinicians, who need several tests and the appropriate correlation with the clinical-epidemiological aspects for a safe diagnostic definition and a correct therapy.

Keywords: Tuberculosis, Cutaneous tuberculosis, Non-tuberculous mycobacteria, Laboratory diagnosis.

RESUMO LEIGO

A tuberculose (TB) continua sendo um problema de saúde pública mundial. É uma doença causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a tuberculose pulmonar a forma mais comum da doença, mas podem aparecer em outras partes do corpo, na pele recebem o nome de tuberculose cutânea. Os programas públicos de controle da tuberculose buscam melhorias nos serviços para que o doente seja diagnosticado logo no início e tratado para não transmitir a outras pessoas. Com objetivo de identificar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de tratamento de pacientes com exames de biópsia que indicam possível tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas, realizou-se um estudo na Fundação “Alfredo da Matta”, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019. Foram incluídos ao estudo 14 pacientes, sendo oito (57,14%) do sexo feminino e seis (42,86%) do masculino, com média de idade de 37,92 anos. Nove pacientes tiveram como diagnóstico final tuberculose cutânea, três tuberculose ganglionar e cutânea e dois pacientes tiveram diagnóstico de micobacteriose atípica. Dos 12 casos de tuberculose cutânea, cinco (41,67%) tiveram confirmação da presença da bactéria em exames laboratoriais e sete (58,33%) receberam o diagnóstico de tuberculose ativa, levando em consideração a consulta médica associada aos resultados de exames de biópsia de pele, raio-X e PPD, sem demonstração do micróbio, deixando claras as dificuldades do diagnóstico. Os dois pacientes de micobacteriose foram diagnosticados através das consultas médicas e exames de biópsia de pele, ambos apresentaram culturas negativas, um apresentou pesquisa de bacilos positivo em biópsia. Apesar do pouco número de casos de tuberculose cutânea e de micobacterioses atípicas, tratam-se de casos de difícil diagnóstico e continuam sendo um desafio para os médicos, precisam que seus pacientes façam diversos exames para comparar com as anotações da consulta para um diagnóstico e o tratamento correto.

Palavras-chave: Tuberculose, Tuberculose cutânea, Micobactérias não tuberculosas, Diagnóstico laboratorial

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG	Bacilo de Calmette Guérin
BK	Bacilo de Koch
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FUAM	Fundação Alfredo da Matta
FVS AM	Fundação Vigilância em Saúde do Amazonas
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INPA	Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia
LACEN AM	Laboratório Central de Saúde Pública do Amazonas
M.	<i>Mycobacterium</i>
MNT	Micobactérias não tuberculosas (não causadoras de tuberculose)
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PPD	Derivado proteico purificado
PRA	PCR Restriction Enzyme Analysis
qPCR	PCR em tempo real
RX	Radiografia de Tórax
TB	Tuberculose
TBC	Tuberculose Cutânea
TRM	Teste Rápido Molecular (Genexpert)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escrofuloderma	3
Figura 2 - TB Periorifical	4
Figura 3 - TBC Miliar	4
Figura 4 - Lupus vulgar.....	5
Figura 5 - Tuberculose verrucosa.....	6
Figura 6 - Tuberculide pápulonecrótica	7
Figura 7 - Lesão ulcerada com crosta na região torácica e supraclavicular esquerda.....	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Esquema Básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes ..	9
Quadro 2 - Principais espécies de MNT e seus sítios de acometimento.....	12
Quadro 3 - Tratamento das Micobacterioses - esquemas de antimicrobianos propostos de acordo com a topografia das lesões, a extensão do acometimento e a gravidade	13
Quadro 4 - Fluxograma dos procedimentos	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com o ano de emissão do laudo histopatológico sugestivo ou compatível com TB cutânea ou micobacteriose atípica.....	20
Tabela 2 - Distribuição quantos aos dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes incluídos no estudo.....	21
Tabela 3 - Distribuição quantos aos aspectos clínicos das lesões nos pacientes incluídos no estudo.....	22
Tabela 4 - Distribuição quantos aos dados laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo.....	24
Tabela 5 - Distribuição de acordo com os exames realizados e diagnóstico final dos pacientes incluídos no estudo	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Tuberculose e Tuberculose cutânea	1
1.1.1 Classificação das Formas Clínicas da Tuberculose Cutânea (TBC).....	2
1.1.2 Diagnóstico	7
1.1.3 Tratamento.....	8
1.2 Micobacterioses atípicas cutâneas.....	9
1.2.1 Manifestações Cutâneas das MNT	10
1.2.2 Diagnóstico	12
1.2.3 Tratamento.....	13
3 OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo Geral	15
3.2 Objetivos Específicos	15
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4.1 Tipo de Estudo	16
4.2 Local do Estudo.....	16
4.3 População de Estudo	16
4.4 Critério de Inclusão.....	16
4.5 Critério de Exclusão	16
4.6 Definição de achados histológicos sugestivos e/ou compatíveis	17
4.7 Riscos e Benefícios	17
4.8 Aspectos éticos	17
4.9 Plano analítico e procedimentos	18
5 RESULTADOS	20
6 DISCUSSÃO	27
6.1 Tuberculose cutânea	27
6.2 Micobacteriose atípica cutânea	28

7 CONCLUSÕES	30
8 PRODUTO	31
8.1 Exames laboratoriais disponibilizados.....	32
8.1.1 Pesquisa de BAAR.....	32
8.1.2 Cultura para micobactérias	33
8.1.3 Detecção de DNA do CMTB diretamente da amostra de biópsia	33
8.1.4 Teste de sensibilidade	34
REFERÊNCIAS.....	34
Apêndice A - Formulário de coleta dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.....	39
Apêndice B – Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	40
Apêndice C – Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)	41
Apêndice D – Fluxograma interno	41
Apêndice E – Fluxograma interinstitucional.....	43
Apêndice F - Recursos humanos e Financeiros.....	44
Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da FUAM.....	45
Anexo B – Requisição do GAL	46
Anexo C – Ficha de notificação do SINAN / Investigação.....	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tuberculose e Tuberculose cutânea

A tuberculose (TB) continua sendo um importante problema de saúde pública no mundo. Com a introdução de um tratamento efetivo, o uso da vacina de BCG (Bacilo de Calmette Guérin) e a melhora das condições de vida da população, principalmente em países desenvolvidos, houve uma diminuição significativa dos casos a partir da metade do século XX. No início da década de 1980, houve recrudescimento global da TB: nos países de alta renda, e se deveu principalmente à emergência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, nos países de baixa renda, devido à ampliação da miséria aliado a urbanização descontrolada, além de desestruturação dos serviços de saúde e dos programas de controle da tuberculose. O aparecimento de tuberculose multidroga-resistente e o aumento do número de pacientes em tratamento com imunossupressores também tiveram sua parcela de contribuição¹.

Em 2018, aproximadamente 10 milhões de pessoas adoeceram de TB no mundo, cerca de 1,5 milhão de pessoas morreram em decorrência da doença e destes aproximadamente 251.000 portadores de HIV. No Brasil em 2019, foram registrados 73.684 casos novos, com um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. No Amazonas, em 2019, ocorreram 3.245 casos novos de TB, dos quais 431 eram formas extrapulmonares e 145 apresentaram a forma mista (pulmonar+extrapulmonar). Dentre as formas extrapulmonares, 8 casos apresentaram a forma de tuberculose cutânea^{2,3,4}.

A TB tem como principal agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*, podendo também ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK)^{1,5}.

O *M. tuberculosis* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), reto ou

ligeiramente encurvado, imóvel, não esporulado, não encapsulado, que mede de 1 a 10µm de comprimento por 0,2 a 0,6µm de largura. Sua parede celular apresenta alto conteúdo lipídico que lhe confere resistência à ação de agentes químicos, embora seja suscetível à ação de agentes físicos (calor e radiação ultravioleta). É um patógeno aeróbio estrito que necessita de certas condições para crescer e se multiplicar: oxigênio, nutrientes e um pH do meio adequado^{1,5}.

A TB afeta classicamente os pulmões, podendo também acometer outros órgãos (formas extra-pulmonares), dentre esses a pele, quadro denominado de tuberculose cutânea (TBC). A tuberculose cutânea pode ser adquirida a partir da disseminação linfática ou hematogênica de foco pulmonar, ou por inoculação direta^{1,5}. A tuberculose cutânea é relativamente incomum, compreendendo 1-1,5% de todas as manifestações extrapulmonares de tuberculose, que se manifesta apenas em 8,4-13,7% de todos os casos de tuberculose⁶.

1.1.1 Classificação das Formas Clínicas da Tuberculose Cutânea (TBC)

As variantes de tuberculose podem ser divididas em formas multibacilares e paucibacilares, de acordo com a carga bacteriana na pele. Formas multibacilares são aquelas em que o bacilo é facilmente detectado no tecido cutâneo ou isolado em exsudato; nas formas paucibacilares há dificuldade de isolamento do microrganismo, com bacilos esparsos ou não visualizados. As formas multibacilares incluem o cancro tuberculoso, escrofuloderma, tuberculose orificial, TB miliar aguda e abscesso tuberculoso metastático (tuberculose gomosa). As formas paucibacilares são menos comuns e envolvem a TB verrucosa cutis e o lúpus vulgar. Existem também as tubercúlides, uma categoria de desordens cutâneas associadas à TB que, provavelmente, representam reações imunes de hipersensibilidade a antígenos do *Mycobacterium*. A Classificação mais utilizada baseia-se nos mecanismos de inoculação, endógeno ou exógeno⁶⁻¹¹.

As formas endógenas podem ocorrer por contiguidade, autoinoculação, disseminação linfática e por via hematogênica. As formas clínicas mais encontradas são escrofuloderma, TB orificial, TB miliar aguda, lúpus vulgar⁶⁻¹¹.

Escrofuloderma ou tuberculose coliquativa é a forma de tuberculose cutânea mais comum em países em desenvolvimento como o Brasil. Crianças, adolescentes e idosos são os mais acometidos, pela diminuição nos mecanismos imunológicos na contenção de agentes infecciosos. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, geralmente secundárias à tuberculose ganglionar ou óssea (por contiguidade). Clinicamente, caracteriza-se por lesões gomosas que evoluem com fistulização, ulceração e bridas cicatriciais (formação de gomas). As localizações mais frequentes são nas regiões cervical, inguinocrural, epidídimo, conjuntiva e boca. O teste de PPD (derivado proteico purificado) é positivo, com pesquisa de BAAR positiva no exame direto do exsudato. Histopatologicamente, aparece granuloma tuberculóide com necrose caseosa em forma de cunha, onde BAAR são encontrados. Lesões de sífilis terciária, paracoccidioidomicose, actinomicoses, hidradenite supurativa e linfogranuloma venéreo estão incluídas no diagnóstico diferencial, por se apresentarem como doenças gomosas e fistulosas⁶⁻¹¹.



