



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA- UniCEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RAFAELA DE ANDRADE SILVA MIRANDA
REBEKA MOREIRA LEITE NERES

ESTUDO DA INCIDÊNCIA E DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE
CUTÂNEA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO DISTRITO FEDERAL

BRASÍLIA

2020



RAFAELA DE ANDRADE SILVA MIRANDA

REBEKA MOREIRA LEITE NERES

**ESTUDO DA INCIDÊNCIA E DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE
CUTÂNEA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO DISTRITO FEDERAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Carmen Déa Ribeiro de Paula

BRASÍLIA

2020

RESUMO

INTRODUÇÃO: A OMS ESTIMA QUE A TUBERCULOSE (TB) AFETE CERCA DE 20-40% DA POPULAÇÃO MUNDIAL. DENTRE AS FORMAS EXTRAPULMONARES, PODE HAVER ACOMETIMENTO CUTÂNEO, QUE É RESPONSÁVEL POR SOMENTE 1-4,4% DE TODAS AS FORMAS DE TB. A TUBERCULOSE CUTÂNEA (TBC) É UMA PATOLOGIA RARA E NÃO BEM DEFINIDA, QUE OCORRE DEVIDO INFECÇÃO PELO *M. TUBERCULOSIS* OU *M. BOVIS*. AS FORMAS CUTÂNEAS DE TB SÃO CLASSIFICADAS DE ACORDO COM OS PADRÕES CLÍNICOS MORFOLÓGICOS, A VIA DE AQUISIÇÃO (INOCULAÇÃO EXÓGENA, DISSEMINAÇÃO HEMATOGENICA OU EXTENSÃO REGIONAL) E AS CIRCUNSTÂNCIAS DO ESTADO IMUNE DO HOSPEDEIRO. O DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE TBC EXIGIRÁ BIÓPSIA PARA FINS HISTOPATOLÓGICOS, BEM COMO COLORAÇÃO DE BAAR E CULTURA. A TERAPIA PRECONIZA O USO DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA, PIROZINAMIDA E ETAMBUTOL POR 2 MESES, SEGUIDO POR TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO, POR 4 MESES, COM RIFAMPICINA E ISONIAZIDA. **OBJETIVO:** O ESTUDO PROPOSTO TEM COMO OBJETIVO IDENTIFICAR A PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE CUTÂNEA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS, EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB), ASSIM COMO AS PRINCIPAIS FORMAS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS LESÕES DE PELE, OS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS MAIS UTILIZADOS NOS CASOS REGISTRADOS, O TEMPO DE TRATAMENTO E RESPOSTA TERAPÊUTICA. **MÉTODOS:** TRATA-SE DE UM ESTUDO RETROSPECTIVO E TRANSVERSAL, A PARTIR DE ANÁLISE QUANTI-QUALITATIVA DE DADOS COLETADOS NOS PRONTUÁRIOS DE PACIENTES ATENDIDOS E ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB), NO PERÍODO DE 2009 A 2019. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** A PESQUISA REVELOU APENAS 12 PACIENTES COM O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE CUTÂNEA. HOUVE PREDOMÍNIO NO SEXO MASCULINO, DISCORDANDO DA MAIORIA DOS ESTUDOS JÁ PRESENTES. PESSOAS ENTRE 41-60 ANOS FORAM RESPONSÁVEIS PELA METADE DOS CASOS ENCONTRADOS. O PERCENTUAL DE PESSOAS IMUNOSSUPRIMIDAS POR TERAPIA MEDICAMENTOSA FOI DE 16,7%, E ESTES APRESENTARAM UMA MÉDIA DE TEMPO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA MAIS PROLONGADA QUE OS DEMAIS. 50% DAS LESÕES SE APRESENTARAM NOS MEMBROS INFERIORES. 16,7%. A MAIORIA DOS PACIENTES SE SUBMETEU AO PPD (91,7%). DESTES, 81,8% MOSTRARAM-SE COMO REATOR FORTE. TODOS OS PACIENTES PESQUISADOS APRESENTARAM HISTOPATOLOGIA SUGESTIVA PARA TUBERCULOSE CUTÂNEA. 16,6% APRESENTARAM MUDANÇA DE DIAGNÓSTICO APÓS CERCA DE NOVE A DEZ MESES DE TRATAMENTO PARA A TBC. APENAS SETE PACIENTES COMPLETARAM O TRATAMENTO PARA TBC NO HUB, E DESTES, 71,4% OBTIVERAM CURA. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** ESTE É O PRIMEIRO ESTUDO REALIZADO SOBRE O ASSUNTO NO DISTRITO FEDERAL. AS LESÕES MAIS COMUMENTE OBSERVADAS FORAM PLACAS, ABSCESSOS E NÓDULOS. SÃO IMPORTANTES PARA O DIAGNÓSTICO O PPD E A HISTOPATOLOGIA, SENDO A CULTURA DE PELE POUCO EFICAZ. APESAR DE TER SIDO ESTABELECIDO O TRATAMENTO PRECONIZADO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE, A MAIORIA DOS CASOS OCORRE POR UM PERÍODO DE TEMPO MAIS PROLONGADO QUE OS SEIS MESES INICIALMENTE RECOMENDADO. ASSIM, PERCEBE-SE A NECESSIDADE DE ESTABELECEM CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA IDENTIFICAR FORMAS E TBC RESISTENTES E PARA DEFINIR O MOMENTO ADEQUADO DA MUDANÇA TERAPÊUTICA.

Palavras-Chave: Tuberculose. Tuberculose cutânea. *Mycobacterium tuberculosis*.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	5
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
MÉTODO.....	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES).....	25
REFERÊNCIAS.....	27
APÊNDICES.....	32
ANEXOS.....	33

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) ainda representa um problema de saúde pública. A OMS estima que essa doença afete cerca de 20 - 40% da população mundial. Apesar de o acometimento pulmonar ser o mais comum, existem formas extrapulmonares, que representam cerca de 8,4-13,7% do total.¹ A manifestação cutânea é responsável por somente 1- 4,4% de todas as formas de TB.² A incidência deste tipo tem aumentado no século XXI, devido à alta ocorrência de infecção por HIV e tuberculose pulmonar multirresistente.³ Estima-se que, no Brasil, a incidência de Tuberculose Cutânea (TBC) seja de 36.7 casos/ano por 100.000 habitantes e a taxa de mortalidade seja de 2,4 casos /ano por 100.000 habitantes.⁴

A tuberculose cutânea (TBC) é uma patologia rara e não bem definida, que ocorre devido à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium bovis*. Por não ser uma patologia tão elucidada, foram criadas diversas classificações na tentativa de categorizar a TBC de acordo com diferentes critérios, tais como: via de aquisição, variados padrões clínico-morfológicos da doença, circunstâncias do estado imune do hospedeiro, variações histopatológicas e infecção primária ou reinfecção.^{5,6} Entretanto, uma classificação, com maior relevância clínica, foi desenvolvida e combina três fatores principais: patogênese, apresentação clínica e aspectos histopatológicos.⁶

A patogênese da doença diz respeito à forma com que a doença foi adquirida: inoculação exógena, disseminação hematogênica ou extensão regional. A inoculação por fonte exógena resulta da invasão pelo *M. tuberculosis* por meio de solução de contiguidade na pele ou mucosa, estando comumente relacionada ao aparecimento de cancro tuberoso e tuberculose verrucosa. A disseminação hematogênica, responsável pela maioria dos casos, ocorre quando o microorganismo se espalha de um sítio primário de infecção para o resto do corpo.¹ A partir dessa transmissão, pode haver o surgimento de Lúpus Vulgar e TB miliar.^{1,6} Por fim, pode haver transmissão por contiguidade sobrejacente a um foco subcutâneo, que pode ser um gânglio linfático, levando a linfadenite tuberculosa. Além disso, pode haver rupturas de focos de TB em ossos, articulações ou testículos. Esse tipo específico de transmissão gera um dos tipos mais comuns de apresentação clínica: escrofuloderma.^{1,7,6}

Por causa do espectro clínico variado e da raridade, um alto índice de suspeita é preciso para identificar as lesões cutâneas tuberculares.⁵ Isso porque uma gama de diagnósticos diferenciais deve ser considerada antes de se estabelecer o diagnóstico de TB cutânea, dentre eles os principais são: esporotricose, leishmaniose tegumentar americana e paracoccidioidomicose.⁶

O diagnóstico definitivo de TBC exigirá biópsia de material cutâneo para fins histopatológicos, bem como para coloração de BAAR e cultura.⁶ Apesar da existência desses métodos, a coloração de amostras e cultura de material coletado da pele muitas vezes são inconclusivas, podendo prolongar a investigação diagnóstica.¹ Diante de mais esse obstáculo, devem ser considerados outras técnicas diagnósticas, tais como as moleculares e coloração fluorescente com auramina e rodamina.^{1,6}

