

REATIVIDADE TUBERCULÍNICA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE SEGUNDO FORMAS CLÍNICAS E COMORBIDADES

Ramonn Chave da Silva Rodrigues¹, Constantino Giovanni Braga Cartaxo²

RESUMO

OBJETIVO: Analisar comparativamente a reatividade tuberculínica segundo formas clínicas e comorbidades em pacientes notificados com tuberculose. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo observacional e retrospectivo, usando o banco de dados do complexo hospitalar Clementino Fraga na cidade de João Pessoa. Comparou-se a reatividade tuberculínica primeiramente entre as formas de tuberculose e em seguida entre os portadores e não portadores das comorbidades HIV, diabetes e etilismo. **RESULTADOS:** Foram analisados 879 pacientes que realizaram a prova tuberculínica e foram tratados de tuberculose. Predominou-se o sexo masculino com 531(60,5%) casos e a forma pulmonar de infecção(629 casos). Na tuberculose extrapulmonar as maiores notificações foram da forma ganglionar(89 casos), pleural(78 casos) e miliar(17 casos). Entre as comorbidades, a co-infecção pelo HIV ocorreu em 154 casos, seguida do etilismo com 123 casos e diabetes com 55 casos. Constatou-se que reatividade tuberculínica não difere significativamente entre as formas de tuberculose. Também não se altera entre portadores e não portadores das comorbidades diabetes e etilismo. A comorbidade HIV e a tuberculose miliar associaram-se significativamente com a não reatividade tuberculínica. **CONCLUSÃO:** O teste tuberculínico não pode ser usado na prática clínica para diferenciação entre formas de tuberculose, os exames invasivos continuam sendo a melhor escolha. Em relação ao portadores de HIV, conclui-se que toda reatividade tuberculínica acima que 5mm deve ser valorizada nesses pacientes.

Palavras-chaves: Tuberculose; teste tuberculínico; HIV; PPD; Diabetes.

¹ Formando em Medicina da Universidade Federal da Paraíba

² Professor titular da Universidade Federal da Paraíba

Endereço para correspondência: Constantino Giovanni Braga Cartaxo. Departamento de Pediatria. Universidade Federal da Paraíba. Cidade Universitária, Castelo Branco, João Pessoa-PB. CEP:58051-900 Telefone:3216-7308 E-mail: deppg@ccm.ufpb.br

TUBERCULIN SKIN TEST IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS ACCORDING CLINICAL FORMS AND COMORBIDITIES

Ramonn Chave da Silva Rodrigues⁽¹⁾, Constantino Giovanni Braga Cartaxo⁽²⁾

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze by comparing the tuberculin test according clinical forms and comorbidities in patients notified with tuberculosis. **METHODS:** It was made an observational and retrospective study, with the database of the hospital Clementino Fraga in the city of João Pessoa. It was compared the tuberculin reactivity firstly between the several forms of tuberculosis notified and then between the patients with HIV, Diabetes and alcoholics. **RESULTS:** It was analyzed 879 patients that made the tuberculin test and were treated of tuberculosis. The masculine sex was predominant with 531 cases and the pulmonary form with 629 cases. In extrapulmonary tuberculosis the most notified forms were: ganglionic(89cases), pleural(78 cases) and miliary(17 cases). Between the comorbidities the co-infections by HIV occurred in 154 cases, followed by alcoholism with 123 cases and diabetes with 55 cases. The patients with HIV and miliary tuberculosis were significantly associated with the result not reactor in tuberculin test. **CONCLUSION:** The tuberculin test wasn't able to predict what form of tuberculosis the patient had, and invasive methods are still the best way of doing it. In patients with HIV, the tuberculin reactivity must be valorized in results above 5mm.