Figura 1 - Escrofuloderma
Fonte: Arquivo pessoal Santos M.

Tuberculose periorifical é uma forma clínica rara, acometendo principalmente pacientes imunodeprimidos, manifestando-se sob a forma úlcera dolorosa, com base fibrinosa e pseudomembranosa. Decorrente de auto inoculação do bacilo na pele/mucosas de orifícios naturais como boca, ânus, vulva, palato e

uretra, a partir de tuberculose grave com foco ativo nos tecidos profundos do intestino e trato urogenital⁶⁻¹¹.



Figura 2 - TB Periorificial
Fonte: Van Zyl L et al. 2015

Tuberculose cutânea miliar aguda são manifestações cutâneas resultante de uma bacteremia, tendo os pulmões como foco primário na maioria dos casos, acometendo imunodeprimidos e crianças anérgicas. As lesões são numerosas, eritemato-pápulo-vesiculosas, podendo também ser úlcero-necróticas. Histopatologicamente, caracteriza-se pela presença de granuloma tuberculoide com necrose e ulceração, com presença BAAR. Faz diferencial com doenças que podem apresentar ulcerações periorificiais, como doença de Crohn, amebíase cutânea, neoplasias⁶⁻¹¹.



Figura 3 - TBC Miliar
Fonte: Van Zyl L et al. 2015

Lúpus vulgar ou tuberculose luposa é a forma mais comum de TBC na Europa e na Índia. Trata-se de uma forma crônica e progressiva, que ocorre em pacientes com alto grau de imunidade contra o bacilo, sendo, portanto, paucibacilar. Os achados clínicos são variados. Mais comumente, ocorrem pápulas e placas bem delimitadas, eritêmato-acastanhadas, na face e região cervical que, raramente, ulceram. Em países tropicais, é comum o desenvolvimento de lesões nas pernas e glúteos. A placa cresce periféricamente, com bordas serpiginosas ou verrucosas, muitas vezes atingindo mais de 10 cm de diâmetro, com clareamento e atrofia central. No exame histológico, observa-se hiperplasia pseudoepiteliomatosa, vários granulomas tuberculoides, ausência de BAAR e infiltrado inflamatório inespecífico. Cultura é geralmente negativa e PPD positivo. Faz diagnóstico diferencial com outras doenças granulomatosas, como sarcoidose e hanseníase⁶⁻¹¹.



Figura 4 - Lupus vulgar
Fonte: <https://www.dermnetnz.org/>

Inoculação exógena do *M. tuberculosis* pode dar origem ao cancro tuberculoso e à tuberculose verrucosa cutis. A tuberculose cutânea por via exógena é muito rara, com aparecimento das lesões três a quatro semanas após inoculação primária na pele, podendo se apresentar nas formas de cancro tuberculoso, tuberculose verrucosa e raramente como lúpus vulgar⁶⁻¹¹.

Cancro tuberculoso ou complexo primário tuberculoso desenvolve-se por inoculação direta do *M. tuberculosis* na pele, após trauma local, muitas vezes não percebido pelo paciente. Há relatos de desenvolvimento de lesões a partir de procedimentos cirúrgicos realizados com materiais não esterilizados, inclusive após

tatuagens e piercings. Apresenta-se como úlcera rasa, indolor, de fundo granuloso, com microabscessos ou crosta espessa, bordos subminados, acompanhada de adenopatia regional dolorosa que pode fistulizar no local da primeira inoculação. O PPD torna-se positivo durante o curso da doença. A histopatologia mostra reação inflamatória neutrofílica aguda, com presença de BAAR e áreas de necrose, posteriormente a lesão pode se apresentar granulomatosa com células gigantes aumentadas e bacilos diminuídos⁶⁻¹¹.

Tuberculose verrucosa cútis é a forma mais comum de TB exógena e resulta de inoculação primária em indivíduos previamente sensibilizados, que mantêm imunidade moderada a alta contra o *M. tuberculosis*. Pode ser considerada doença ocupacional, devido à autoinoculação no exercício da profissão, por exemplo odontólogos (*M. tuberculosis*) e açougueiros (*M. bovis*). As lesões são, comumente, solitárias, indolores e predominam em sítios anatômicos propensos a traumas, como dedos das mãos e pés. Iniciam como pápulas eritematosas envoltas por um halo inflamatório purpúrico, que evoluem para uma placa verrucosa assintomática, de 1 a 5 cm de diâmetro. O crescimento da lesão ocorre por extensão periférica. O teste de PPD é positivo. Na histopatologia são observadas hiperplasia pseudoepiteliomatosa e hiperqueratose, granuloma tuberculóide com ou sem necrose, ausência de BAAR e cultura geralmente negativa. Faz diagnóstico diferencial com outras doenças que podem ter lesões verrucosas, como paracoccidioidomicose, leishmaniose, esporotricose, cromomicose, carcinoma espinocelular⁶⁻¹¹.



Figura 5 - Tuberculose verrucosa
Fonte: Arquivo pessoal Santos M

Tubercúlides são formas clínicas decorrentes de reações imunes de hipersensibilidade a antígenos do *Mycobacterium*, é mais comum em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer na vigência de uma TBC ou mesmo após vacinação com BCG, apresentando quadros cutâneos agudos ou crônicos, entrecortados por surtos agudos com tendência à involução espontânea de expressão hiperérgica à infecção pelo *M. tuberculosis*, à TB ativa ou à bacteremia episódica. Há um consenso atualmente de que apenas três formas clínicas são consideradas verdadeiras tubercúlides: a forma pápulonecrótica, o eritema indurado de Bazin e o líquen *scrofulosorum*⁶⁻¹¹.



Figura 6 - Tuberculide pápulonecrótica
Fonte: Santos JB et al. An Bras Dermatol. 2014.

1.1.2 Diagnóstico

Encontrar o bacilo em uma lesão de TBC é um desafio. Na média, todos os métodos diagnósticos apresentam menor sensibilidade e especificidade para as apresentações cutâneas em relação à forma pulmonar. Considerando que, além disso, quadros atípicos não são incomuns, assim como o exame histopatológico pode não ser elucidativo, deve-se lançar mão de todos os exames possíveis para que a soma de elementos positivos crie embasamento para o diagnóstico e, com isso, ocorra diminuição de tratamentos empíricos ou baseados somente na

positividade da prova tuberculínica. Portanto, frente à hipótese de TBC, tornam-se obrigatórios a realização dos exames de escarro e radiografia de tórax para investigação de formas mistas (pulmonar e extrapulmonar), sendo de suma importância coletar biópsia da lesão para exame histopatológico, pesquisa de BAAR, cultura e métodos moleculares de amplificação do DNA (ácido desoxirribonucleico) do *Mycobacterium tuberculosis* por reação em cadeia de polimerase (PCR). Quando presente, o exsudato de lesão também pode ser submetido as três metodologias laboratoriais. A prova tuberculínica é um importante marcador para somar aos demais exames e aspectos clínico-epidemiológicos no diagnóstico da TBC^{1,5,11}.

1.1.3 Tratamento

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, a associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o uso por tempo suficiente são os princípios básicos para se evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos, assegurando, assim, a cura do paciente. 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. O tratamento de todas as formas clínicas (exceto meningoencefálica e osteoarticular) geralmente tem duração de seis meses, assim como o tratamento dos pacientes coinfectados pelo HIV, independentemente da fase de evolução da infecção viral^{1,11}.

O **Esquema básico** é composto basicamente por Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E), esse esquema é indicado para todos os casos novos entre adultos e adolescentes (> 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica e osteoarticular), bem como para todos casos de recidiva e retorno após abandono, conforme detalhado no quadro 1. 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)^{1,11}.

Quadro 1 - Esquema Básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade): 2RHZE/4RH.

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Legenda: R – Rifampicina; H – Isoniazida; Z – Pirazinamida; E – Etambutol
1 – Apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível

Fonte: BRASIL, 2019.

1.2 Micobacterioses atípicas cutâneas

O termo micobactérias atípicas foi primeiramente empregado por Runyon, que classificou as micobactérias em quatro diferentes grupos. Os grupos I, II e III são de crescimento lento e o grupo IV, de crescimento rápido. Além da velocidade de crescimento, a produção ou não de pigmentos, em presença de luz ou no escuro, são critérios para essa classificação^{12,14}.

Atualmente, novas denominações são adotadas internacionalmente como, por exemplo, MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis*) ou micobactérias não tuberculosas ou não causadoras de tuberculose (MNT)^{5,14,19}.

Assim como o *M. tuberculosis*, são bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), fazem parte da família *Mycobacteriaceae* e estão posicionados taxonomicamente na subordem *Corynebacterineae*, que pertence à ordem *Actinomycetales*, da subclasse *Actinobacteridae*, da classe e do filo *Actinobacteria*, do domínio *Bactéria*. Segundo o List of prokaryotic names with standing in nomenclature LPSN, o gênero *Mycobacterium* conta com 223 espécies e 23 subespécies identificadas^{5,13,14}.

As MNT são organismos saprófitas não transmitidos de pessoa para pessoa, que podem causar doença pulmonar, linfadenopatias e lesões de pele e de tecidos moles. Ocorrem na presença ou ausência de imunossupressão, ainda que mais frequentes na primeira situação. A forma clínica depende do estado imune do hospedeiro, da micobactéria e de sua porta de entrada. No imunocompetente, a infecção geralmente é localizada, decorrente de procedimento invasivo ou trauma, com uma ou múltiplas portas de entrada, como em acupuntura, mesoterapia e tatuagens. No imunocomprometido, comumente ocorre disseminação do processo infeccioso^{5,14}.

As manifestações cutâneas causadas por MNT vêm aumentando nos últimos anos, podendo ser atribuído a diversos fatores como infecções decorrentes de procedimentos cirúrgicos, estéticos, aumento na prevalência de HIV, e o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais sensíveis^{7,14}.