O tratamento da TBC segue as mesmas recomendações das outras formas de TB.⁸ Assim, a terapia consiste em um esquema multidrogas, sendo preconizado o uso de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol por dois meses, seguido por tratamento de manutenção, por quatro meses, com Rifampicina e Isoniazida.⁹ A combinação com quimioterapia é recomendada para pacientes com doença extracutânea e múltiplas lesões de pele e para aqueles com profunda imunossupressão. Cirurgia, que pode incluir biópsia excisional e desbridamento, pode ser adjuvante ao tratamento.⁶

Diante do exposto, entender o quadro epidemiológico de uma determinada doença é importante para que haja descrição da enfermidade na comunidade, identificação de grupos vulneráveis e avaliação de serviços e programas de saúde.¹⁰ A escassez de dados presentes no Distrito Federal sobre a Tuberculose Cutânea foi importante para o processo de escolha do tema deste estudo. Além da falta de registros epidemiológicos, outro aspecto importante é o fato de o diagnóstico de TBC ser de elevada dificuldade, em virtude das grandes variações em sua apresentação clínica e aspectos histopatológicos.¹¹ Isso representa um obstáculo para o diagnóstico imediato e preciso dessa doença, até mesmo por especialistas.^{2,12}

Desse modo, o estudo proposto tem como objetivo identificar a prevalência de Tuberculose Cutânea nos últimos 10 anos, em Hospital Universitário de Brasília (HUB), assim como as principais formas de apresentação clínica das lesões de pele. Além destes,

também teve como finalidade avaliar os esquemas terapêuticos mais utilizados nos casos registrados, bem como o tempo de tratamento e resposta terapêutica.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A tuberculose (TB) é uma patologia de grande relevância epidemiológica em todo o mundo, sendo considerada uma emergência de saúde pública.¹³ Em 2013, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reportou o total de 6,1 milhões de casos da doença, sendo 5,7 milhões de acontecimentos novos e 0,4 milhões de casos recidivantes.

É importante ressaltar que a ocorrência de TB é maior em países em desenvolvimento, como China, Índia e Brasil.^{13, 14} Dados da OMS revelam que Índia e China concentram cerca de 24% dos casos de TB e 11% de todas as mortes por essa patologia, sendo que o acometimento é preferencial em homens. No Brasil, foram notificados 69.569 novos casos de TB, sendo a incidência de 33,5 casos para cada 100 mil habitantes, no ano de 2017.¹⁵

Normalmente, na TB há o acometimento preferencial de sítio respiratório, manifestando-se com tosse, expectoração, hemoptise, perda de peso e sudorese noturna.^{14,16} Entretanto, essa doença pode se apresentar por formas extra-pulmonares. Essas manifestações atípicas representavam cerca de 15-20% de todos os casos de TB antes do aparecimento de infecções por HIV, sendo que a contaminação por esse vírus aumentou consideravelmente a prevalência de TB no mundo.¹³

Existem diversos locais de acometimento das formas extrapulmonares de TB, dentre eles estão os gânglios linfáticos, ossos, área pleural, urogenital, meninges, peritônio e pele.¹⁷ Além disso, a doença pode estar localizada em um único órgão ou afetar diferentes órgãos simultaneamente.¹³ É importante ressaltar que a descoberta de formas não pulmonares, como a cutânea, pode orientar a triagem para doença pulmonar latente.¹⁸

Uma das formas mais raras e incomuns de tuberculose extrapulmonar é a cutânea (TBC). Essa compreende cerca de 1-2% de todos os casos de TB registrados. A TBC, assim como todas as outras formas de TB, pode ser causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou ocasionalmente pelo *Mycobacterium bovis*. Uma diferenciação importante a ser feita é a

que classifica a TBC em duas categorias: tuberculose cutânea verdadeira e tuberculidites.¹⁹ Enquanto que na TBC verdadeira ocorrem lesões infectadas, as tuberculidites são reações cutâneas imunológicas frente a infecção por TB.¹⁴

A infecção pode ocorrer por vias exógenas, ou seja, a inoculação cutânea ocorre diretamente na pele ou mucosa, ou por vias endógenas, na qual pode haver disseminação hematogênica de um foco de tuberculose distante ou envolvimento de contiguidade sobrejacente a um foco subcutâneo, que pode ser um gânglio linfático.^{1,6} A tuberculose cutânea abrange uma ampla variedade de apresentações clínicas, podendo ser classificadas em subtipos.

Lupus vulgar é o subtipo mais comum de TB cutânea e a sua apresentação é a mais variável.²⁰ Ocorre em indivíduos previamente sensibilizados, com reação de hipersensibilidade tardia fortemente positiva à tuberculina.⁵ As lesões na pele aparecem geralmente como resultado de uma extensão direta dos focos subjacentes da tuberculose, por meio da disseminação hematogênica ou linfática. As lesões geralmente são únicas e envolvem a cabeça e pescoço em 90% dos casos. Inicialmente, são pequenas pápulas avermelhadas-amarronzadas de consistência gelatinosa (nódulos de geleia de maçã) e bordas bem definidas.²¹ Elas lentamente evoluem, sendo capazes de coalescerem e formarem placas de centro limpo e atrofiado.⁸

A tuberculose de inoculação primária caracteriza-se pelo aparecimento de uma úlcera rasa e indolor, com base granular endurecida e bordas elevadas. A lesão costuma surgir no primeiro local de inoculação por via exógena, 2 a 4 semanas após o contato.²² É acompanhada de linfadenopatia regional dolorosa que pode evoluir com fístulas e, menos frequentemente, eritema nodoso. Pode ocorrer regressão espontânea com cicatrização e calcificação linfonodal, assim como o paciente pode desenvolver lesões de lúpus vulgar e tuberculose verrucosa. É rara, mas frequentemente aparece em crianças não vacinadas que entraram em contato com pacientes com tuberculose pulmonar.⁵

A forma verrucosa resulta da inoculação direta do bacilo na pele de pacientes previamente infectados com imunidade intacta.²³ Pode ser considerada uma doença ocupacional, devido às possibilidades de auto-inoculação, como pode ocorrer a um dentista que esteja tratando a boca de um paciente com tuberculose pulmonar.⁵ Geralmente, nos

adultos, ocorre nas mãos, e nas crianças, nas extremidades inferiores.²³ Ela aparece como múltiplas ou isoladas pápulas verrucosas, dolorosas, de evolução lenta e involução espontânea, sem adenopatia.⁵

Escrofuloderma é consequência de uma infecção por via endógena, usualmente secundária à tuberculose óssea ou linfonodal. O quadro clínico é caracterizado pela presença de nódulos subcutâneos, indolores e de crescimento lento, que evoluem para úlceras e fístulas com drenagem do conteúdo seroso, purulento ou caseoso. A lesão pode progredir com secreção purulenta persistente, úlceras crônicas, sequelas atróficas ou cura espontânea.⁷ Foram reportados o envolvimento de regiões cervicais e inguinocrurais, além de lesões no epidídimo, conjuntiva e boca. Os pacientes podem ter doença pulmonar ou pleural ativa com sintomas sistêmicos.⁵

A tuberculose orificial é rara e geralmente acomete pacientes imunocomprometidos. Decorre da propagação da infecção tuberculosa na junção mucocutânea de orifícios naturais (boca, ânus, vulva, uretra e palato), devido à autoinoculação de um foco ativo de tuberculose em tecidos profundos, como o intestino, pulmões ou o trato urogenital. Classicamente, aparecem nódulos edematosos avermelhados ou amarelados nas mucosas oral ou genital, que progridem rapidamente para uma úlcera indolor, com base fibrinosa e pseudomembranosa.^{5, 24}

A forma miliar aguda ocorre devido à disseminação hematogênica em pacientes imunocomprometidos. Caracteriza-se por numerosas lesões papulovesiculares eritematosas, indolores. Vesículas ou pústulas podem formar no centro das lesões, as quais podem se romper e secar, formando crostas. Quando as pápulas se curam, elas deixam cicatrizes hipocrômicas residuais. As lesões podem aparecer em todo o corpo, sendo mais comum no tronco, coxa, genitália, nádegas e extremidades extensoras. Sintomas constitucionais como febre, mal-estar, anorexia e perda de peso são comuns.^{5,25}

Abscesso tuberculoso metastático (goma tuberculosa) é uma forma pouco comum de tuberculose cutânea. Os abscessos frios são produtos da disseminação hematogênica da micobactéria durante um período de imunidade prejudicada. Acomete mais frequentemente os membros, especialmente coxa e nádegas, geralmente sem

comprometimento dos tecidos profundos.^{26,27} A fistulização é tardia e, mesmo havendo atraso no diagnóstico, apenas 31% dos pacientes apresentam ulceração.²⁶

Por fim, há as tuberculides, que são condições cutâneas que surgem como reação imunológica à disseminação hematogênica dos bacilos de *Mycobacterium tuberculosis*, presentes em um local extra-cutâneo. Podem ser agudas ou crônicas, pontuadas por crises agudas, com tendência à involução espontânea. É mais comum entre crianças e adultos jovens. As formas clínicas, geralmente, têm uma distribuição simétrica, ausência de BAAR nas lesões, PPD positivo e boa resposta terapêutica com desfechos favoráveis. Atualmente, três entidades são consideradas verdadeiras tuberculides: a forma papulonecrótica, eritema indurado de Bazin e *Lichen scrofulosorum*.^{5, 28}