Keywords: Tuberculin test; Acquired immunodeficiency syndrome;tuberculosis; diabetes.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto contagiosa grave, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, que foi isolado primeiramente pelo alemão Robert Koch, sendo por isso também conhecido como bacilo de Koch (BK).¹

Pelos dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que de 700 milhões a 1 bilhão de pessoas estejam infectadas pelo *M. tuberculosis* no mundo. O Brasil ocupa o 14º lugar entre os 23 países responsáveis por 80% do total de casos mundiais de tuberculose. O Ministério da Saúde (MS) estima que cerca de 50 milhões estejam infectados e que há 111.000 casos novos ao ano. A TB é a terceira maior causa de morte em pacientes com doenças infecciosas e a primeira causa em pacientes com HIV^{2,3,4}.

Nas formas pulmonares de TB o diagnóstico é realizado pela baciloscopia positiva colhida de secreções pulmonares. Já nas formas extrapulmonares o diagnóstico apresenta um grau maior de complexidade do que o da TB pulmonar. Isto pode decorrer devido à dificuldade de acesso às áreas acometidas, já que nessas formas o diagnóstico definitivo é realizado por biópsia do órgão infectado. Muitas vezes o diagnóstico é feito por exclusão de outras doenças e utilizando-se o critério de reação do teste tuberculínico (PPD). Dentro do panorama atual, as formas de TBEP, embora não representem fatores de risco no que diz respeito à transmissão da doença, ganham cada vez mais importância em virtude do aumento da sua incidência, fato este estritamente ligado à epidemia do vírus da imunodeficiência humana^{4,5,6,7}.

O teste tuberculínico realizado no Brasil é feito a partir da tuberculina PPD RT23 aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml. A técnica de aplicação e o material são padronizados pela Organização mundial de Saúde. A leitura é feita após 48 a

72 horas, com régua milimetrada e no sentido transversal da área de endurecimento palpável⁸. Classificados em:

- 0 a 4 mm – não reator: não infectado ou com sensibilidade reduzida;
- 5 a 9 mm – reator fraco: indivíduo vacinado pelo BCG ou infectado por *M. tuberculosis* ou outras micobactérias. Em indivíduos imunodeprimidos pode indicar doença ativa.
- 10mm ou mais – reator forte: Infectado pelo *M. tuberculosis* doente ou não e indivíduos vacinados pelo BCG nos últimos dois anos.

A prova tuberculínica indica se o organismo foi infectado pelo BK. Embora não permita distinguir entre infecção e doença tuberculosa, sua associação com o quadro clínico ajuda na definição diagnóstica. É importante salientar sua limitação em indivíduos imunossuprimidos(portadores de sarcoidose, AIDS, doença linfoproliferativa e neoplasias) ou com supressão transitória da imunidade(vacinação com vírus vivos, gravidez, uso de corticosteróides ou drogas imunossupressoras e idade acima de 60 anos), embora infectados podem apresentar teste tuberculínico negativo.^{6,8,9,10,11}

Silva *et al.* (2010) analisaram o perfil epidemiológico da tuberculose extrapulmonar em hospital da rede pública do estado do Maranhão em 2010. Dos 133 pacientes no estudo, 25 realizaram o PPD e 21 foram positivos(84%). O estudo não caracterizou o que seria a positividade do PPD, subentendendo-se que seria a reatividade maior que 10mm¹².

Santol *et al.* (2005) fizeram o perfil epidemiológico da tuberculose(sem incluir forma extrapulmonar) em um município de Santa Catarina. Dos 216 casos, 140 não realizaram o PPD, e dos 76 que realizaram o teste, 37 foram não reatores, 16 foram reatores fracos, 10 foram reatores fortes, e 13 realizaram o teste, mas não soube-se o resultado. A baixa positividade do PPD(13,6%) foi justificada devido a elevada prevalência de infecção pela TB na região estudada¹³.