Segundo a literatura, as micobactérias mais comuns em pacientes imunocompetentes são causadas pelo *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. fortuitum* e *M. chelonae/abscessus*. Nos imunodeprimidos, as infecções causadas pelo Complexo *M. avium intracellulare* (MAC) chegam a 95% das micobacterioses não tuberculosas em pacientes com aids e 30 a 50% dos pacientes com imunodepressão avançada, nesses casos o acometimento da pele é raro, sendo mais frequente a infecção pulmonar crônica^{7,14}.

Foram reportados à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), entre o período de primeiro de janeiro de 2003 a 28 de Fevereiro de 2009, 2.128 casos de infecções ocorridos em hospitais públicos e privados, clínicas de cirurgia plástica, oftalmológicas, clínicas de acupuntura, centro de estética e unidades de vacinação. Na região Norte, 332 casos notificados entre 1998 e 2009^{15,16}.

1.2.1 Manifestações Cutâneas das MNT

Micobacteriose por *M. marinum*, conhecida como “granuloma das piscinas”, as lesões surgem após traumatismo em bordas de piscinas ou em aquários. As lesões se apresentam como nódulos que evoluem para uma lesão verruciforme ou

nódulo-ulcerosa indolor. Pode ocorrer formação de linfangite nodular e adenopatia regional. Os achados histotológicos variam de infiltrados linfohistiocitários, como também, granulomas completos com necrose caseosa. A pesquisa de BAAR em esfregaços ou cortes histológicos pode ser negativa ou com presença de raros bacilos sendo, portanto, lesões paucibacilares^{7,14,18}.

Micobacteriose por *M. ulcerans*, conhecida como Úlcera de Buruli, apresenta maior frequência na África, inicia como um nódulo evoluindo no tecido subcutâneo para úlcera necrótica, passando a ter bordos descolados e violáceos, podendo ser extensas. Joelhos, cotovelos e tornozelos são as regiões mais comumente afetadas, geralmente decorrentes de traumas. Na histopatologia encontra-se processo inflamatório com necrose aguda envolvendo o tecido adiposo, apresentando infiltrações de células espumosas e presença de BAAR intracelulares^{7,14,18}.

Micobacteriose por *M. haemophilum*, as lesões são nodulares subcutâneas, dolorosas, progredindo com flutuação e fistulização. Os imunodeprimidos são mais suscetíveis segundo os casos descritos na literatura. Os achados histológicos demonstram focos de necrose aguda na derme profunda, com infiltrados de polimorfonucleares, linfócitos, histiócitos e algumas células de Langherans e presença BAAR extracelular^{7,14,18}.

A maioria dos casos é diagnosticada com base nas manifestações clínicas e nas alterações histopatológicas, embora raramente o agente etiológico seja identificado. Esta baixa sensibilidade diagnóstica faz com que sejam prescritas provas terapêuticas para muitos pacientes, e amplia a lacuna de conhecimento sobre a importância destes agentes para saúde pública¹⁴. No quadro 2 pode-se observar as principais espécies de micobactérias não causadoras tuberculosas e os sítios onde mais comumente são encontrados causando infecções.

Quadro 2 - Principais espécies de MNT e seus sítios de acometimento

MNT (crescimento lento)	Sítios mais comuns	Sítios menos comuns
Complexo <i>M. avium</i>	Pulmões, linfonodos, infecção disseminada	Pele
<i>M. genavense</i>	Gastrointestinal, infecção disseminada	Pulmões
<i>M. haemophilum</i>	Linfonodos (cervicais), pele, pulmões, ossos, articulações, infecção disseminada	Intraocular
<i>M. kansasii</i>	Pulmões, infecção disseminada	Pele, linfonodos
<i>M. leprae</i>	Pele, linfonodos	
<i>M. malmoense</i>	Pulmões	Linfonodos, pele, ossos, articulações, infecção disseminada
<i>M. marinum</i>	Pele	Linfonodos, espaço articular, infecção disseminada
<i>M. scrofulaceum</i>	Linfonodos (cervicais)	Pulmões, pele, infecção disseminada
<i>M. ulcerans</i>	Pele	Infecção disseminada
<i>M. xenopi</i>	Pulmões	Linfonodos, espaço articular, infecção disseminada
MNT (crescimento rápido)	Sítios de mais comuns	Sítios menos comuns
<i>M. chelonae</i>	Pulmões	Pele, cateter, infecção disseminada
<i>M. abscessus</i>	Pele, ossos, articulações, cateter, infecção disseminada	Pulmões
<i>M. fortuitum</i>	Pele, cateter	Pulmões, linfonodos, ossos, articulações, olhos
<i>M. massiliense</i>	Pele, articulações	Pulmões

Fonte: Wildner LM. et al, 2011

1.2.2 Diagnóstico

Várias metodologias são empregadas para detecção destes agentes, a baciloscopia é um procedimento rápido, fácil e de menor custo para detectar a presença ou não de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em esfregaços de amostras coradas pelo método de Ziehl Neelsen. A cultura possibilita o isolamento de colônias de MNT, apresentando uma maior positividade em relação ao exame direto, sendo os meios de cultura mais utilizados são o Lowenstein-Jensen e o Ogawa, e a partir do crescimento de colônias torna-se possível a identificação das espécies, realizada por métodos moleculares^{5,14,19}.

O diagnóstico baseia-se na histopatologia e essencialmente na cultura de macerado de fragmento de pele. A baciloscopia pelo método de Ziehl-Neelsen frequentemente se mostra negativa, sendo necessária a realização da cultura e a identificação da espécie por meio de métodos fenotípicos ou moleculares. Os métodos moleculares permitem a identificação da espécie por PRA e

sequenciamento de DNA^{5,14,15,19}.

1.2.3 Tratamento

O tratamento não está padronizado, podendo ser associados dois ou três antimicrobianos de acordo com o teste de sensibilidade. Tem-se encorajado o uso de esquemas com claritromicina de forma contínua por quatro a seis meses. A terapia combinada com outros antibióticos é preferível para evitar resistência medicamentosa. O quadro 3 mostra diferentes esquemas de antimicrobianos sugeridos de acordo com a localização, a extensão das lesões e a presença de comorbidades^{15,18}.

Quadro 3 - Tratamento das Micobacterioses - esquemas de antimicrobianos propostos de acordo com a topografia das lesões, a extensão do acometimento e a gravidade

Topografia, extensão, gravidade	Esquemas antimicrobianos propostos
Lesão única limitada à pele e ao subcutâneo*	- Claritromicina (500 mg VO de 12 em 12 horas por seis meses)
Lesões múltiplas limitadas à pele e ao subcutâneo*	- Incluir dois antimicrobianos: 1. Claritromicina (500 mg VO de 12 em 12 horas por no mínimo seis meses); 2. Amicacina (15 mg/Kg até 1 g/dose uma vez por dia, IM ou EV, por uma semana, com início no intraoperatório após coleta de material para exame microbiológico; depois disso, três vezes por semana por um a dois meses)**
Infecção incisional profunda acometendo fáscia e músculo; comprometimento intraperitoneal; evidência de disseminação; artrite ou osteonúcleite; quadro com maior gravidade	- Incluir três antimicrobianos: 1. Claritromicina (500 mg EV de 12 em 12 horas); 2. Amicacina (15 mg/Kg até 1 g/dose uma vez por dia, IM ou EV, por duas semanas, com início imediatamente após desbridamento cirúrgico; depois disso, três vezes por semana por um a dois meses)** 3. Imipenem (500 mg EV de seis em seis horas por três a oito semanas)
* Ausência de prótese ou outro corpo estranho.	
** O uso da amicacina pode ser estendido por até seis meses, de acordo com a evolução do quadro e a critério do médico.	
OBS.: A única espécie para a qual pode ser implementada a monoterapia com claritromicina, sem o desbridamento cirúrgico, é o <i>M. chelonae</i> .	
VO: via oral; EV: endovenoso(a); IM: intramuscular	

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2011.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a elevada ocorrência de tuberculose no Amazonas, que apresenta a maior taxa de incidência da doença no país, justifica-se a necessidade de ampliação diagnóstica para TB cutânea e micobacterioses atípicas em apoio às ações de controle no Estado. Sendo a FUAM um centro referência nacional em dermatologia com estrutura adequada e corpo clínico especializado, torna-se o elo para estes diagnósticos específicos, face às dificuldades na rede de saúde ao acesso a coleta de biopsia, exame histopatológico e outros exames específicos. Desse modo, torna-se importante o conhecimento dos aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes diagnosticados com tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas, o que será imprescindível para implantação de ambulatório específico e elaboração do fluxograma para o diagnóstico clínico e laboratorial.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes com laudo histopatológico sugestivo ou compatível com tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação Alfredo da Mata.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever os aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes incluídos, como gênero, faixa etária, tempo de evolução, características clínicas das lesões, conclusão diagnóstica;

- Descrever os achados dos exames de baciloscopia, histopatologia, cultura e métodos moleculares utilizados para o diagnóstico laboratorial, quando presentes;

- Elaborar fluxograma para o diagnóstico clínico e laboratorial dos casos suspeitos de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na FUAM.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo para identificar os achados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes laudo histopatológico sugestivo ou compatível de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação “Alfredo da Matta”.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado na Fundação Alfredo da Matta, instituição de referência no diagnóstico e tratamento de doenças dermatológicas, serviço reconhecido pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Nacional em Hanseníase, e internacionalmente como Centro colaborador para a Organização Panamericana de Saúde (OPAS).

4.3 População de Estudo

Pacientes com achados histológico sugestivo ou compatível com tuberculose cutânea e/ou micobacterioses atípicas, atendidos no ambulatório de dermatologia tropical da FUAM, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019.

4.4 Critério de Inclusão

Pacientes de ambos os sexos, quaisquer idade, com achados histológico sugestivo ou compatível com tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas, no período estudado.

4.5 Critério de Exclusão

Foram excluídos do estudo os participantes cujos prontuários não foram encontrados ou que não tinham nos mesmos os registros necessários para a caracterização dos aspectos estudados.

4.6 Definição de achados histológicos sugestivos e/ou compatíveis com tuberculose cutânea e/ou micobacterioses atípicas

Conforme os dados do setor de histopatologia da FUAM, são definidos como casos sugestivos de tuberculose cutânea aqueles com formação de granulomas dérmicos constituídos de histiócitos, células epitelioides, células gigantes do tipo Langerhans com ou sem necrose caseosa e linfócitos dispostos em torno do granuloma (em coroa). Eventualmente poderiam estar presentes neutrófilos e plasmócitos. Nas micobacterioses atípicas os granulomas podem apresentar-se malformados estruturalmente. Os BAAR poderiam ou não ser visualizados nas colorações de Fite Faraco e Wade. Os casos compatíveis têm a mesma característica dos sugestivos, mas normalmente são visualizados os BAAR.