Segundo os critérios da OMS, o diagnóstico de TBC é definido por apresentação clínica sugestiva, associada a microscopia positiva e exame genético compatível com *Mycobacterium tuberculosis*. Entretanto, entre os próprios métodos diagnósticos existe uma dificuldade de confirmação da doença.² A identificação da micobactéria nas lesões cutâneas, por exemplo, não é sempre possível. Desse modo, diante da dificuldade de demonstração do patógeno por métodos microbiológicos e histopatológicos, o diagnóstico de TBC muitas vezes é alcançado pela exclusão de outras patologias.²⁹

Entretanto, diante da variedade de apresentações clínicas da TBC, a identificação semiológica dessa patologia também se torna um desafio, até mesmo para especialistas.^{2,12} O fato de haver uma série de características clínicas que, muitas vezes, são comuns a outros acometimentos cutâneos, sugere uma gama de diagnósticos diferenciais, tais como: abscessos bacterianos, hidradenites supurativas, micobacteriose atípica, esporotricose, goma sífilítica e actinomicose.⁷ A pesquisa por essas outras patologias comumente dificulta e atrasa o diagnóstico de TBC, já que o acometimento cutâneo da tuberculose não é frequentemente considerado.³⁰

Para que a TBC seja confirmada, existem métodos laboratoriais, tais como: teste tuberculínico, histopatologia, microscopia, cultura e PCR.^{1,2} Essas técnicas devem ser combinadas para que se alcance um diagnóstico fidedigno e para que o tratamento seja implementado o mais rápido possível.¹² O teste tuberculínico deve ser sempre realizado para que se desconsidere infecção por TB.²⁹ Se o teste for positivo, após 48-72h da injeção

ocorrerá induração de diâmetro maior que 10mm. Esse teste possui sensibilidade entre 33% e 96% e especificidade de 62,5% para casos de TBC. Além disso, percebe-se que há variações de reações ao teste de acordo com o subtipo clínico da doença.³⁰

A análise histopatológica é outro método laboratorial de diagnóstico de TBC, realizada a partir de um fragmento de biópsia da lesão cutânea. Histologicamente, é comum o achado de tubérculos granulomatosos que incluem células epitelioides, células de Langerhans e linfócitos, com ou sem necrose.^{12,14} Apesar disso, a apresentação granulomatosa encontrada na TBC é muito similar aos achados de outras patologias. Dessa forma, esse exame tem maior utilidade para diferenciar as formas clínicas da tuberculose cutânea.^{12, 30}

Devido ao fato do *Mycobacterium tuberculosis* ser um bacilo álcool-ácido resistente, existem colorações específicas para a identificação desse patógeno, sendo a de Ziehl-Neelsen a mais utilizada. O reconhecimento desse microorganismo em amostras de tecidos ou secreções possibilita o início do tratamento empírico para TBC.³⁰ A cultura é o método diagnóstico padrão-ouro, mas que pode apresentar dificuldades devido a longa duração do processo de crescimento da micobactéria. Além disso, a coloração de amostras para identificação do bacilo é positiva em somente 5,8-54,1% dos casos e a cultura é confirmatória em apenas 6-47,5%.² Isso mostra que nenhuma dessas técnicas é totalmente confiável para a definição do diagnóstico de TBC.

O método molecular de Amplificação de Ácidos Nucleicos (PCR) também é uma alternativa para a confirmação de TBC.^{2,12} A partir dessa ferramenta, houve melhoria no diagnóstico dessa patologia, já que facilita o reconhecimento de TBC, além de que parece ser a melhor técnica nos casos de formas multibacilares.^{12,29} Entretanto, a positividade do PCR para TBC é controversa e medidas para aumentar a sensibilidade e especificidade desse método ainda são uma preocupação.¹² Em um estudo com 30 amostras de pacientes com acometimento cutâneo e 4 controles, nenhum dos pacientes com TBC exibiu resultados positivos com a técnica de PCR, sendo necessária a aplicação da técnica espécie-específico para aumentar a sensibilidade do teste.²⁹

O esquema terapêutico da TBC não difere do tratamento usual de TB.⁸ Assim, são utilizados vários medicamentos administrados simultaneamente, devido a capacidade do

M. tuberculosis de criar resistência a drogas.¹ Dessa forma, preconiza-se o uso de Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Pirazinamida nos 2 primeiros meses após o diagnóstico e depois devem ser mantidas as duas primeiras drogas citadas por 4 meses.^{1,9,12}

Uma preocupação quanto ao tratamento dessa patologia diz respeito ao declínio da eficácia terapêutica, já que o número de pacientes que são completamente curados pela terapia farmacológica vem diminuindo.¹ Isso porque a prevalência de micobactérias multiresistentes a drogas vem aumentando consideravelmente, como consequência de tratamento impróprio de pacientes inicialmente sensíveis, interrupção prematura do tratamento ou transmissão de bactérias resistentes. Nesses casos, ocorre resistência a Isoniazida e Rifampicina, com ou sem comprometimento de outras drogas de primeira linha.³¹

Diante desse cenário, o esquema medicamentoso pode ser modificado para aumentar a aderência do paciente, assim como reduzir a resistência bacteriana.¹⁹ Desse modo, se houver menor eficácia das medicações usadas como primeira linha, o tratamento da TB pode ser prolongado para além dos 6 meses usuais e drogas mais raras e com maior nível de toxicidade devem ser implementadas.^{17,31}

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e transversal, a partir de análise quantitativa de dados coletados nos prontuários de pacientes atendidos e acompanhados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), nos últimos 10 anos.

A revisão bibliográfica foi realizada por meio de busca por referências nas bases de dados do *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo* e Google acadêmico com os seguintes descritores: Tuberculose, Tuberculose cutânea, incidência tuberculose cutânea, diagnóstico tuberculose cutânea, tratamento tuberculose cutânea, bem como seus correlatos em inglês. Foram priorizados os trabalhos mais atualizados e recentes sobre o tema, publicados entre os anos de 2014-2020, sendo excluídos os artigos com conteúdo incompatível com o assunto tratado no presente estudo.

Para a seleção do universo amostral, os pacientes selecionados deveriam apresentar o diagnóstico de Tuberculose Cutânea, considerando características clínicas sugestivas, associadas a exames médicos e/ou laboratoriais indicativos de infecção de pele pelo *Mycobacterium tuberculosis*, como: teste tuberculínico, análise histopatológica, coloração de Gram, cultura ou mesmo técnicas moleculares, como PCR. Além disso, os pacientes deveriam ter iniciado e completado o tratamento entre o primeiro semestre de 2009 e o final do primeiro semestre de 2019. Foram excluídos os pacientes que não apresentaram evidências clínico-laboratoriais suficientes para receber o diagnóstico de Tuberculose Cutânea ou que iniciaram ou terminaram o tratamento em período diferente do delimitado acima.

Foram investigados os prontuários físicos dos pacientes eleitos, que incluíam registros médicos e resultados laboratoriais. O acesso aos prontuários ocorreu sob cuidado e vigilância da instituição e dos responsáveis legais por estes documentos. Tais prontuários passaram por processo de anonimização, para que obtivéssemos acesso apenas aos dados essenciais para a pesquisa. A partir daí, houve a coleta de dados, no período de abril a junho de 2020, em conformidade com os parâmetros avaliados.

Para a extração dos dados dos prontuários, foi construída uma ficha própria do estudo com os parâmetros a seguir (**APÊNDICE A**): incidência da tuberculose cutânea no serviço, entre os anos de 2009 e 2019, procedência, sexo, idade e ocupação dos pacientes. Além disso, fatores como descrição clínica da lesão e tempo de evolução dos sintomas, exames utilizados para diagnóstico, comorbidades associadas, medicações de uso prévio, tempo e forma de tratamento, casos de recidiva, de cura e demais motivos para interrupção da terapêutica foram analisados.

Essas informações foram registradas e categorizadas em uma planilha criada no Microsoft Office Excel 2013. Foram armazenadas em *pen drive*, cuja posse foi exclusivamente dos acadêmicos e do pesquisador responsável pelo estudo. Foi realizado a análise estatística das informações coletadas e registradas no Excel e os resultados foram expressos em forma de porcentagens, tabelas ou gráficos.