Prado et al.(2011) compararam diversas variáveis entre pacientes com tuberculose HIV positivos e negativos. Dos que tinham tuberculose sem HIV, 2344 realizaram o teste com uma positividade para reator forte de 70%. Dos HIV positivos 131 realizaram o teste com uma positividade para reator forte de 36%¹⁴.

Rock et al(2006) pesquisaram sobre tuberculose extrapulmonar em imigrantes somalianos que residiam em Minnesota através do banco de dados do Minnesota Department of Health's Tuberculosis. Dos 210 pacientes com tuberculose extrapulmonar 201(96%) foram PPD's positivo. O estudo não caracterizou o que seria positividade do PPD¹⁵.

Ilgazli et al(2004) determinaram o perfil clínico e epidemiológico de 638 pacientes admitidos em centros de referência na Turquia, analisando prontuários retrospectivamente. Uma das variáveis era a reatividade tuberculínica, determinada por diâmetro maior que 10mm. A positividade encontrada foi de 95,5%¹⁶.

Christesen et al(2011) revisou 50 casos de tuberculose meníngea na Dinamarca, por meio de estudo retrospectivo usando prontuários. Somente 20 pacientes foram submetidos ao PPD com positividade de 75%. A positividade do teste não foi caracterizada no estudo¹⁷

O diagnóstico da TB tem se mostrado um desafio para os médicos, principalmente em sua forma extrapulmonar onde o amplo espectro de sinais e sintomas somado à dificuldade de se colher o exame bacteriológico ou anatomopatológico torna o seu diagnóstico muito difícil. Acrescenta-se, ainda, o grande número de enfermidades como diagnóstico diferencial. Nesse contexto tecnologias de baixo custo, como o PPD, que podem ser realizadas distantes dos grandes centros médicos, poderiam ajudar o raciocínio clínico do médico. No entanto o papel real da reatividade tuberculínica no diagnóstico da tuberculose ainda não está totalmente esclarecido. Nota-se a falta de estudos mais detalhados sobre tema, especialmente no Brasil. O objetivo desse estudo foi analisar a reatividade tuberculínica entre as formas de tuberculose, em

relação às comorbidades(HIV, diabetes e alcoolismo) e quanto à faixa etária, contribuindo para elucidação do tema.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, descritivo e transversal, fundamentado na pesquisa de dados secundários armazenados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SISNAM), dos casos notificados de tuberculose pulmonar e extrapulmonar no complexo hospitalar de doenças infecto-contagiosas Clementino Fraga (João Pessoa) no período de 2008 a 2011.

A população do estudo foram os pacientes tratados, notificados e atendidos no hospital Clementino Fraga no período de 2008 a 2011, com tuberculose pulmonar e extrapulmonar. Não foi necessário cálculo de amostra, pois a população do estudo foi igual à mesma.

Foram selecionados os pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar e extrapulmonar que foram diagnosticados, notificados e acompanhados no hospital Clementino Fraga e que realizaram a prova tuberculínica.

Foram coletadas e analisadas as seguintes informações:

- a. Teste tuberculínico na tuberculose pulmonar e tuberculose extrapulmonar(pleural, ganglionar, miliar e demais formas)
- b. Sexo do paciente
- c. faixa etária do paciente;
- d. presença e tipo de comorbidade(HIV, Diabetes e etilismo);

A reatividade do teste tuberculínico foi determinada em cada forma de tuberculose, em cada faixa etária estudada, e em cada comorbidade (tabela 1). Para facilitar a interpretação dos dados usamos tabelas de associação 2x2. Para tanto, foi necessário recategorizar a reatividade tuberculínica em PPD

maior e menor que 5mm(tabela 3) e em seguida em maior ou menor de 10mm(tabela 2).

O teste tuberculínico foi comparado entre as formas pulmonares e extrapulmonares. Depois foi comparado somente entre as formas extrapulmonares, sendo necessário usar as formas pleural, ganglionar, miliar e reagrupar todo restante, em virtude do pequeno número de casos destes(tabelas 2 e 3).