4.7 Riscos e Benefícios

Por se tratar de estudo retrospectivo com coleta de dados de prontuários, contendo informações pessoais dos pacientes, considera-se como risco da pesquisa a possibilidade de exposição dos participantes por constrangimento se ocorrer perda de confidencialidade dos dados. Para isso, os pesquisadores, por meio do TCUD, assumem a responsabilidade de cuidar da integridade das informações, garantindo a confidencialidade dos elementos coletados e a privacidade dos indivíduos que terão seus dados acessados.

Quanto aos benefícios da pesquisa, observa-se que por se tratar de estudo de caracterização da população com clínica e laudo histológico sugestivo e/ou compatível de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas em atendimento na FUAM, pode gerar conhecimento a ser utilizado como base para outras pesquisas na área, bem como fornecer informações relevantes ao planejamento de ações voltadas para o diagnóstico etiológico e consequente tratamento adequado.

4.8 Aspectos éticos

O projeto foi encaminhado ao CEP/FUAM, por meio da Plataforma Brasil,

conforme preconizado pela Resolução CNS nº 466/2012, sendo aprovado no dia 28 de março de 2019, com parecer número 3.230.112 (Anexo A).

Por se tratar de pesquisa retrospectiva, com inviabilidade de contatar usuários cujos prontuários forem selecionados para a investigação, será solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, por meio da solicitação de dispensa deste (Apêndice B), com uso de Termo de Compromisso de Utilização de Dados – TCUD (Apêndice C).

4.9 Plano analítico e procedimentos

Inicialmente, foram consultados nos livros de registro do Laboratório de Histopatologia, os casos que dentre as hipóteses clínicas tinham tuberculose cutânea ou micobacteriose atípica do período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019, de onde foram listados 49 pacientes.

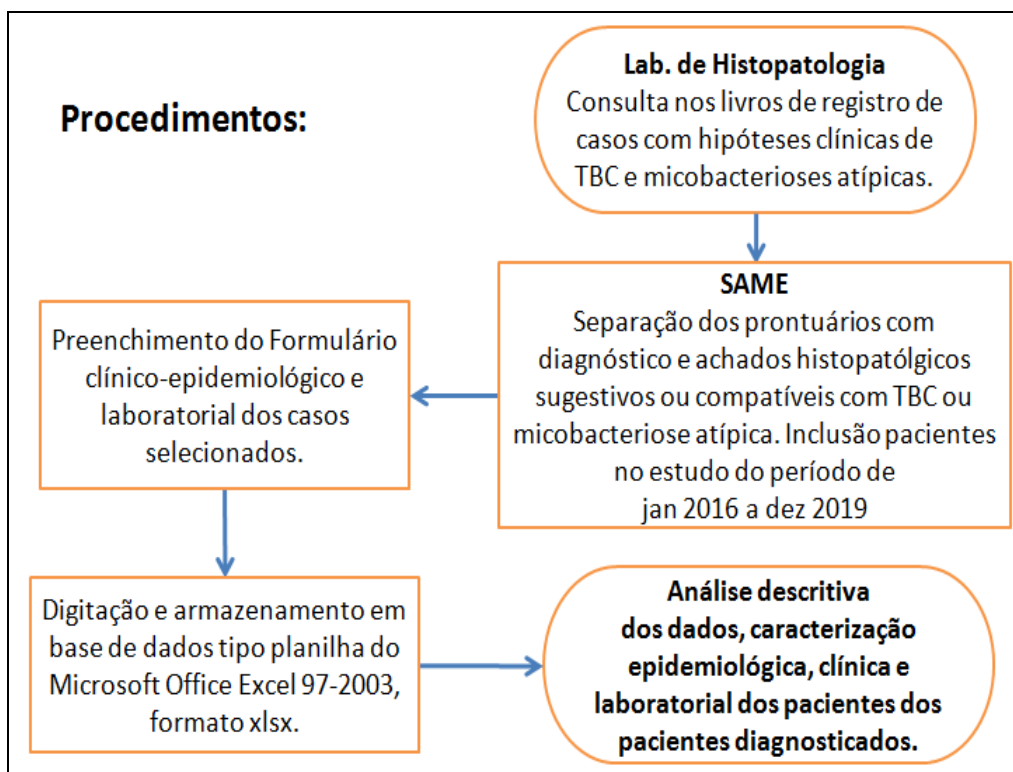
Depois de verificados os prontuários no Serviço de Arquivo Médico – SAME, foram incluídos no estudo 14 pacientes, aqueles cujos achados histopatológicos eram sugestivos ou compatíveis com as doenças estudadas, diagnosticados com base nos demais exames correlacionados com o quadro clínico-epidemiológico.

Os prontuários foram solicitados e separados para a busca dos dados clínicos, epidemiológicos e terapêuticos, foram utilizados como instrumento de coleta formulários de coleta de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (Apêndice A), elaborado pelos pesquisadores, com base nos objetivos propostos pelo estudo. Posteriormente os dados foram digitados e armazenados em base de dados tipo planilha do Microsoft Office Excel 97-2003, formato .xlsx.

A partir dos dados obtidos foram elaboradas tabelas para demonstrar a frequência anual de casos, dados clínico-epidemiológicos, aspectos clínicos das lesões, exames realizados e finalizando com a tabela de correlação entre exames/definição diagnóstica e encaminhamento terapêutico.

O quadro 4 apresenta o fluxograma dos procedimentos realizados durante a execução do plano analítico.

Quadro 4 - Fluxograma dos procedimentos



Fonte: O Autor, 2020.

5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019, foram emitidos 14 laudos de exame histológico com diagnóstico sugestivo e/ou compatível com tuberculose cutânea ou micobacteriose atípica. Na distribuição pelos anos pesquisados, três casos foram diagnosticados em 2016, dois em 2017, quatro em 2018 e cinco em 2019, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com o ano de emissão do laudo histopatológico sugestivo ou compatível com tuberculose cutânea ou micobacteriose atípica

Ano	N	%
2016	3	21,43
2017	2	14,29
2018	4	28,57
2019	5	35,71
Total	14	100,00

Fonte: FUAM

Dos 14 pacientes, oito (57,14%) eram do sexo feminino e seis (42,86%) do masculino, com média de idade de 37,92 anos, sendo que o mais velho tinha 75 anos e o mais novo 12 anos.

Em relação ao município de residência, 10 (71,44%) pacientes residiam em Manaus e os demais em municípios do interior do estado do Amazonas e do Pará. Quanto a profissão, as mais referidas foram estudantes (03), agricultores (02) e aposentados (02). Esses dados acima estão caracterizados na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição quantos aos dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	N	%
Gênero		
Feminino	08	57,14
Masculino	06	42,86
Faixa Etária (anos)		
12 – 19	03	21,4
20 – 39	04	28,6
40 – 59	05	35,7
Maior 60	02	14,3
Município de Residência		
Barcelos AM	1	7,14
Borba AM	1	7,14
Manaus AM	10	71,44
Novo Aripuanã AM	1	7,14
Oriximiná PA	1	7,14
Profissão		
Agricultor	2	14,30
Ajudante de Pedreiro	1	7,14
Aposentado	2	14,30
Auxiliar de cozinha	1	7,14
Do Lar	1	7,14
Doméstica	1	7,14
Estudante	3	21,42
Auxiliar de Enfermagem	1	7,14
Economista	1	7,14
Serviços gerais	1	7,14
Total	14	100,0%

Fonte: FUAM

Quanto ao tempo de evolução das lesões, até momento da consulta, sete (50,0%) entre 7 e 12 meses, cinco (35,7%) pacientes tinham até 6 meses e dois (14,3%) tinham evolução maior que 12 meses.

Em relação a localização das lesões, seis (42,85%) estavam na região cervical, três (21,43%) nos membros inferiores, duas (14,29%) na região glútea e nos membros superiores, respectivamente, e uma lesão (7,14%) localizava-se na região torácica.

Quanto ao tipo de lesão, seis (42,84%) pacientes tinham lesões ulceradas (Figura 3), três (21,42%) apresentavam lesões nodulares, duas (14,3%) lesões com

comprometimento de linfonodos com fístulas e duas (14,3%) lesões gomosas. Um (7,14%) paciente tinha lesão do tipo vegetante/verrucoso, conforme tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição quantos aos aspectos clínicos das lesões nos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	N	%
Tempo de Evolução		
Até 6 meses	05	35,70
Entre 7 e 12 meses	07	50,00
Maior que 12 meses	02	14,30
Localização das lesões		
Região Cervical	06	42,84
Membro Inferior	03	21,42
Membro Superior	02	14,30
Região Glútea	02	14,30
Região Torácica	01	7,14
Lesão Clínica		
Úlcera	06	42,84
Aumento dos linfonodos com fístula	02	14,30
Nódulo	03	21,42
Goma	02	14,30
Vegetante/verrucosa	01	7,14
Total	14	100,0%

Fonte: FUAM

Quanto aos exames laboratoriais, o laudo da radiografia (RX) de tórax foi normal em um paciente, três (21,42%) apresentaram alterações radiológicas sugestivas de tuberculose pulmonar e em dez prontuários esse dado não estava disponível.

O resultado da prova tuberculínica estava descrito em seis prontuários, sendo o PPD forte reator em quatro pacientes e não reator em dois.

Dos 14 pacientes analisados, um (7,14%) teve sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), seis (42,84%) com resultado negativo, e em sete prontuários esse dado não estava disponível.

Treze pacientes tiveram amostras submetidas a pesquisa de BAAR em macerado de biópsia, com três (21,42%) casos positivos.

A cultura pelo meio de Lowenstein-Jensen foi positiva em três (21,42%) casos e negativa em nove, e em dois prontuários não havia dados descritos.

Em cinco prontuários foi encontrado resultado de teste rápido molecular TRM (GeneXpert), sendo um (7,14%) paciente positivo em amostra de escarro induzido e quatro (28,57%) pacientes com resultados negativos em amostras de macerado de biópsia.

Outra metodologia de qPCR *in house* para identificação do complexo *M. tuberculosis* foi utilizada em 05 amostras de macerado de biópsia, obtendo-se um (7,14%) resultado positivo e quatro (28,57%).



Figura 7 - Lesão ulcerada com crosta na região torácica e supraclavicular esquerda.
Fonte: Arquivo pessoal Feitosa R.