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Brasília, tendo sido aprovado para a realização do estudo por meio do

parecer n. 3.946.390/20 e homologado na 5ª Reunião Ordinária do CEP-UniCEUB do ano em 3 de abril de 2020. (**ANEXO A**). Além disso, também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília (instituição coparticipante) (**ANEXO B**). Em ambos os comitês, a pesquisa foi isenta de aplicação de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) a partir da apresentação de documento assinado pela responsável legal pelos prontuários do HUB (**ANEXO C**).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

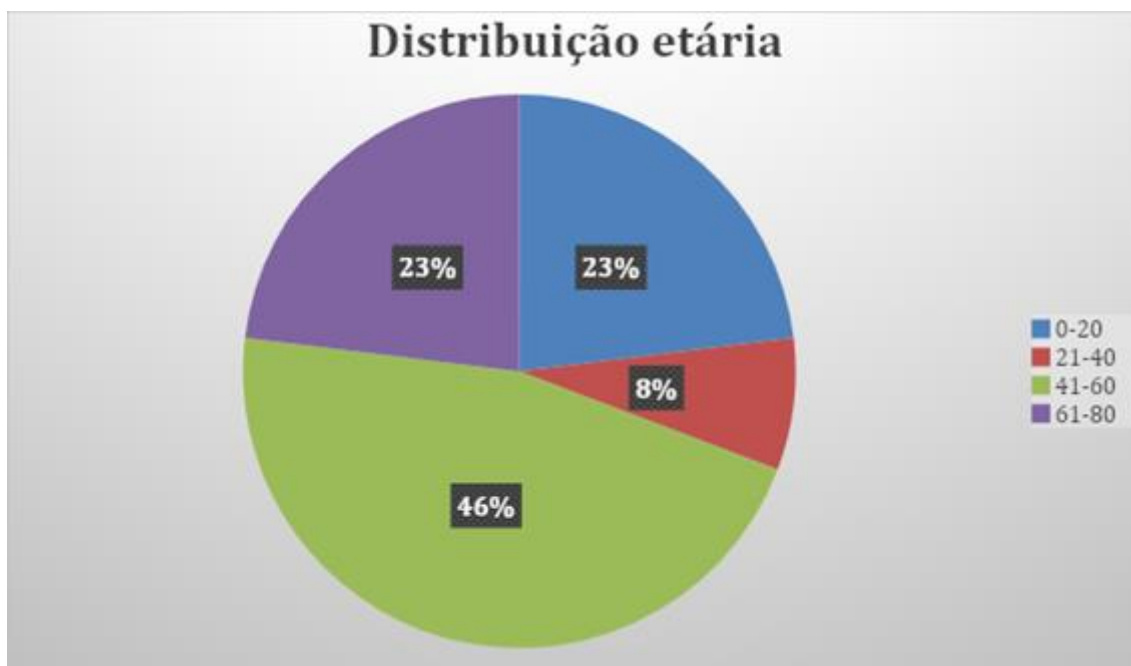
RESULTADOS

Foram analisados todos os prontuários físicos dos pacientes atendidos no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário do Distrito Federal (HUB) que tiveram diagnóstico primário de Tuberculose Cutânea (TBC) e iniciaram e terminaram o tratamento entre o primeiro semestre de 2009 até o final do primeiro semestre de 2019. Dos pacientes inicialmente selecionados, 12 preenchem os critérios do estudo e foram incluídos. Desses, foram identificados dados epidemiológicos como: sexo, idade, naturalidade e procedência, tempo de evolução da lesão, acometimento de outros órgãos se não a pele, comorbidades e tempo de tratamento. As descrições das lesões também foram valorizadas na análise, mas não foram encontrados registros nos prontuários que permitissem identificar a forma clínica específica da TBC.

Dados epidemiológicos

Com relação à distribuição de gênero dos pacientes analisados, pode-se inferir que houve um acometimento maior no sexo masculino do que no feminino, sendo 8 homens (66%) e 4 mulheres (33%) com diagnóstico de TBC. Houve também uma distribuição heterogênea com relação à faixa etária dos pacientes. As pessoas entre 41-60 anos foram responsáveis pela metade dos casos encontrados, seguidos dos pacientes entre 61-80 anos (25%), 0-20 anos (16,6%) e 21-40 anos (8,3%), conforme Figura 1. Foi constatado apenas um caso em criança (0-12 anos), sendo este o paciente mais jovem com 10 anos. O paciente mais idoso apresentava 78 anos.

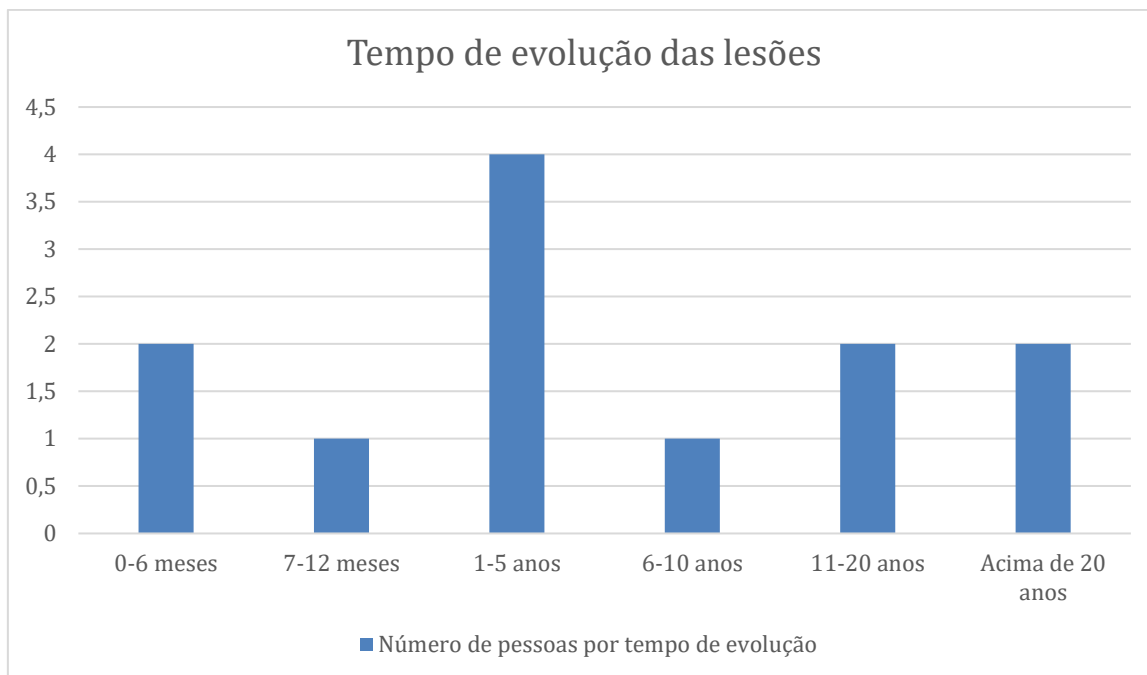
Figura 1 – Distribuição por faixa etária



Foi observado que a maioria dos pacientes eram residentes do Distrito Federal (75%), área que envolve Brasília e regiões do entorno, mas também foram identificadas pessoas que residiam em Minas Gerais (16,6%) e Goiás (8,3%), que foram procurar atendimento no Hospital Universitário. Dessa forma, foram identificadas 5 pessoas provenientes do Centro-Oeste (41,6%), seguidas de 3 do Sudeste e 3 do Nordeste (33,3%) e somente uma da região Norte (8,33%). No que se refere à ocupação, os resultados foram bastante diversificados. Predominaram os estudantes (16,7%), aposentados (16,7%) e trabalhadores domésticos (16,7%). Foram relatadas também ocupações como agente administrativo, corretor, dona de casa, lavrador, indígena e repositor de mercado.

O tempo de procura por atendimento, após o surgimento das alterações de pele, teve um espectro de variação considerável, que oscilou entre 4 meses até 50 anos. É importante ressaltar nesse tópico que, em muitos casos, a lesão não permaneceu evidente de forma contínua, mas houve períodos de remissão e exacerbação da apresentação cutânea. Dessa forma, o dado analisado foi com relação ao tempo total da presença de lesões sem tratamento, mesmo que ela não estivesse necessariamente manifesta. Assim, pode-se concluir que a maioria dos pacientes (75%) procurou atendimento depois de um ano de doença, e 33,3% destes (4 em 9), só o fizeram depois de 10 anos.