A prova tuberculínica também foi comparada entre os portadores e não portadores das comorbidades HIV, diabetes e etilismo.

A variável quantitativa idade foi categorizada nas seguintes divisões: menores de 15 anos, entre 15 e 45, 45 e 60 e maiores de 60 anos. Na tabela de associação foi categorizada em maiores ou menos de 60 anos(tabela 3).

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa Epi Info 7. Para teste de associação das variáveis foi utilizado o teste qui-quadrado ou de fisher, se necessário. Para rejeitar a hipótese de nulidade(não existe diferença na reatividade tuberculínica) foi considerado nível de significância de 5%($p < 0,05$) e Power de 80%. Para se mensurar a associação foi usado odds ratio com intervalo de confiança de 95%.

. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de seres humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley, em João Pessoa, PB.

3 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 879 pacientes notificados com tuberculose e que realizaram a prova tuberculínica. Destes 348(39,5%) eram do sexo feminino, predominando a forma pulmonar de tuberculose com 629(71,5%)casos. Das formas extrapulmonares a mais freqüente foi a ganglionar com 89 casos, seguida da pleural(78 casos), miliar(17casos), óssea(9 casos), ocular e cutânea(cada uma com 7casos), laríngea(3 casos) e outras formas que não foram especificadas no banco de dados que totalizaram 38 casos. As demais características da população do estudo estão contidas na tabela 1.

Tabela 1		Não reator		Reator fraco		Reator forte	
		N	R%	N	R%	N	R%
Idade	<15anos	17	19,5	5	5,7	65	74,7
	16-30	65	24,2	23	8,5	182	67,4
	31-59	118	26,8	37	8,4	286	64,9
	>60	24	29,6	11	13,6	46	56,8
Sexo	F	87	25	28	8	233	67
	M	137	25,8	48	9	346	65
Forma	Pulmonar	152	24,2	53	8,4	424	67,4
	Ext.Pulm.	66	28,7	18	7,8	146	63,6
HIV	Sim	72	46,8	11	7,1	71	46,1
	Não	97	22	38	8,6	306	69,4
Diabetes	Sim	11	20	3	5,5	41	74,5
	Não	205	25,6	72	9	525	65,5
Etilismo	Sim	33	26,8	13	10,6	77	62,6
	Não	183	25,1	61	8,4	486	66,6

Houve associação significativa entre a tuberculose miliar e PPD não reator($p=0,000$, odds ratio= 6,720 IC 95% 2,273 a 19,870). Não foi encontrada diferença significativa quando se analisou as demais formas de tuberculose(tabelas 2 e 3)

Com relação às comorbidades houve associação significativa entre o HIV e a não reatividade tuberculínica.($p=0,000$ odds ratio 3,114 e IC 95% 2,111 a 4,593). A análise das demais comorbidades não revelou associação significativa. O mesmo se pode dizer em relação à idade(tabela 3).

Tabela 2. Associação entre tipos de tuberculose e reatividade tuberculínica. PPD reator forte(>10mm) e reator fraco/não reator(<10mm).

		>10mm	<10mm	OR	IC 95%	Valor P
		N (n%)	N (n%)			
Pulmonar	Sim	424(74,4)	205(70,9)	1,165	0,868- 1,632	0,280
	Não	146(25,6)	84(29,1)			
Pleural	Sim	53(35,6)	25(26,3)	1,530	0,868- 2,695	0,140
	Não	97(64,7)	70(73,7)			
Ganglionar	Sim	57(38)	32(33,7)	1,207	0,704- 2,607	0,494
	Não	93(62)	63(66,3)			
Miliar	Sim	4(2,7)	13(13,7)	0,173	0,055- 0,547	0,001
	Não	146(97,3)	82(86,3)			
Outros	Sim	36(24%)	25(26,3)	0,803	0,406- 1,589	0,528
	Não	114(76)	70(73,7)			

Tabela 3. Associação entre tipos de tuberculose e reatividade tuberculínica.PPD não reator(0-4mm)e Reator(>5mm).