Os resultados dos exames laboratoriais estão sumarizados na tabela 4.

Dos 14 pacientes estudados, nove tiveram como diagnóstico final tuberculose cutânea e três de tuberculose ganglionar e cutânea, sendo encaminhados para tratamento específico em centro de referência. Dois pacientes tiveram diagnóstico

de micobacteriose atípica, permanecendo em acompanhamento e tratamento na FUAM (Tabela 5).

Tabela 4 - Distribuição quanto aos dados laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	N	%
RX de Tórax		
Normal	01	7,14
Alterado	03	21,42
Dado não disponível	10	71,44
PPD		
Não reator	02	14,28
Reator	04	28,57
Dado não disponível	08	57,15
Sorologia HIV		
Positiva	01	7,14
Negativa	06	42,85
Dado não disponível	07	50,00
BAAR macerado biópsia		
Positivo	03	21,42
Negativo	10	71,44
Não disponível	01	7,14
Cultura meio Lowenstein-Jensen		
Positiva	03	21,42
Negativa	09	64,30
Dado não disponível	02	14,28
Teste Rápido Molecular TRM		
Positivo	01	7,14
Negativo	04	28,57
Dado não disponível	09	64,29
qPCR in house (biópsia)		
Positivo	01	7,14
Negativo	04	28,57
Dado não disponível	09	64,29
Total	14	100,0%

Tabela 5 - Distribuição de acordo com os exames realizados e diagnóstico final dos pacientes incluídos no estudo (continua)

Paciente	Diagnóstico	Crítérios Diagnósticos	Conduta
1	Tuberculose Ganglionar e Cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia positivo ▪ Cultura macerado biópsia positiva ▪ TR HIV: negativo	Encaminhado para tratamento centro referência
2	Tuberculose Cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia positiva ▪ TR HIV: positivo	Encaminhado para tratamento centro referência
3	Tuberculose Cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico compatível ▪ BAAR secreção da lesão negativo ▪ RX Tórax normal ▪ PPD 0mm ▪ Resultado de HIV não disponível	Encaminhado para tratamento
4	Tuberculose Ganglionar e Cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia positiva ▪ Resultado de HIV não disponível	Encaminhado para tratamento centro referência
5	Tuberculose cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ TRM escarro induzido positivo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ qPCR macerado biópsia positivo ▪ RX Tórax alterado ▪ PPD 23mm ▪ TR HIV: negativo	Encaminhado para tratamento centro referência
6	Tuberculose cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ qPCR macerado biópsia negativo ▪ PPD 17mm ▪ TR HIV: negativo	Encaminhado para tratamento centro referência
7	Tuberculose cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ TRM macerado biópsia negativo ▪ PPD 0mm ▪ TR HIV: negativo	Encaminhado para tratamento centro referência
8	Tuberculose cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ TRM macerado biópsia negativo ▪ Resultado de HIV não disponível	Encaminhado para tratamento centro referência
9	Micobacteriose atípica	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico compatível ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ Resultado de HIV não disponível	Sem registro no prontuário

Tabela 5 - Distribuição de acordo com os exames realizados e diagnóstico final dos pacientes incluídos no estudo (conclusão)

10	Tuberculose cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ qPCR macerado biópsia negativa ▪ TRM macerado biópsia negativo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ RX Tórax alterado ▪ PPD 26mm ▪ TR HIV: negativo	Encaminhado para tratamento centro referência
11	Tuberculose Cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ Resultado de HIV não disponível	Encaminhado para tratamento centro referência
12	Tuberculose Cutânea e Ganglionar	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ BAAR macerado biópsia positivo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ qPCR macerado biópsia negativo ▪ Resultado de HIV não disponível	Encaminhado para tratamento centro referência
13	Tuberculose Cutânea	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ qPCR macerado biópsia negativo ▪ BAAR macerado biópsia negativo ▪ Cultura macerado biópsia negativa ▪ RX Tórax alterado ▪ PPD forte reator ▪ TR HIV: negativo	Encaminhado para tratamento centro referência
14	Micobacteriose atípica	▪ Quadro Clínico sugestivo ▪ Exame Histológico sugestivo ▪ TRM macerado biópsia negativo ▪ BAAR macerado biópsia positivo ▪ Cultura macerado biópsia negativo ▪ Resultado de HIV não disponível	Tratamento na FUAM com claritromicina e amicacina Encaminhamento ao centro de referência

6 DISCUSSÃO

Dos 49 pacientes com suspeita clínica de tuberculose cutânea ou micobacteriose atípica, 14 foram diagnosticados, sendo que 12 (85,71%) confirmaram diagnóstico de tuberculose cutânea e dois (14,29%) de micobacteriose atípica, todos apresentavam achados histológicos sugestivos ou compatíveis de tuberculose cutânea ou micobacteriose atípica. Foram realizados diversos exames para a conclusão diagnóstica, o que demandou tempo e articulação informal entre instituições públicas, que em alguns casos chegou a retardar o início do tratamento.

6.1 Tuberculose cutânea

A tuberculose cutânea é uma forma extrapulmonar pouco notificada e continua sendo uma das menos estudadas. Estima-se que 14% dos pacientes com TB apresentem a forma extrapulmonar e, dentre estes, 1-2% tem manifestação cutânea ²⁰.

Dos 12 pacientes com tuberculose cutânea/ganglionar, seis (50%) eram do sexo masculino, dados epidemiológicos mundiais demonstram o predomínio da tuberculose em homens. A localização das lesões foi mais frequente na região cervical, com seis (50%) casos.

Quanto a forma clínica da TB cutânea, de acordo com os dados anotados nos prontuários, foi possível concluir que três pacientes tinham tuberculose do tipo escrofuloderma e um do tipo verrucosa. Nos demais casos, não tinham informações suficientes no prontuário para a classificação. No Brasil as formas mais comuns de tuberculose cutânea são o escrofuloderma e a tuberculose verrucosa, enquanto em países desenvolvidos predominam as lesões do tipo lúpus vulgar ²¹.

Cinco (41,67%) tiveram confirmação da presença do agente etiológico em exames laboratoriais (BAAR, cultura e testes moleculares) e sete (58,33%) receberam o diagnóstico de tuberculose ativa, levando em consideração os critérios clínico-epidemiológicos e os achados histológicos em associação com exames de imagem e prova tuberculínica, sem demonstração do agente, corroborando com as

dificuldades do diagnóstico laboratorial. O TRM disponível na rede do SUS detecta o Complexo MTB sem a diferenciação das sete espécies, precisando de cultura e PCR específicos para identificação das mesmas. O *M. bovis* cresce em Ogawa piruvato e para identificação por PCR, utilizam-se primers específicos⁵.

A partir do exame dermatológico das lesões cutâneas e realização de exames laboratoriais, foram diagnosticados três casos de tuberculose pulmonar e dois casos de tuberculose óssea, reforçando o papel do dermatologista na busca de focos ativos de tuberculose em outros sítios, a partir de lesões cutâneas suspeitas. Dos três pacientes com alterações sugestivas de TB no RX de tórax, dois tinham também sintomas constitucionais, como perda ponderal e febre. Dos dois casos de tuberculose óssea, um tinha alterações radiográficas na coluna lombar, e o outro paciente, alterações nos ossos na mão esquerda e lesão, comprometimento este provavelmente por contiguidade nesse segmento anatômico.

Em sete prontuários tinha disponível o resultado do teste para pesquisa de anticorpos anti-HIV, sendo positivo em um caso. Esse paciente, além da lesão cutânea e diagnóstico de TB óssea, apresentava sintomas constitucionais e posteriormente foi diagnosticado com TB pulmonar em outra instituição de saúde. Sabe-se que a infecção pelo HIV não tratada aumenta o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em 20 vezes, tanto por reativação de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb) como por reinfeção, sendo importante a solicitação desse exame para todos os pacientes com suspeita clínica de tuberculose^{1,3,22}. Em 2019, dos 3.128 casos novo de tuberculose, 2.391 fizeram pesquisa de Ac anti HIV, com 387 (12.4%) positivos³.

6.2 Micobacteriose atípica cutânea

No período estudado, foram diagnosticados dois (14,28%) casos de micobacteriose atípica cutânea na FUAM, ambos em pacientes do sexo feminino, concordando com dados epidemiológicos, que mostram maior prevalência em mulheres¹⁷. Uma paciente era agricultora e apresentava lesões no tornozelo esquerdo, provavelmente por inoculação traumática, tendo seu diagnóstico baseado nos aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos. A outra paciente

desenvolveu lesões gomosas após procedimento estético de carboxiterapia no abdome e membros inferiores, com pesquisa de BAAR positiva, além de achados clínicos e histológicos.

As micobactérias não tuberculosas geralmente são organismos de vida livre e de distribuição universal no meio ambiente, já tendo sido identificadas 223 espécies e 23 subespécies^{13,14}. Podem causar lesões de pele e de tecidos moles, em imunossuprimidos, lesões disseminadas, com comprometimento de linfonodos e pulmonar. Imunocompetentes também são acometidos, sobretudo quando submetidos a procedimentos invasivos ou traumatismos na pele. Nesses casos, a infecção geralmente se restringe à pele e aos tecidos subjacentes. A alta prevalência de HIV/aids e o elevado número de cirurgias e procedimentos estéticos com equipamentos incorretamente esterilizados explicam o crescente número de casos de micobacterioses, com diversos relatos após procedimentos estéticos como mesoterapia, escleroterapia de varizes, carboxiterapia. As micobactérias de crescimento rápido são as mais relacionadas a esses casos, em especial, *M. fortuitum*^{23,24}.

Nos dois casos examinados, não foi possível identificação dos agentes pois não houve crescimento em meio de cultura, demonstrando a dificuldade do diagnóstico desses pacientes.

7 CONCLUSÕES

Apesar do pouco número de casos registrados de tuberculose cutânea e de micobacterioses atípicas, ainda são casos de difícil diagnóstico, verifica-se baixa confirmação bacteriológica nos casos do estudo e que nenhum exame é infalível.

Estas dermatoses continuam sendo um desafio para os clínicos, que necessitam dispor do suporte de todos os exames atualmente disponíveis na rede pública, para que com esses, aliados aos aspectos clínico-epidemiológicos, chegue-se a uma definição diagnóstica segura para a instituição da terapêutica correta.