Figura 2 – Distribuição por tempo de evolução das lesões



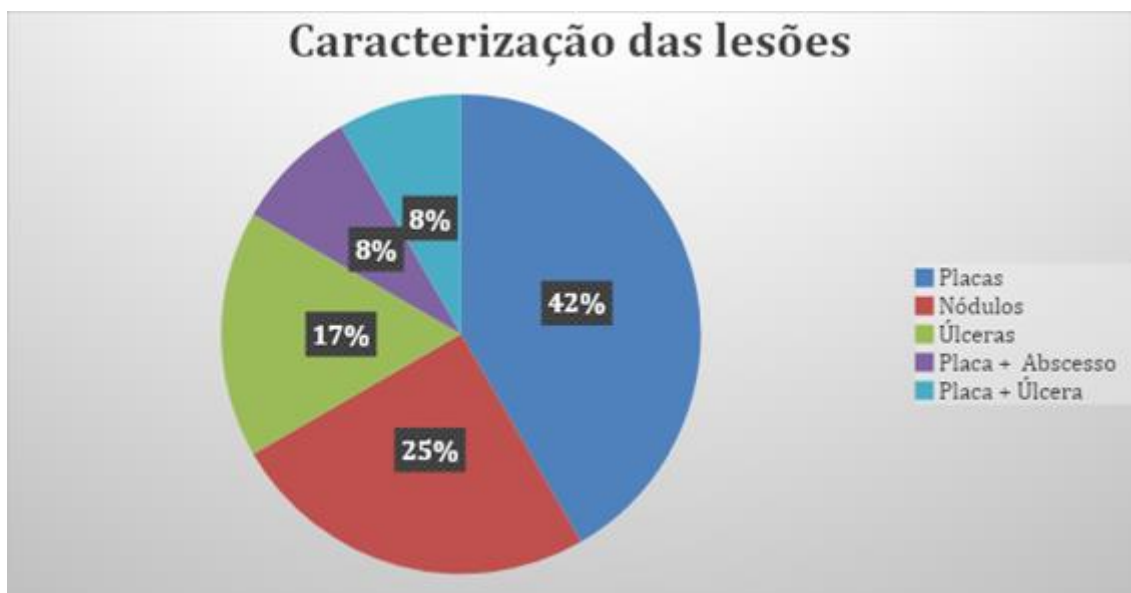
Apresentação clínica

Dos 12 pacientes, 3 apresentavam acometimento extra-cutâneo, sendo dois com envolvimento linfonodal e um com manifestação ocular da TB, concomitante com a TBC. Apesar de a maioria dos pacientes não ter procurado atendimento médico imediato (75% após um ano de evolução das lesões), observou-se que dois pacientes com TB ganglionar recorreram ao serviço de saúde antes de seis meses de evolução das lesões. O terceiro paciente persistiu com as lesões por dois anos antes de buscar tratamento.

Com relação às comorbidades apresentadas, foi observada a ocorrência de doenças autoimunes em 3 dos pacientes (25%) da amostra, sendo que as patologias em questão são: Doença de Chron metastático, Lúpus Eritematoso Sistêmico Subagudo Vitiligoide e Hipotireoidismo. Em 2 pacientes (16,6%) dos indivíduos, observou-se diagnóstico de neoplasia, sendo um caso de Leucemia Linfoide Crônica, cujo tratamento foi finalizado antes do diagnóstico de TBC, e um paciente com suspeita de Câncer de Próstata, após a realização parcial do tratamento anti-tuberculínico. Nenhum dos pacientes apresentou teste para HIV positivo. Além disso, foram contabilizados três pacientes (25%) tabagistas, e um caso de ex-tabagista, tendo este interrompido o hábito há 28 anos. Não houve relatos de etilismo.

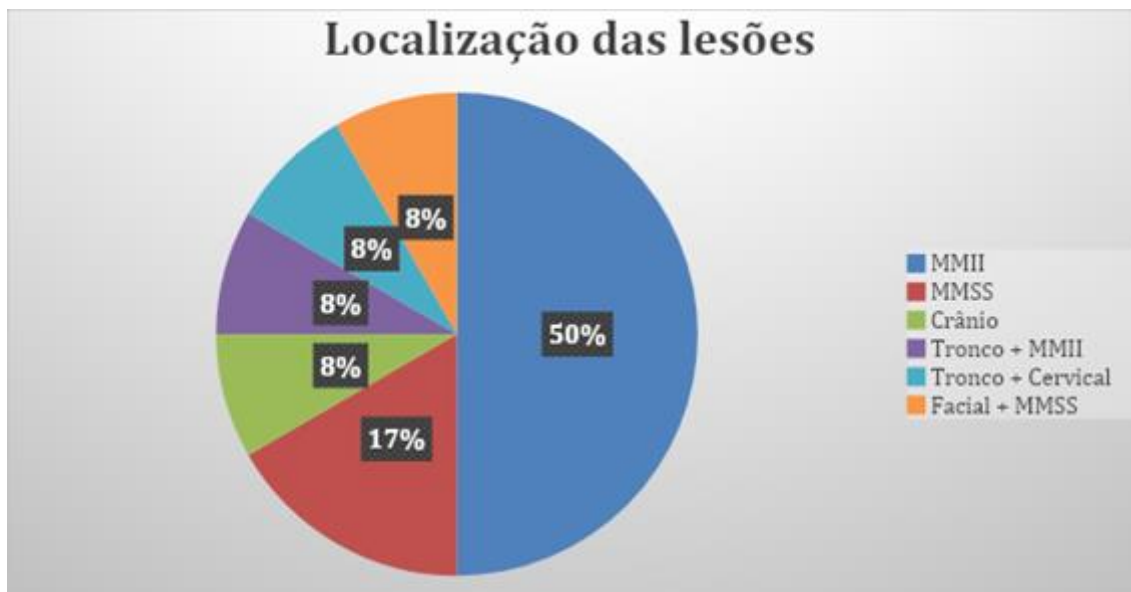
As descrições das lesões também foram valorizadas na análise, estando presentes nos prontuários dos 12 pacientes, mas não foram encontrados registros suficientes que permitissem identificar a forma clínica específica da TBC. A maioria das alterações de pele foram descritas como placas (41,6%), seguidas de lesões nodulares (25%) e úlceras (16,3%). As associações de placas e abscessos ou placas e úlceras corresponderam somente a 8,3% do total das lesões, conforme Figura 3.

Figura 3 – Distribuição por características das lesões



O local de acometimento das lesões foi mais frequentemente encontrado nos membros inferiores (MMII) (50%), sendo observado a mesma quantidade de casos na coxa e na perna (2 em cada um dos sítios), 1 caso com acometimento de tornozelo e 1 sem especificação. Além disso, desses 50% dos casos, dois terços foram unilaterais. Em seguida, os membros superiores (MMSS) foram os locais mais afetados, resultando em 16,6%, vindo depois os seguintes locais: cabeça; tronco e membros inferior; tronco e cervical; face e membros superiores, todos com 8,3% de prevalência cada, vide Figura 4.

Figura 4 – Distribuição por localização das lesões



Dados do diagnóstico

Com relação à investigação diagnóstica, 41,7% dos pacientes não realizaram a baciloscopia de escarro. O restante das pessoas que fez este exame (58,3%) obteve resultado negativo para BAAR. Apenas 4 pacientes (33,3%) realizaram a cultura de escarro, todos apresentando resultado negativo. Já a cultura de pele foi realizada por 25% dos pacientes, sendo encontrado neste exame, apenas fungos não especificados, não identificando *Mycobacterium tuberculosis*. A maioria dos pacientes se submeteu ao PPD (91,7%). Destes, somente 2 pacientes (18,2%) foram classificados como não reator. Os demais pacientes (81,8%) mostraram-se como reator forte. Todos os pacientes pesquisados apresentaram histopatologia sugestiva de tuberculose cutânea.

Figura 5 – Taxa de exames diagnósticos realizados

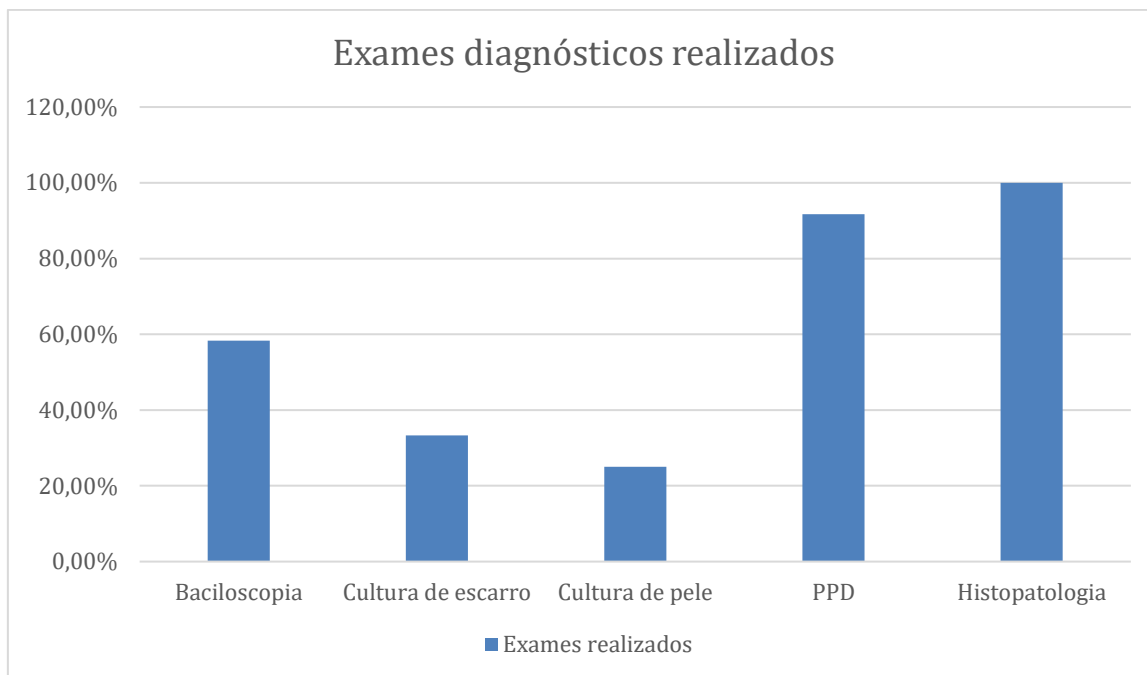


Figura 6 – Taxa de exames com resultados sugestivos para TBC



Dados terapêuticos

Todos os pacientes realizaram o tratamento com um esquema terapêutico. Onze pacientes (91,7%) começaram o tratamento com o esquema I (RHZ por 2 meses e RH por 4 meses), durante o período avaliado. Destes, dois pacientes evoluíram com recidiva após cura, tendo que fazer o re-tratamento com o esquema IR (esquema básico associado à

etambutol na primeira fase). Apenas um paciente iniciou o tratamento com o esquema IR, pois já havia entrado no serviço com histórico de terapia contra TBC. A forma de tratamento foi em sua maioria, auto-administrada (58,3%). O tratamento supervisionado, ou seja, os médicos observaram a utilização das medicações pelos pacientes, ocorreu em 16,7% dos pacientes. Não há registro para a forma de administração da medicação para os demais pacientes.