		Não reator	Reator	OR	IC 95%	Valor P
		N (n%)	N (n%)			
Pulmonar	Sim	152(69,7)	477(74,4)	0,792	0,564- 1,111	0,104
	não	58(82,9)	134(61,8)			
Pleura	Sim	17(23,6)	61(35,3)	0,568	0.303- 1,062	0,075
	Não	55(76,4)	112(64,7)			
Ganglionar	Sim	24(33,3)	65(37,6)	0,831	0,466- 1,482	0,530
	Não	48(66,7)	108(62,4)			
Miliar	Sim	12(16,7)	5(2,9)	6,720	2,273- 19,870	0,000
	Não	60(83,3)	168(97,1)			
Outras	Sim	19(26,4)	42(24,3)	1,118	0,596- 2,097	0,422
	Não	53(73,6)	131(75,7)			
HIV	Sim	72(42,6)	477(19,2)	3,114	2,111- 4,593	0,000
	não	97(57,4)	344(80,8)			
Diabetes	Sim	11(5,1)	44(6,9)	0,728	0.369- 1,436	0,358
	Não	205(95)	597(93,1)			
Etilismo	Sim	33(15,3)	90(14,1)	1,096	0,711- 1,689	0,678
	Não	183(84,7)	547(85,9)			
Idade	>60	25(11,2)	61(9,3)	1,223	0,748- 2,002	0,247
	<60	199(88,8)	594(90,7)			

DISCUSSÃO

Nesse estudo analisou-se a reatividade tuberculínica em relação à comorbidades e tipos de tuberculose. A reatividade tuberculínica entre adultos foi de 65% diferindo dos valores encontrados por Silva *et al*¹² e Santos *et al*¹³ que foram de 84% e 7,6%, respectivamente, e equiparando-se ao encontrado por Prado *et al*¹⁴ que foi de 70%. As literaturas internacionais(Rock *et al*¹⁵ e Ilgazli *et al*¹⁶)mostram valores acima de 95%. Talvez a essa diferença encontrada seja explicada pela pequena população nos estudos nacionais sobre o tema. Nos estudos internacionais a alta reatividade tuberculínica deve-se a baixa prevalência de infecção pela tuberculose¹³.

A idade maior que 60 anos não se associou significativamente com a reatividade tuberculínica .Filho et al obteve¹⁸ resultado semelhante. Conforme se viu na revisão da literatura, em pacientes idosos seria esperado que o teste tuberculínico fosse não reator ou anérgico, mesmo nos casos em que haja a tuberculose¹⁵⁻¹⁷. Com resultados obtidos nesse trabalho pode-se afirmar que não há justificativa, na prática ambulatorial do manejo da tuberculose, da não solicitação da prova tuberculínica em pacientes idosos, em detrimento de sua solicitação para adultos ou crianças.

Em relação à comorbidade HIV, houve associação com o PPD não reator($p=0,0001$ odds ratio: 3,114 IC 95%:2,111 a 4,593). Acredita-se que essa associação se deva as alterações da resposta imune celular causadas pelo HIV^{19,20}. Essa associação é importante para a prática clínica, pois conclui-se toda reatividade acima de 5mm é sugestiva de tuberculose no paciente infectado pelo vírus. Conclui-se também que em pacientes com quadro clínico sugestivo de tuberculose e com PPD não reator ou reator fraco, deve-se pensar na co-infecção pelo HIV.