8 PRODUTO

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose, visando a redução do coeficiente de incidência da doença e como problema de saúde pública no Brasil, instituiu o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose que foi baseado nos três pilares da “Estratégia global e metas para prevenção, atenção e controle da tuberculose pós-2015” proposto na Assembleia Mundial da Saúde (OMS 2014). Em 2019 foi relançado o Manual de Recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose com o objetivo de atualizar e estabelecer as diretrizes nacionais para o controle da doença, que incluem procedimentos clínicos padronizados, procedimentos laboratoriais, sistema de vigilância, ações de biossegurança e organização de serviços¹. O manual segue as orientações dos três pilares a seguir:

Pilar 1. Prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente

- Diagnosticar precocemente todas as formas de tuberculose, com oferta universal de cultura e teste de sensibilidade, incluindo o uso de testes rápidos;
- Tratar de forma adequada e oportuna todos os casos diagnosticados de tuberculose visando à integralidade do cuidado;
- Intensificar as atividades colaborativas TB-HIV;
- Intensificar as ações de prevenção.

Pilar 2. Políticas arrojadas e sistemas de apoio

- Fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados (humanos, infraestrutura e financeiros);
- Fortalecer a participação da sociedade civil nas estratégias de enfrentamento da doença;
- Melhorar a qualidade dos sistemas informatizados de registro de casos para tomada de decisão mais oportuna.

Pilar 3. Intensificação da Pesquisa e Inovação

- Estabelecer parcerias para fomentar a realização de pesquisas no país em temas de interesse para saúde pública;
- Promover a incorporação de iniciativas inovadoras para aprimorar o controle da tuberculose.

Sendo a FUAM Alfredo do Matta um centro de referência em dermatologia no estado, e considerando a elevada taxa de incidência de tuberculose no Amazonas, alcançando 76,1 casos por 100.000 habitantes no ano de 2019, a maior taxa de incidência da doença no país, justifica-se a necessidade de ampliação do diagnóstico de TB cutânea e micobacterioses atípicas como apoio às ações de controle no Estado, face às dificuldades existentes na realização de coleta de biopsia, exame histopatológico e o acesso a outros exames específicos.

Tornou-se fundamental a elaboração de fluxogramas interno e interinstitucional para o acompanhamento dos casos com suspeita clínica destas dermatoses (Apêndices D e E). Após a implantação dos fluxogramas no serviço, a Fundação Alfredo da Matta passará a ser um centro de referência no diagnóstico de tuberculose cutânea e micobacteriose atípica cutânea no estado do Amazonas.

Conforme a proposta dos fluxogramas, os pacientes atendidos na FUAM, além do acompanhamento clínico, coleta de biópsia, exame histopatológico, e qPCR para o CMTB realizado pelo Laboratório de Biologia Molecular da FUAM, também passarão a ter acesso direto as exames laboratoriais e testes moleculares oferecidos pelo Laboratório de Micobacteriologia-INPA e o Laboratório de Referência Regional de Tuberculose-LACEN AM.

8.1 Exames laboratoriais disponibilizados

8.1.1 Pesquisa de BAAR

A biópsia é macerada e deste realizado um esfregaço em lamina de vidro e corado pela coloração de Ziehl-Neelsen ou Kinyoun para a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Realizada no INPA e LACEM ⁵.

8.1.2 Cultura para micobactérias

As amostras de biópsias são maceradas, descontaminadas e inoculadas em tubos com **meio de cultivo Löwenstein-Jensen (LJ)**. No caso de meios de cultura com adição de piruvato para pesquisa de *M. bovis*, o tempo de incubação é de até dezesseis semanas⁵. Quando há crescimento de colônias estas podem se identificadas:

Complexo *M. tuberculosis*. No INPA a identificação é realizada através das características e testes fenotípicos, e por PCR utilizando primers para sequência da região **IS6110**²⁵. No LACEN AM a identificação é realizada por características e testes fenotípicos e kit de teste imunocromatográfico qualitativo que utilizam anticorpos monoclonais **anti-MPT64** para o complexo *M. tuberculosis*.

Micobactérias não tuberculosas (MNT). No INPA são identificadas pela técnica molecular de **PCR PRA** (PCR Restriction Enzyme Analysis), utilizando primers para sequência **hsp65** e enzimas de restrição *BstEII* e *HaeIII*²⁶. No LACEM AM por metodologias de **ensaio de sonda em linha** (LPA line probe assay), para detecção específica do gênero *Mycobacterium* e de 19 espécies distintas de micobactérias. O kit Speed Oligo contém oligonucleotídeos específicos para a amplificação do espaço intergênico (**ITS**) contido entre os genes ribossomais **16S-23S**²⁷.

8.1.3 Detecção de DNA do CMTB diretamente da amostra de biópsia

Na FUAM, o Laboratório de Biologia Molecular realiza a extração de DNA diretamente dos fragmentos e macerados de biópsia e aplica a metodologia de PCR em tempo real in house (qPCR) utilizando sondas de sequência da região **IS6110**²⁸.

No LACEN AM utilizam o macerado de biópsia processado e filtrado para inserção em cartuchos do equipamento automatizado de PCR em tempo real GeneXpert System (Cepheid). Detecta da presença de DNA do complexo *M. tuberculosis* e a resistência a Rifampicina na presença de mutações do gene *rpoB*²⁹.

8.1.4 Teste de sensibilidade

Realizado no Laboratório de Referência Regional de Tuberculose LACEN / FVS AM, o Teste de Sensibilidade (TS) é o exame laboratorial realizado para detectar a resistência/sensibilidade dos isolados de *M. tuberculosis* às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose.

Método das proporções em meio LJ. As drogas utilizadas no TS são as do esquema de tratamento de primeira linha Isoniazida, Rifampicina, Etambutol e Estreptomicina⁵.

Sistema automatizado para teste de sensibilidade. Metodologia baseada no consumo de oxigênio pelo *M. tuberculosis* que ocasiona a emissão da fluorescência e sua detecção pelo equipamento. O equipamento BD BACTEC™ MGIT™ utiliza antibióticos de primeira e segunda linha para o tratamento de TB.

Ensaio de sonda em linha (LPA line probe assay). O kit GenoType MTBDR_{plus} Versão 2, pesquisa mutações específicas na região determinante de resistência à Rifampicina (RDRR) do gene *rpoB* para detectar a resistência à Rifampicina, bem como mutações na região promotora do *inhA* e na região do *katG*, para identificar a resistência à Isoniazida^{30,31,32}.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em 21 de julho de 2020.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, 2019. Disponível em www.who.int/tb, Acesso em 16 de julho de 2020.
3. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose Brasília, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2020. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/pdf>. Acesso em 13 de julho de 2020.
4. Brasil, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Fundação Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas, Programa Estadual de Controle da Tuberculose no Amazonas, Acesso em 21 de julho de 2020.
5. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 284p.
6. Van Zyl L, du Plessis J, Viljoen J. Cutaneous tuberculosis overview an current treatment regimens. Tuberculosis, Elsevier Rev 2015; 95(6):629-638. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979214205440>
7. Azulay RD, Azulay DR. Tuberculose cutânea (Cutaneous tuberculosis). In: Azulay DR. Dermatologia 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017:366-73.
8. Ramos-e-Silva M, Castro MCR. Tuberculose cutânea (Cutaneous tuberculosis). In: Fundamentos de Dermatologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010:933-42
9. Santos JB, Figueiredo AN, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VLS. Tuberculose cutânea: aspectos epidemiológicos, etiopatogênicos e clínicos - Parte I. An Bras Dermatol. 2014; 89(2): 220-30.
10. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. An Bras Dermatol 2014; 89:925-38.
11. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - part II. An Bras Dermatol. 2014 Jul-Aug;89(4):545-55.

12. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1959; 43(1): 273-90. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712516341931>
13. Euzéby JP. List of prokaryotic names with standing in nomenclature LPSN Disponível em: <https://lpsn.dsmz.de/search?word=mycobacterium>. Acesso em 16 de julho de 2020
14. Wildner LM, Nogueira CL, Souza BS, Senna SG, RM Silva, Bazzo ML. Micobactérias: Epidemiologia e Diagnóstico. *Rev Bras Patol* 2011; 40 (3): 207-229.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica conjunta nº 01/2009 - SVS/MS e ANVISA: infecções por micobactérias de crescimento rápido: fluxo de notificações, diagnósticos clínico, microbiológico e tratamento. [Internet]. 2009 [acesso em 13 set. 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/nota_tecnica_conjunta.pdf
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório descrito de investigação de casos de infecções por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido (MCR) no Brasil no período de 1998 a 2009 [Internet]. 2011 Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/relatorio_descrito_mcr_16_02_11.pdf. Acesso em 14 set. 2018.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 19 GVIMS/GGTES/Anvisa: notificações de casos de micobactéria de crescimento rápido (MCR) - 2014 a 2018 [Internet]; 2019 [citado 2020 Jun 20]. Disponível em: <https://bit.ly/2GJkxFh>.
18. Antunes A, Viveiros F, Carvalho A Duarte R. Micobacterioses não-tuberculosas: das manifestações clínicas ao tratamento. *Arq de Med* 2012; 26: 25-3
19. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:727-52.
20. Maan D, Gualardo MCG et al. Cutaneous tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of 75 cases. *Int J Dermatol* 2019; 58(12):1451-1459.
21. Mello RB, Siviero do Vale EV, Ribeiro Baeta IG. Escrofuloderma: desafio diagnóstico. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):102-4.
22. Mann D , Sant'Anna FV, Stanis Schmaltz CA, Freitas DFS, Rolla VC, Cavalcante SC, Gutierrez-Galhardo MC . Cutaneous tuberculosis and HIV infection at a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*