O número de pessoas que apresentaram cura como desfecho foi menor que a metade. Apenas cinco pacientes (41,7%) obtiveram sucesso com o tratamento. A média de tempo entre o início do tratamento e a cura foi de 357,4 dias, sendo o período mais curto de 180 dias, e o período mais longo de 731 dias. Dos demais pacientes, dois (16,7%) não apresentaram resposta clínica ao tratamento.

Dois pacientes (16,7%) ainda estão em tratamento e dois (16,7%) pacientes evadiram o acompanhamento clínico. Dois (16,7%), obtiveram uma mudança de diagnóstico para Leishmaniose Tegumentar Americana. Importante ressaltar que destes com alteração de diagnóstico, um paciente apresentou PPD não reagente, o outro não realizou o PPD e ambos tiveram histologia sugestiva para TBC. Um paciente (8,3%) fez transferência para dar continuidade à terapia em outro hospital.

Figura 6 – Resultados em tratamento



DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa foram relevantes, pois podem contribuir com a equipe de saúde, demonstrando vulnerabilidades e prováveis determinações para a composição e/ou concretização dos protocolos de identificação e tratamento da tuberculose cutânea, tendo em vista a melhores diagnósticos e prognósticos deste agravo.

Assim, acredita-se que o estudo proposto possa demonstrar a incidência da tuberculose cutânea, definir e caracterizar os subtipos da doença mais prevalentes, e acompanhar o prognóstico comum, relacionando-o ao desfecho terapêutico. Desta forma, será possível tornar este estudo um instrumento capaz de refletir uma qualificação adequada dos profissionais de saúde e dos responsáveis pela gestão de saúde do DF.

Os dados da pesquisa foram obtidos por meio de busca manual e ativa de prontuários não eletrônicos, e por isso, foram encontradas dificuldades, como: registros incompletos e insuficientes das apresentações clínicas dos pacientes nos prontuários, leitura comprometida pela grafia manuscrita, desorganização da ordem cronológica da evolução do paciente, fichas não encontradas no sistema de arquivamento. Tais fatos, além de lesar a análise e a qualidade da pesquisa, são fatores que podem ser inconvenientes ao paciente. Isto demonstra a relevância de aprimorar o sistema de registro e arquivamento dos prontuários, evitando futuros prejuízos.

O estudo presente registrou prevalência de 12 casos de TBC no Hospital Universitário de Brasília entre 2009 e 2019. A baixa prevalência desse acometimento cutâneo é reforçado pelo estudo de Igazli et al(2004), que registrou 2533 casos de TB entre os anos de 1996 e 2000, dos quais foram analisados os registros de 636 pacientes com TB extrapulmonar e desses foram encontrados somente 12 com diagnóstico de Tuberculose Cutânea, correspondendo a 1,9% de TB extrapulmonar.³² Além disso, Spelta e Diniz (2016), ao analisarem 2510 pacientes com TB, encontraram somente 11 (0,44%) com acometimento clínico e patológico compatível com TBC.³³

Além disso, no presente estudo foi identificado um predomínio de aproximadamente 66% no sexo masculino, diferentemente do descrito na maioria dos estudos sobre TBC.^{33,34,35,36,37,38} Azevedo e Oliveira (2016), por exemplo, analisaram 26

pacientes com diagnóstico de TBC, sendo 18 mulheres e 8 homens (30%).³⁹ Porém, percebe-se que na Espanha, Índia, China, Hong Kong e Mali, o sexo masculino apresenta maiores taxas de incidência desta doença.^{40,41,42,43,44,45,46,47} Em um estudo realizado em Marrocos por Zouhair et al (2007), local em que a apresentação cutânea de Tuberculose fica em 5º lugar, a relação dos casos de TBC entre homens e mulheres foi de 1.03, mostrando uma leve predominância masculina.⁴⁸

A faixa etária em que se encontraram mais casos de TBC foi entre 41-60 anos, com mediana de 53 anos, sendo essa um pouco mais tardia do que o observado na literatura, que evidencia resultados entre 35 e 48 anos.^{33,34,36,38,39,41,50} No estudo de Zhang et al (2018) mais de 77,6% dos pacientes analisados com diagnóstico de TBC estavam na faixa etária entre 10 e 49 anos, com a maior incidência (61,9%) entre 10 e 39 anos.¹⁹ No presente estudo, somente 41,6% dos pacientes estavam entre a faixa etária de 10-49 anos.

A variação etária observada no presente estudo pode estar diretamente relacionada com a procura tardia por atendimento em centro especializado. Observamos que um terço dos pacientes procuraram atendimento após 5 anos de evolução da lesão cutânea, com variação entre 4 meses e 50 anos. Dessa forma, na pesquisa analisada foi observado um tempo de persistência maior da lesão, prévia ao diagnóstico, do que em trabalhos como o de Zouhair et al (2007), que mostrou que esse período variou entre 1 mês e 12 anos em seu estudo.⁴⁸

Nota-se que, apesar da maioria dos pacientes residirem no DF, apenas 25% encontrava-se no Plano Piloto. Sendo assim, a maior parte reside distante do centro de atendimento estudado. Tal fato pode ser uma barreira para a continuidade adequada do tratamento, uma vez que a acessibilidade geográfica depende de transporte motorizado para o deslocamento e implica em perda de tempo, energia e dinheiro.⁵¹

Com relação à ocupação, pode-se observar uma predominância de profissões cuja qualificação técnica seja relacionada com a baixa escolaridade e poder aquisitivo. Pode-se observar que este é o padrão nos estudos já realizados sobre o tema.^{33,38,41,45,52}

Quando analisamos as comorbidades associadas, nenhum dos pacientes analisados apresentava sorologia para HIV positivo, ao contrário do que mostram muito estudos no

Brasil e em diferentes locais do mundo.^{33,35,38,40,46,53,54} Contudo, o percentual de pessoas imunossuprimidas por terapia medicamentosa foi de 16,7%, e estes apresentaram uma média de tempo da evolução clínica mais prolongada que os demais, com média de 11,5 anos de evolução.

A porcentagem de tabagistas foi compatível com o encontrado na Espanha, no estudo de García-Rodríguez et al (2008), de 21,8%.³⁵ Já na publicação de Mann (2019), no Rio de Janeiro, a proporção de fumantes foi ligeiramente menor, apresentando índice de 17,3%.³⁸ Em comparação com o trabalho realizado no Espírito Santo, no qual 50% dos pacientes faziam uso do cigarro, essa taxa foi bem inferior.³³ O hábito de fumar causa comprometimento do sistema imune, favorecendo o surgimento de tuberculose.^{55,56}

Pelos registros de prontuário não foi possível determinar com exatidão o subtipo de TBC apresentado por cada paciente. No entanto, baseado na caracterização das lesões de pele, observou-se que 41,6 % delas foram descritas exclusivamente como placas, sendo que um caso apresentou a associação de placa e abscesso e outro caso foi composto por placas e úlceras. De acordo com o estudo de Chen et al (2003) a apresentação de lesões em placa é mais comum nos casos de Lúpus Vulgar e TB verrucosa.⁵⁰ Essa afirmação é corroborada pelo trabalho desenvolvido por Zhang et al (2018), que demonstrou que as placas constituíram as lesões elementares mais prevalentes nos dois subtipos de TBC citados, correspondendo a 38,4% dos casos de Lúpus Vulgar e 48,3% em pacientes com TB verrucosa.¹⁹