Pacientes diabéticos apresentaram reatividade tuberculínica forte de 74,5% e não se associaram significativamente ao PPD não reator em relação aos não portadores. Apesar de ser escassa a literatura nessa área, era de se esperar que a diabetes se associasse com a não reatividade tuberculínica, tendo em vista o efeito da hiperglicemia em linfócitos e neutrófilos^{21, 22}. No

nosso estudo a inclusão de pacientes com diagnóstico de diabetes sem diferenciá-los com relação ao controle glicêmico ou ao tempo da enfermidade (informações não disponíveis no banco de dados) pode ter afetado nossos resultados, podendo esse tema ser objeto de estudo de futuros trabalhos.

A associação entre tuberculose e etilismo é mostrada por Ruffino²³ sendo explicada pela má-nutrição, infecções freqüentes de trato respiratório, pneumonias por aspiração e fumo excessivo. Jensen²⁴ observa que o número de alcoólatras entre pacientes tuberculosos é alto e que o risco de desenvolver tuberculose ativa aumenta com a quantidade de álcool consumido. Nesse estudo não houve associação significativa entre o etilismo e a reatividade tuberculínica, podendo o PPD ser utilizado como meio de auxiliar o diagnóstico de TB nesses pacientes.

Quando se analisa a comparação entre tuberculose pulmonar e extrapulmonar não encontramos diferença significantes. O mesmo se pode dizer quando analisamos, somente entre as formas extrapulmonares, as tuberculoses pleurais/não pleurais e ganglionares/não ganglionares. No entanto, encontramos associação significativa (odds ratio 6,720 IC 95% 2,273-19,870 $p=0,00$) entre a tuberculose miliar e o PPD anérgico. A tuberculose miliar é resultado da disseminação maciça do bacilo de kock quando o sistema imune não é capaz de conter a descarga bacilar, é mais comum em pacientes com depressão imunitária (crianças pequenas e pacientes com imunodeficiência)⁸. O estado de depressão em que a TB miliar ocorre explica a não reatividade tuberculínica. Nenhum estudo foi encontrado em que houvesse a comparação do PPD entre formas de tuberculose. O pequeno número de pacientes com TB extrapulmonar do nosso estudo e a grande quantidade de sítios que não foram especificados no banco dados podem ter atrapalhado nossos resultados. Novos trabalhos com maior número de casos podem acrescentar mais conclusões.

A tuberculose pode envolver praticamente qualquer órgão nas suas diversas formas. Para se fazer o diagnóstico, principalmente nas formas extrapulmonares, é essencial suspeitar. O presente estudo permite concluir que

a reatividade tuberculínica não pode ser usada para diferenciar entre as formas de tuberculose, com exceção da forma miliar, que se associa ao PPD não reator. Portanto exames invasivos são a melhor forma de diagnóstico nas tuberculosas extrapulmonares. Em relação às comorbidades fica evidente a necessidade de se valorizar a reatividade tuberculínica maior que 5mm nos pacientes com HIV, sugerindo o diagnóstico de tuberculose.

6 REFERÊNCIAS

1.MOURGUES, L.V.; FERRERO, F.; BALAZAT, A.M. Diagnóstico terapêutica da tuberculose infantil – uma visão atualizada de um antigo problema. *Jornal Pediatria*.2002,v.78,n.2.p.205-214. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ped/v78s2/v78n8a11.pdf>

2. JOHN JEREB, MD. Guidelines for the investigation of contact of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis. Centers for disease Control and Prevention.2005,v.58,n.15.p.1-37.

3.MARCONDES, E.; VAZ F.A.C.; RAMOS J.L.A.; OKAY Y. *Pediatria Básica*. 8ª Ed. São Paulo; Editora Savier; 2003

4. SILVA, A.T.P.; MONTEIRO, S.G.; FIGUEIREDO, P.M.S. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. *Rev Bras Clin Med.*,2011,v.9,n.1.p.11-14. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n1/a1715.pdf>

5. ISEMAN, M.D.; BENNET, J.C.; PLUM F. *Cecil: Tratado de Medicina interna*.São Paulo: Elsevier, 1996. 1857p

6. Petrucci R., *et al.* Interferon-Gamma and Tuberculin Responses of Children at high risk os tuberculosis infection. *Pediatric infec Dis.*2008,v.27,n.12.p.1073-1077

7.PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE.2011.Brasília. Ministério da Saúde.