- 2018; 113(9): e180184.
23. Murback ND, Higa Júnior MG, Pompílio MA, Cury ES, Hans Filho G, Takita LC. Disseminated cutaneous atypical mycobacteriosis by *M. chelonae* after sclerotherapy of varicose veins in an immunocompetent patient: a case report. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(3 Suppl 1):138-42.
 24. Oliveira e Sousa ACG, Pereira CP, Guimarães NS, Rego VR, Paixão AP, Barbosa Jr AA. Micobacteriose cutânea atípica pós-mesoterapia. *An bras Dermatol* 2001; 76(6):711-715.
 25. Ogusku MM, Sadahiro A, Hirata MH, Hirata RD, Zaitz C, Salem JI. PCR in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2003 [citado 2020 Jun 20];34(2):165-70. Disponível em: <https://www.scielo.br/bjm/v34n2/arq15.pdf>.
 26. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Bottger EC, Bodmer T. Rapid Identification of Mycobacteria to the Species Level by Polymerase Chain Reaction and Restriction Enzyme Analysis. *J Clin Microbiol*. 1993;31(2):175–8.
 27. Hofmann-Thiel S, Turaev L, Alnour T, Drath L, Müllerova M, Hoffmann H. Multi-centre evaluation of the speed-oligo Mycobacteria assay for differentiation of *Mycobacterium* spp. in clinical isolates. *BMC Inf Dis* [Internet]. 2011 [citado 2020 Jun 20];11:353. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292494/>
 28. Broccolo F, Scarpellini P, Giuseppe L, Zingale A, Brambilla AM, Cichero P, et al. Rapid diagnosis of mycobacterial infections and quantitation of *Mycobacterium tuberculosis* load by two real-time calibrated PCR assays. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2003 [citado 2020 Jun 20];41(10):4565-4572.
 29. Hillemann D. et al. Rapid Molecular Detection of Extrapulmonary Tuberculosis by the Automated GeneXpert MTB/RIF System. *J. Clin. Microbiol.*, Washington, v. 49, n. 4, p. 1202-1205, apr. 2011.
 30. Global Laboratory Initiative GLI, Ensaios de sondas em linha para a detecção de tuberculose resistente a medicamentos: Guia de interpretação e elaboração de laudos para pessoal de laboratório e clínicos. 2019. Disponível em: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_PO_web_ready.pdf
 31. Nathavitharana RR, et al. Multicenter Noninferiority Evaluation of Hain GenoType MTBDR_{plus} Version 2 and Nipro NTM+MDRTB Line Probe Assays for Detection of Rifampin and Isoniazid Resistance. *J Clin Microbiol* 54:1624–1630. 2016.

32. Organização Mundial de Saúde. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. OMS, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/molecular-test-resistance/en/>.

Apêndice A - Formulário de coleta dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais

Ano de diagnóstico: _____

Nº registro: _____

Dados Sócio-demográficos:

1. Idade: _____ anos 2. Nascimento: ____/____/____
3. Sexo: Masculino (☐) Feminino (☐)
4. Naturalidade: _____
5. Bairro/município de residência: _____
6. Estado Civil: Solteiro (☐) Casado (☐) Divorciado (☐) Viúvo (☐) Estável (☐)
7. Profissão/Ocupação: _____

8. Dados Clínicos

Tempo de evolução

Localização das Lesões

Descrição das lesões

Hipótese diagnóstico

12. Dados Laboratoriais

BAAR (☐) Sim (☐) Não

Se sim, (☐) positivo (☐) negativo

RX de Tórax – (☐) Sim (☐) Não

Se sim, descrição _____

PCR (☐) Sim (☐) Não

Se sim, resultado

Cultura (☐) Sim (☐) Não

Se sim, resultado

PPD (☐) Sim (☐) Não

SE sim, resultado

(☐) não reator (☐) reator

13. Tratamento

Apêndice B – Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Nós pesquisadores abaixo assinados solicitamos a dispensa da Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado “Caracterização clínico-laboratorial dos casos clínicos com laudo histopatológico sugestivo de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação Alfredo da Matta”, pois trata-se de um estudo retrospectivo onde serão coletados apenas dados armazenados no laboratório de dermatopatologia da FUAM e nos prontuários dos pacientes atendidos na FUAM no período de janeiro de 2016 a outubro de 2018. Contudo, assumimos a responsabilidade pela confidencialidade das informações em conformidade com o que prevê os termos da Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Manaus, ____ de _____ de 2018.

Jorge Ewerton dos Santos Sales
Pesquisador Principal

Monica Nunes de Souza Santos
Orientadora

Apêndice C – Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Nós, pesquisadores abaixo assinados, comprometemo-nos a coletar os dados contidos no **prontuário médico dos pacientes**, para obtenção dos objetivos previstos no Projeto de Pesquisa intitulado: “Caracterização clínico-laboratorial dos casos clínicos com laudo histopatológico sugestivo de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação Alfredo da Matta”, somente após receber a aprovação do sistema CEP/CONEP.

Comprometemo-nos ainda a manter a confidencialidade dos dados coletados nos **prontuários**, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

Esclarecemos que os dados a serem coletados se referem a **variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com suspeita clínica de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas** no período do estudo.

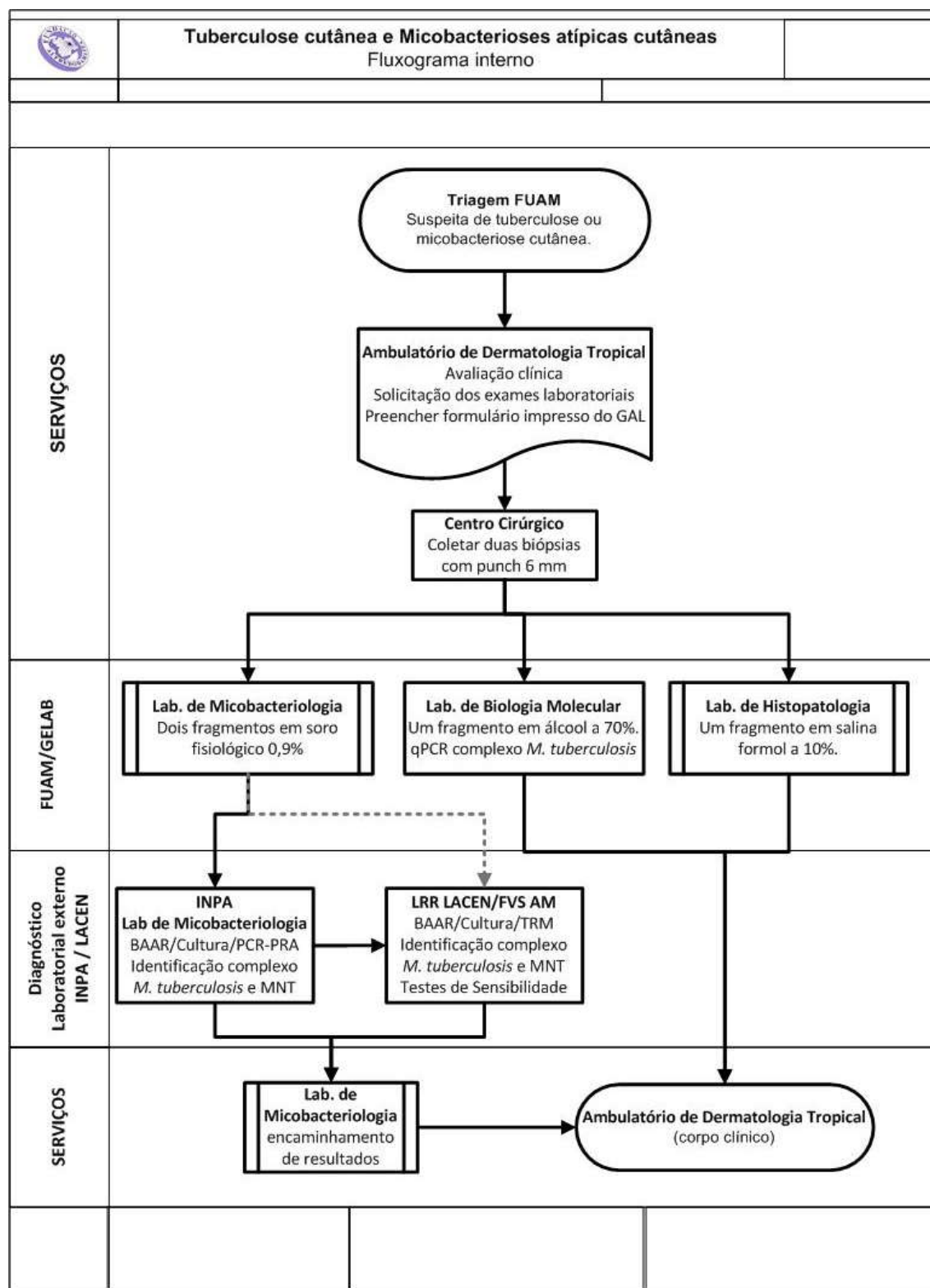
Declaramos entender que é nossa responsabilidade cuidar da integridade das informações e garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Também é nossa responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa. Por fim, comprometemo-nos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa acima referida.

Manaus, _____ de _____ de 2018.

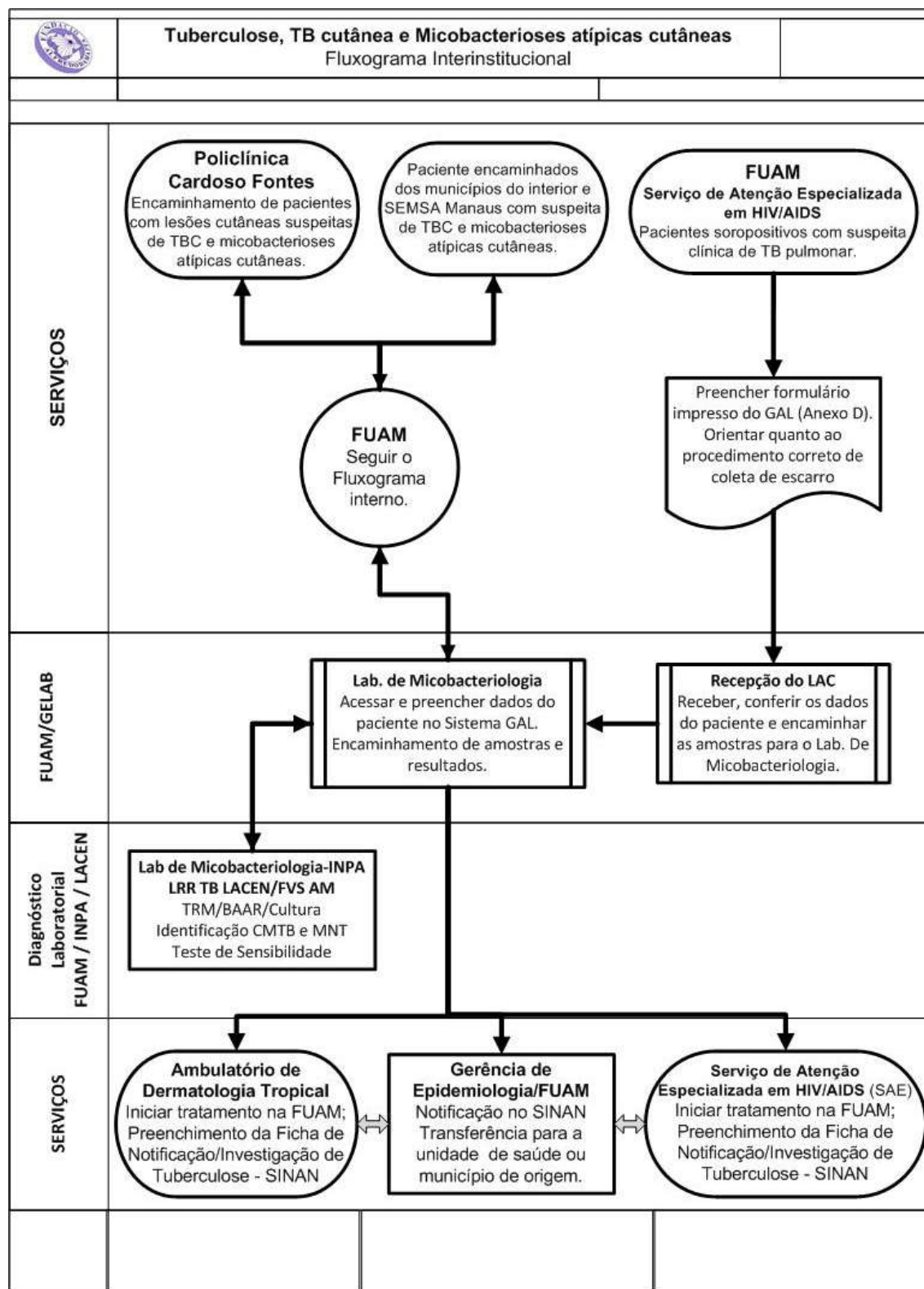
Jorge Ewerton dos Santos Sales
Pesquisador Principal