Além disso, a presença de lesões nodulares também representa uma proporção significativa (25%) dos casos encontrados no estudo. Essa manifestação é encontrada principalmente na forma de tuberculidites: Eritema Indurado de Bazin.^{19,33,50} O eritema indurado de Bazin (EIB) é uma paniculite que se manifesta como nódulos dolorosos em extremidades inferiores.⁵⁸ Contribuindo com a nossa interpretação de alguns casos serem de EIB, encontramos seis pacientes (50%) com lesões em membros inferiores. Este dado está de acordo com os resultados obtidos pelo trabalho brasileiro de Spelta e Diniz (2016), que demonstraram 65,8% das lesões em MMII, sendo que a maioria destas lesões correspondem a casos de Eritema Indurado de Bazin.³³

Avaliando os exames diagnósticos, a cultura de pele foi realizada por menos da metade dos pacientes, apresentando resultado para *Mycobacterium tuberculosis* negativo de forma absoluta. Estas culturas negativas foram descoincidente com os estudos de Mann (2019) (42,7% culturas positivas) e de Santos et al (2014) (23%).^{38,58} Porém, tal fato pode ser explicado por que a maioria dos casos de tuberculose cutânea são paucibacilares, tendo resultados na cultura e baciloscopia pouco positivos e, assim, a cultura escassamente solicitada na rotina.^{59,60}

Em contrapartida, o teste tuberculínico foi reator forte para a grande maioria dos pacientes. Este teste é importante para corroborar com a suspeita diagnóstica de TB paucibacilar. Da mesma forma, a histopatologia foi sugestiva para TBC em sua totalidade. Alta positividade deste teste diagnóstico também pode ser visto nos estudos de Bhutto et al (2002), Hsiao et al (2003), Dwari et al (2010), Goyal et al (2011), Puri (2011), García-Rodríguez et al (2008), Ranawaka et al (2010) e Spelta e Diniz (2016).^{33,35,41,44,46,49,50,53} Desse modo, o diagnóstico da generalidade de TBC é feito por meio de bases clínicas, histopatologia de pele sugestiva e PPD positivo.^{38, 49}

A dificuldade diagnóstica foi representada neste estudo. Dois pacientes (16,7%) apresentaram mudança de diagnóstico para Leishmaniose tegumentar americana após cerca de nove a dez meses de tratamento para a TBC. Ambos pacientes só apresentaram histologia sugestiva para Tuberculose cutânea. O PPD de um deles resultou em não reagente e a de outro não foi realizado. Durante o período de estudo (2009 a 2019), houve escassez de fornecimento do PPD aos centros de saúde. O produtor dos destes testes, o laboratório dinamarquês *Statens Serum Institut* interrompeu a fabricação após ser adquirido pela multinacional francesa Sanofi, em 2014, só retornando a produção em 2017. Talvez este seja o motivo da ausência de PPD em alguns pacientes.

Apenas sete pacientes completaram o tratamento para TBC no HUB, e destes, 71,4% obtiveram cura. Foi utilizado o esquema padrão, recomendado pelo Ministério da saúde. A resposta terapêutica, apesar de satisfatória, foi menor do que a apresentada por Danielle Mann (2019), de 97,3% no Rio de Janeiro.³⁸ A média de tempo de tratamento foi bem superior a seis meses, tempo indicado pelas entidades de saúde para a forma pulmonar. Neste estudo, o tempo médio dos pacientes que obtiveram cura foi de um ano.

Dois pacientes (16,7%) não obtiveram resposta ao tratamento. Isto pode decorrer da resistência medicamentosa, a qual se dá na forma multidroga-resistente, cuja resistência ocorre pelos antibióticos rifampicina e isoniazida, associado ou não a resistência às outras drogas de primeira linha. Pode acontecer também a tuberculose extensivamente resistente, que além da rifampicina e isoniazida, não responde a fluoroquinolona e as demais medicações de segunda linha (amicacina, capreomicina e canamicina). Há ainda a resistência a Rifampicina. Em 2016, foram registrados 600 mil novos casos e 240 mil mortes por multidroga resistência e resistência à rifampicina, além de 8000 casos da forma extensivamente resistente.^{61,62}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram constatados estudos semelhantes no Distrito Federal, sendo este o primeiro realizado nesta região. Este fato contribui com a evidência de que há escassez na literatura científica sobre este assunto.

Encontraram-se 12 casos de Tuberculose cutânea no período de 10 anos no Hospital Universitário de Brasília, centro de referência para manejar casos de tuberculose. O acometimento ocorreu predominante em pessoas do gênero masculino, pessoas de meia-idade, e indivíduos com baixa renda.

Não foram identificadas pessoas com histórico de HIV. Porém, constatou-se que pessoas imunossuprimidas por terapia medicamentosa evoluíram com quadro clínico por tempo mais prolongado que os demais.

As lesões mais comumente observadas foram placas, abscessos e nódulos, sendo assim, possivelmente, os tipos mais comuns o Lúpus Vulgar, TB verrucosa e Eritema Indurado de Bazin.

Foram importantes para o diagnóstico a história clínica do paciente, PPD e histopatologia. Como a maioria das lesões são paucibacilares, é comum que a cultura de pele tenha resultado negativo.

Para o diagnóstico diferencial de lesões semelhantes, deve-se realizar exames específicos. A Leishmaniose Tegumentar Americana foi o diagnóstico diferencial mais importante observado neste estudo e para a exclusão deste pode-se realizar cultura, intradermorreação de Montenegro e PCR. Micoses profundas como a

paracoccidioidomicose e esporotricose também são condições a serem investigadas e excluídas por meio da cultura de fungos.

Constata-se que o tratamento realizado é o padrão, preconizado pelo Ministério da Saúde, porém, a maioria dos casos ocorre por um período de tempo mais prolongado que os seis meses inicialmente recomendado. O acompanhamento por meio do antibiograma é inviável nas formas cutâneas, tendo em vista a escassez de bacilos nas lesões, resultando, assim, em culturas negativas. Desta forma, percebe-se a necessidade de estabelecer critérios clínicos para identificar formas e TBC resistentes e para definir o momento adequado da mudança terapêutica.

REFERÊNCIAS

- 1- Van Zyl L, du Plessis J, Viljoen J. Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(6):629-638. doi:10.1016/j.tube.2014.12.006.
- 2- Szmygin-Milanowska K, Grzywa-Celińska A, Zwolska Z, Krawczyk P, Guz L, Milanowski J. 'TB or not TB?' Problems of differential diagnosis of cutaneous mycobacteriosis and tuberculosis-A Case Study and interdisciplinary discussion. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(1):97-102. doi:10.5604/12321966.1196861.
- 3- Stop TB Partnership. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011-2015: Transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva: Stop TB Partnership; 2010.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Série histórica da taxa de incidência de tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 5- Dias MFR, Gavazzoni BFF, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An. Bras. Dermatol.* 2014; 89(6): 925-938. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142998>.
- 6- Hill M; Sanders C. Cutaneous tuberculosis. *Microbiol Spectrum* 5(1):TNMI7-0010-2016. doi:10.1128 /microbiolspec.TNMI7-0010-2016
- 7- Mello RB, Vale ECS; Baeta IGR. Scrofuloderma: a diagnostic challenge. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2019; 94(1):102-104
- 8- Paredes CF et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*. 14;32(1). pii: e00069-18. doi: 10.1128/CMR.00069-18, 2018.
- 9- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, 2011
- 10- Morris JN. *Uses of epidemiology*. 3ª ed. Churchill Livingstone, Edimburgo. 1975.
- 11- Pacheco C et al. Tuberculose cutânea como abscesso tuberculoso metastático. *J. bras. pneumol*. 2015; 41 (2):200-202, Apr. 2015 .
- 12- Wang H et al. Cutaneous tuberculosis: a diagnostic and therapeutic study of 20 cases. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011, 22(6):310-314.
- 13- Nitu FM et al. Tuberculosis and its particularities in Romania and worldwide. *Romanian journal of morphology and embryology*. 2017, 58 (2): 385-392.
- 14- Murry WT. et al. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis. *Diagnostic cytopathology*, 2018, 47(5):458-468

- 15- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Implantação do plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Bol Epidemiológico. Brasília, 2018.
- 16- Nagarajan S; Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018, 18 (4): 333-341.
- 17- Ramirez LM, Menendez AS, Noguera AA. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Rev Esp Sanid Penit*. 2015, 17: 3-11.
- 18- Dicko A et al. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali. *The Pan African medical journal*. 2017, 27: 102-102.
- 19- Zhang J et al. Cutaneous tuberculosis in China—A multicentre retrospective study of cases diagnosed between 1957 and 2013. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018, 32 (4): 632-638.
- 20- Yates VM et al. *Mycobacterial Infections* In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7^a ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p.10-18. 28
- 21- Ljubenovic M et al. Cutaneous tuberculosis and squamous-cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(3):541-4
- 22- Aguilar I, Granados e, Palacios R, Martin E, Sánchez MA, Santos J. Fatal case of tuberculous chancre in a patient with AIDS. *Journal of infection*; 2007, 54(3):e137-9
- 23- Vora RV. et al. Tuberculosis verrucosa cutis with multifocal involvement. *Indian Dermatol Online J* 2016;7:60-2
- 24- Ezzedine K et al. Orificial Tuberculosis in an Immunocompetent Careworker. *Acta Dermato-Venereologica*; França, 2010, 90(5): 552-553 doi: 10.2340/00015555-0923
- 25- Hendra, Gunawan et al. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series. *Int J Mycobacteriol* 2018; 7:288-91
- 26- Machan A et al. Tuberculous gummas: Epidemiological, clinical, bacteriological, immunological, and therapeutic features. *Int J Mycobacteriol* 2018; 7:203-11
- 27- Marco A et al . Tuberculous gumma or metastatic tuberculous abscess as initial diagnosis of tuberculosis in an immunocompetent patient: an unusual presentation. *Rev. esp. sanid. penit*, Barcelona. 2014, 16 (2): 59-62.
- 28- Hallensleben N et al. Tuberculids: cutaneous indicator diseases of Mycobacterium tuberculosis infection in young patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016, 30(9): 1590-1593. doi:10.1111/jdv.13723
- 29- Maldonado BC et al. Nested Polymerase Chain Reaction and Cutaneous Tuberculosis. *The American Journal of dermatopathology*. 2018, 41(6):428-435