8. MELO, F.A.F., *et al.*Tuberculose.In: LOPES, A.C. Tratado de clínica médica. São Paulo:Roca,2009.v.2.p.2659-2684.

9. Sant'anna, C.C.; Ressurgimento da tuberculose e revacinação BCG. *Arq Bras Pediatría.Arquivos Brasileiros de Pediatría.*1995,v.2,n.4.p.151

10.PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE.2011.Brasília. Ministério da Saúde

11. Dias, M.H.P. Aspectos epidemiológicos da tuberculose em menores de 15 anos na cidade de São Paulo. *Revista Saúde Pública.*1991,v.25, n. 6.p.426-434. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?scrip+sci_arttext&pid=S0034-89101991000600003&lng=pt&nrm=iso.

12. SILVA, A.T.P., MONTEIRO, S.G., FIGUEIREDO, P.M.S. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. *Rev Bras Clin Med.*2011,v.9,n.1.p.11-14. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n1/a1715.pdf>

13. SANTOS, B.M. *et al.* Perfil epidemiológico da tuberculose em municípiode médio porte no intervalo de uma década. *Arquivos Catarinenses de Medicina.*2005,v.34,n.4. Disponível em: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/305.pdf>

14. PRADO, T.N. *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes adultos com tuberculose e AIDS no estado do Espírito Santo, Brasil: relacionamento dos bancos de dados de tuberculose e AIDS.*Jornal Brasileiro de*

Pneumologia.2011,v. 37, n. 1,p.93-99. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806

15. Rock RB, Sutherland WM, Baker C, Williams DM. Extrapulmonary tuberculosis among Somalis in Minnesota. *Emerging Infectious Diseases*. 2006,v.12,n.9,p.184-188.

16. ILGAZLI, A. *et al.* Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical and Epidemiologic Spectrum of 636 Cases. *Archives of Medical Research*.2004,v.35,n.5,p.435–441. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610915>.

17.CHRISTENSEN, A.S.H. *et al.*: Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infectious Diseases*. 2011,v. 11,n.4,p.47-49. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/47>

18.CANTALICE FILHO, João Paulo; SANT`ANNA, Clemax Couto and BOIA, Márcio Neves.Aspectos clínicos da tuberculose pulmonar em idosos atendidos em hospital universitário do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *J. bras. pneumol.* [online]. 2007, vol.33, n.6 [cited 2013-05-24], pp. 699-706 . Available from:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000600014&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1806-3713. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000600014>.

19. Souza LR, Galvão MTG, Machado M, Meira DA, Cunhas K. Teste tuberculínico em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relação com número de linfócitos T periféricos e atividade tuberculosa. *J Bras Pneumol*.2006;32(5):438-443.

20. PRADO, T.N. *et al.* **Perfil epidemiológico de pacientes adultos com tuberculose e AIDS no estado do Espírito Santo, Brasil: relacionamento dos bancos de dados de tuberculose e AIDS.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.2011,v. 37, n. 1,p.93-99. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806

21. Von Känel R, Mills PJ, Dimsdale JE. hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution. *Cri Care Med.* 2005, v.33,n.7,p.1624-1633

22. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Cri Care Med.* 2005, v.33,n.7,p.1624-1633

23. CARON-RUFFINO, Márcia and RUFFINO-NETTO, Antonio. Associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar. *Rev. Saúde Pública* [online]. 1979, vol.13, n.3 [cited 2013-05-25], pp. 183-194 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101979000300003&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0034-8910. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101979000300003>.

24. KOK-JENSEN, A. The prognosis of pulmonary tuberculosis in patients with abuse of alcohol. *Scand. J. resp. Dis.*,51:42-8, 1970