Monica Nunes de Souza Santos
Orientadora

Apêndice D – Fluxograma interno



Apêndice E – Fluxograma interinstitucional



Apêndice F - Recursos humanos e Financeiros

A equipe de pesquisa conta com Médicos Dermatologistas, Patologista, Farmacêuticos Bioquímicos da FUAM.

Equipe	Formação/Instituição
Monica Nunes de Souza Santos	Médica Dermatologista – orientadora Universidade do Estado do Amazonas Fundação Alfredo da Matta
Jorge Ewerton dos Santos Sales	Farmacêutico-bioquímico – Mestrando Fundação Alfredo da Matta
Silvana Albuquerque Damasceno	Médica Patologista – colaboradora Fundação Alfredo da Matta
Antonio Pedro Mendes Schettini	Médico Dermatologista – colaborador Fundação Alfredo da Matta
Silmara Navarro Pennini	Médica Dermatologista – colaboradora Fundação Alfredo da Matta
Gustavo Kiyoshi Massunari	Farmacêutico Bioquímico – colaborador Laboratório Central de Saúde Pública do Amazonas LACEN AM
Maurício Morish Ogusku	Farmacêutico Bioquímico – colaborador Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia INPA

Recursos financeiros

O presente estudo é retrospectivo, portanto não envolve aporte financeiro, limitando-se a gastos mínimos do pesquisador.

Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da FUAM

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTÁ - FUAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização clínico-laboratorial dos casos sugestivos de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação Alfredo da Matta

Pesquisador: JORGE EWERTON DOS SANTOS SALES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09253019.5.0000.0002

Instituição Proponente: Fundação Alfredo da Matta

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.230.112

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo para caracterizar os achados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes com laudo histopatológico sugestivo de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos no ambulatório de dermatologia tropical da Fundação “Alfredo da Matta”, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018. Sendo estimado um número amostral de aproximadamente trinta pacientes.

A pesquisa destina-se ao cumprimento dos requisitos para a obtenção do título de Mestre do Pesquisador Principal;

Objetivo da Pesquisa:

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos pacientes com laudo histopatológico sugestivo de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas atendidos na Fundação Alfredo da Matta.

2.2 Objetivos Específicos

a) Descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos pacientes com laudo histopatológico sugestivo de tuberculose cutânea e micobacterioses atípicas;

Endereço: Rua Codajás, 24

Bairro: Cachoeirinha

CEP: 69.065-130

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3632-5872

Fax: (92)3632-5802

E-mail: cep@fuam.am.gov.br

Anexo B – Requisição do GAL

 República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL Requisição de Exame - Tuberculose	
REQUISIÇÃO	1 N°Requisição:	2 Unidade Saúde (ou outra fonte):*	3 CNES:*
	4 Município Atendimento:	5 Código IBGE:*	6 UF:
	7 Cartão Nacional de Saúde (CNS) do Profissional de Saúde:*	8 Nome do Profissional de Saúde:*	9 Número Conselho/Matrícula:*
	10 Rubrica:		
PACIENTE	11 Data de Solicitação:*	12 Finalidade:*	13 Descrição da Finalidade:
	1 - Campanha 2 - Inquérito 3 - Investigação 4 - Programa 5 - Protocolo 6 - Projeto 9 - Ignorado		
	14 Tipo Paciente:	15 CPF do paciente:*	
	1 - Brasileiro 2 - Estrangeiro 3 - Indígena 4 - Vulnerável		
	16 Cartão Nacional de Saúde (CNS) do Paciente:*	17 Nome do Paciente:*	
	18 Data de Nascimento:*	19 Idade:*	20 Sexo:*
	Quantidade: 1 - Hora(s) 2 - Dia(s) 3 - Mês(s) 4 - Ano(s)	M - Masculino I - Ignorado F - Feminino	21 Nacionalidade:*
	22 Raça/Cor:*	23 Etnia:*	24 Nome da Mãe:*
	1 - Branca 2 - Preta 3 - Parda 4 - Amarela 5 - Indígena 99 - Sem Informação		
	25 Documento 1:	26 Documento 2:	
1 - RG 2 - CNH 3 - CNS 4 - CNASC 5 - PRONT 6 - INFOPEN	Número: 1 - RG 2 - CNH 3 - CNS 4 - CNASC 5 - PRONT 6 - INFOPEN		
27 Logradouro: (Rua, Avenida,...)	28 Número:		
1 - RG 2 - CNH 3 - CNS 4 - CNASC 5 - PRONT 6 - INFOPEN			
29 Complemento do Logradouro:	30 Ponto de Referência:	31 Bairro:	
32 Município Residência:*	33 Código IBGE:*	34 UF:*	
35 CEP:	36 DDD / Telefone:	37 Zona: 3 - Rural 1 - Urbana 4 - Silvestre 2 - Periurbana 9 - Ignorada	
38 País (Se reside fora do Brasil):*			
INFORMAÇÕES CLÍNICAS	39 Agravos/Doença Suspeito:*	40 Data dos Primeiros Sintomas:	41 Idade Gestacional:
	TUBERCULOSE		1 - 1º Trim. 2 - 2º Trim. 3 - 3º Trim. 4 - Ignorada 5 - Não 6 - Não se Aplica 9 - Ignorado
	42 Finalidade do Exame:*	43 Tratamento:*	44 Período do Tratamento:*
	1 - Diagnóstico 2 - Controle 9 - Ignorado	1 - Nunca Tratou Tuberculose 2 - Realizou Tratamento de Tuberculose	Quantidade: 1 - Dia 2 - Semana 3 - Mês 4 - Ano 9 - Ignorado
	45 População de Risco:*	46 Contato TBDR (TB Droga Resistente):*	
	1 - População Prisional 2 - População em Situação de Rua	3 - Internado/Institucionalizado 4 - Profissional de Saúde/Sistema Penitenciário 5 - HIV ou Outra Imunodepressão	6 - Indígena 9 - Diabético 7 - Imigrante 10 - Tabagista 8 - Usuário de Drogas 11 - Ignorado
	47 Notificado ao SINAN:*	48 CID10:*	49 N°Notificação do SINAN:*
	1 - Sim	Preencher com as informações para rastreo no Sistema Nacional de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde.	A 1 6 9
	50 Unidade Saúde Notificante:	51 CNES:*	
	52 Município Notificação:	53 Código IBGE:*	54 UF:
AMOSTRA/E XAME	55 Pesquisas (s) / Exame(s) Solicitados (s):*	56 Material Biológico:*	57 Localização:
			58 Amostragem: (1ª, 2ª, 3ª, Única)
		59 Mat. Clínico: 1 - IN 2 - B 3 - LM 4 - MTB 5 - MTV 6 - FF 7 - FA 8 - FO 9 - BF 10 - PF	60 Data da coleta:*
			61 Hora da coleta:
			62 Usou medicamento antes da data da coleta?
			63 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Data início do uso:
			64 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Data início do uso:
			65 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Data início do uso:
			66 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Data início do uso:
			67 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Data início do uso:
Dados Complementares	68 Observações Gerais:		

*Campo de preenchimento obrigatório

*Preenchimento automático com informações do Cartão Nacional de Saúde (CNS)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO INVESTIGACÃO TUBERCULOSE			Nº
CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2 Agravado(a)		TUBERCULOSE		Código (CID 10) 3 Data da Notificação A 16.9
	4 UF	5 Município de Notificação		Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	1-14 2-15 3-16 4-17	1-Masculino 2-Feminino 3-Ignorado	1-Gravidez 2-Gravidez 3-Gravidez 4-Gravidez 5-Não 6-Não se aplica	1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Outra 6-Ignorada	
	14 Escolaridade				
	15 Número do Cartão SUS				
Dados de Residência	17 UF		18 Município de Residência		Código (IBGE)
	19 Bairro		20 Logradouro (rua, avenida, ...)		Código
	21 Número		22 Complemento (apto., casa, ...)		23 Geo campo 1
	24 Geo campo 2		25 Ponto de Referência		26 CEP
	27 (DDD) Telefone		28 Zon		29 País (se residente fora do Brasil)
	1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado				
	Dados Complementares do Caso				
Dados complementares	31 Nº do Promúrio		32 Tipo de Entrada		
	33 Populações Especiais		34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo		
	35 Forma		36 Se Extrapulmonar		
	37 Doenças e Agravos Associados		38 Radiografia do Tórax		
	39 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)		40 HIV		
	41 Terapia Antimicrobiana Durante o Tratamento para a TB		42 Histopatologia		
	43 Cultura		44 Teste de Sensibilidade		
	45 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB)		46 Data de Início do Tratamento Atual		
	47 Total de Contatos Identificados				
	Município/Unidade de Saúde				
Nome		Função		Assinatura	