- 30- Khadka P, Koirala S; Thapaliya J. Cutaneous tuberculosis: clinicopathologic arrays and diagnostic challenges. *Dermatology research and practice*, 2018, v. 2018 (7201973): 1-9
- 31- Hamdouni EM et al. Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study. *BMC infectious diseases*. 2019, 19(1): 316
- 32- Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I, Yildiz F. Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical and Epidemiologic Spectrum of 636 Cases. *Archives of Medical Research*. 2004, 35: 435–441
- 33- Spelta K, Diniz LM. Cutaneous tuberculosis: a 26-year retrospective study in an endemic area of tuberculosis, Vitória, Espírito Santo, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* . 2016; 58: 49. <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658049>.
- 34- Yates VM, Ormerod LP. Cutaneous tuberculosis in Blackburn district (U.K.): a 15-year prospective series, 1981–95. *Br J Dermatol* 1997; 136: 483–489.
- 35- Garcia-Rodríguez JF, Monteagudo-Sanchez B, Mariño-Callejo A. [Cutaneous tuberculosis: a 15-year descriptive study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 205–211.
- 36- Marcoval J, Alcaide F. Evolution of cutaneous tuberculosis over the past 30 years in a tertiary hospital on the European Mediterranean coast. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 131–136.
- 37- Chong LY, Lo KK. Cutaneous tuberculosis in Hong Kong: a 10-year retrospective study. *Int J Dermatol*. 1995; 34: 26-9.
- 38- Mann D et al. Cutaneous tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a series of 75 cases. *International Journal of Dermatology*. Rio de Janeiro. 2019, 58(12):1451-1459
- 39- Azevedo T, Oliveira M. Analysis of cutaneous tuberculosis cases reported from 2000 to 2013 at a university hospital in Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016,49(3):373-375, doi: 10.1590/0037-8682-0328-2015.
- 40- Fariña MC et al. Cutaneous tuberculosis: a clinical, histopathologic e bacteriologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1995,33:433-40.
- 41- Bhutto AM, Solangi A, Khaskhely NM, Arakaki H, Nonaka S. Clinical and epidemiological observations of cutaneous tuberculosis in Larkana, Pakistan. *Int J Dermatol*. 2002, 42: 159-65
- 42- Ho CK, Ho MH, Chong LY. Cutaneous tuberculosis in Hong Kong: na update. *Hong Kong Med J*. 2006; 12:272-7.
- 43- Umapathy KC, Begum R, Ravichandran G, Rahman F, Paramasivan CN, Ramanathan VD. Comprehensive findings on clinical, bacteriological, histopathological and therapeutic aspects os cutaneous tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2006;2: 1521-8.
- 44- Puri N. A clinical and histopathological profile os patients with cutaneous tuberculosis. *Indian J dermatol*. 2011;56:550-2.
- 45- Hazarika D, Thakur B, Verma S. A clinicopathological study of cutaneous tuberculosis at Dibrugarh district, Assam. *Indian J Dermatol*. 2012; 57:63.

- 46- Dwari B, Ghosh A, Kishore P, Paudel R. A clinicaledemiological study of 50 cases of cutaneous tuberculosis in a tertiary care teaching hospital in Pokhara, Nepal. *Indian J Dermatol.* 2010; 55: 233.
- 47- Sharma S, Sehgal VN, Bhattacharya SN, et al. Clinicopathologic spectrum of cutaneous tuberculosis: a retrospective analysis of 165 Indians. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 444–450.
- 48- Zouhair K, Akhdari N, Nejjam F, Ouazzani T, Lakhdar H. Cutaneous tuberculosis in Marrocco. *Int J Infect Dis.* 2007; 11:209-12
- 49- Ranawaka RR, Abeygunasekara PH, Pererera E, Weerakoon HS. Clinico-histopathological correlation and the treatment response of 20 patients with cutaneous tuberculosis. *Dermatol Online J.* 2010; 16:13
- 50- Hsiao PF, Tzen CY, Chen HC, Su HY. Polymerase chain reaction based detection of *Mycobacterium tuberculosis* in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 281-6
- 51- Arakawa, T et al . Acessibilidade ao tratamento de tuberculose: avaliação de desempenho de serviços de saúde. *Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto.* 2011, 19(4):994-1002.
- 52- Salvato, MA.; Ferreira, PCG.; Duarte, AJM. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. *Estudos Econômicos (São Paulo).* 2010, 40(4):753– 791.
- 53- Varshney, A.; Goyal, T. Incidence of Various Clinico-Morphological Variants of Cutaneous Tuberculosis and HIV Concurrence: A Study from the Indian Subcontinent. *Annals of Saudi Medicine.* 2011, 312(2): 134–139.
- 54- Terranova, M, Padovese V, Fornari U, Morrone A. Clinical and Epidemiological Study of Cutaneous Tuberculosis in Northern Ethiopia. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2008, 217(1): 89–93, 2008.
- 55- Almaguer-Chávez J, Ocampo-Candiani J, Rendón A. Current panorama in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Actas dermo-sifiliograficas,* 2009, 100(7): 562–570.
- 56- Handog EB, Gabriel TG, Pineda RTV. Management of cutaneous tuberculosis. *Dermatologic Therapy.* 2008, 21 (3): 154–161.
- 57- Nascimento LV, Azulay RD, Neves RG, Rabello FE. Tuberculose cutanea indurativa de Bazin. *An Bras Dermatol.* 1983; 58(4): 147-52
- 58- Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VLS. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - Part I. *An. Bras. Dermatol.* 2014, 89(2): 219-228.
- 59- Ramam M et al. MRNA and DNA PCR Tests in Cutaneous Tuberculosis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2013, 79(1):65-69

- 60- Frankel A, Penrose C; Emer J. Cutaneous Tuberculosis: A Practical Case Report and Review for the Dermatologist. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2009, 2(10):19–27.
- 61- Hamdouni ME; Bourkadi JE, Benamor J; Hassar M; Cherrah Y. Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multicentric prospective study Mariam El Hamdoun. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 316. doi: [10.1186/s12879-019-3931-5](https://doi.org/10.1186/s12879-019-3931-5)
- 62- Organização Mundial da Saúde. Global Tuberculosis Report. 2017

APÊNDICES

APÊNDICE A – Variáveis pesquisadas nos pacientes com diagnóstico de Tuberculose Cutânea no HUB

Número do caso

Idade

Sexo

Procedência/ Naturalidade

Ocupação

Descrição clínica da lesão

Outros órgãos comprometidos

Tempo de evolução (meses)

Outras comorbidades

Baciloscopia de 1º escarro

Baciloscopia de 2º escarro

Cultura de escarro

Cultura de outros materiais biológicos (pele)

PPD

Histopatologia

Raio X de Tórax

Outros Exames complementares

HIV

Forma clínica

Tipo de entrada no sistema

Esquema terapêutico

Data de início do tratamento

Situação de encerramento – motivo e data.

ANEXOS

São elementos pós-textuais opcionais que o autor insere no trabalho; não são de sua autoria, mas servem de fundamentação, comprovação e ilustração. É recomendável que sejam anexados os documentos mais importantes usados ou citados. Os anexos não são obrigatórios, mas podem ajudar a organizar o corpo do texto, evitando que imagens, tabelas ou gráficos quebrem o ritmo de leitura.

Os anexos, como os apêndices, devem ser identificados por letras maiúsculas, localizadas na região central da página, acompanhados pela palavra ANEXO e com as letras do alfabeto colocadas de forma subsequente; por exemplo, se o texto apresenta três anexos, esses devem ser identificados por ANEXO A, ANEXO B e ANEXO C. Além disso, os anexos devem estar em folhas separadas. Não importa se o anexo tenha apenas um parágrafo ou meia página. Se houver mais de um anexo, cada um deve ocupar uma página individual para facilitar sua localização. O título do anexo segue o seguinte exemplo: ANEXO A - Título do anexo.

Os anexos devem ter suas páginas numeradas na ordem do trabalho realizado e constar no sumário.