



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

DANIELLE MANN

**EVOLUÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM TUBERCULOSE
CUTÂNEA ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ – RJ, ENTRE 2000 E 2016.**

Rio de Janeiro

2018

**EVOLUÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM TUBERCULOSE
CUTÂNEA ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ – RJ, ENTRE 2000 E 2016**

DANIELLE MANN

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para obtenção de grau de Mestre em Ciências da Saúde, sob a orientação da Dr.^a Maria Clara Gutierrez Galhardo e Dr.^a Solange Cesar Cavalcante.

Rio de Janeiro
2018

DANIELLE MANN

EVOLUÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM TUBERCULOSE
CUTÂNEA ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ – RJ, ENTRE 2000 E 2016.

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas para obtenção de
grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadores: Dr.^a Maria Clara Gutierrez Galhardo e Dr.^a Solange Cesar Cavalcante.

Aprovada em: 07/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Valéria Cavalcanti Rolla - INI/Fiocruz (Presidente)

Dr.^a Tullia Cuzzi Teichner – UFRJ (Membro)

Dr.^a Paula Dadalti Granja - UFF (Membro)

Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas - INI/Fiocruz (Revisor)

Dr. Antônio Carlos Francesconi do Valle – INI/Fiocruz (Suplente)

A Deus, aos meus pais Mann e Gizélia, à minha irmã Giselle e ao meu companheiro e amigo Tiago. Sem o seu amor incondicional, paciência, motivação e eterna compreensão, nada teria se iniciado, perseverado e finalmente concluído.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo me fogem as palavras que permitam agradecê-la à altura. Lembro-me da sua expressão serena no primeiro contato no “sótão” e nos dias seguintes da sua solicitude e atenção. Obrigada pela sensação de segurança, pelo acolhimento, pelo carinho e pelos inesquecíveis momentos de café com conversa descontraída. Obrigada por ser mais que uma orientadora, mas sim uma força propulsora que nos impele a nos desenvolvermos e acreditarmos em nossos potenciais. Eterna gratidão.

À minha orientadora Dra. Solange Cesar Cavalcante, obrigada por ter me aceitado e recebido para lidar com um tema desafiador. Agradeço pelo seu jeito animado e cativante, mas sempre transmitindo segurança e calma. Obrigada por ser sempre solícita e atenciosa. E obrigada por, talvez sem perceber, deixar sempre um ar de alegria e motivação no ambiente.

À médica e amiga Priscila Marques de Macedo que me motivou e apresentou o mestrado da Fiocruz. Foi quando tudo começou.

Ao Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas, pela postura admirável e extremamente profissional e que sempre nos auxilia de forma didática, pragmática e paciente.

À médica Flávia Marinho Sant’Anna, que me aceitou de braços abertos no ambulatório de tuberculose, sempre muito solícita, atenciosa e motivadora.

À Dra. Tullia Cuzzi Teichner obrigada pelo tempo a mim dedicado, pelos prestimosos ensinamentos e pela engrandecedora contribuição para esse estudo e para o meu aprendizado.

À Dra. Valeria Cavalcanti Rolla obrigada pela significativa e importante contribuição com os seus conhecimentos e experiência contribuindo muito na minha formação acadêmica.

Ao Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle pela valiosa contribuição material enriquecedora desse trabalho e que contribuíram para o meu aprendizado.

Ao Dr. Marcelo Rosandiski Lyra pela contribuição com sua experiência e material que enriqueceram este trabalho e o meu aprendizado.

À chefe do Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios Maria Cristina da Silva Lourenço e a todos os servidores e funcionários do setor que me receberam

gentilmente e contribuíram de forma inestimável para o meu conhecimento nessa jornada.

À Dra Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira pela primorosa assistência estatística, de forma didática e paciente, e sem o qual esse trabalho não poderia ter sido concluído.

À Dra. Carolina Arana Stanis Schmaltz pela contribuição com seu conhecimento e experiência na produção acadêmica.

À Dra. Paula Dadalti Granja obrigada por aceitar o convite de participar da Banca Avaliadora.

Ao médico Leonardo Flávio Nunes dos Santos pela atenção e contribuição com material fotográfico que muito engrandeceram esse trabalho.

À Dra. Jeorgina Gentil Rodrigues por sempre nos auxiliar com solicitude nas horas de dúvidas referentes às normas bibliográficas e estruturação da dissertação.

Aos coordenadores da pós-graduação Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valete, Dr. Manoel Marques Evangelista de Oliveira e Dr. Rodrigo Caldas Menezes pelos ensinamentos e pela solicitude em todos os nossos momentos de dúvida e ajuda.

Aos alunos pós-graduandos da Fiocruz e novos amigos adquiridos ao longo mestrado, pelas trocas de emoções, mensagens, ideias e informações, que foram pilares fundamentais para realização da parte acadêmica, pois tornaram tudo mais simples e divertido. Amigos para a vida.

À secretária do Ensino do INI Priscilla Sá pela solicitude de forma carinhosa e eficiente quando pedimos sua ajuda e orientação, porém estendo os agradecimentos a todos os funcionários do ensino, por terem feito parte, sendo presentes e indispensáveis durante todo esse nosso processo de formação.

À secretária Maria Dulce Portugal Estrada do Serviço de Anatomia Patológica do INI pela simpatia e agilidade na separação de material necessário para esse estudo.

Ao servidor Ivan Ramos Maia do Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses do INI pela ajuda na busca de casos para realização deste trabalho e a todos os funcionários do Lapclin-TB pela ajuda quando me foi necessária.

Aos meus eternos amigos de turma de residência médica em Dermatologia (Ana Luíza Furtado, Carolina Zimmermann, Carolina Presotto, Déborah Sforza, Gustavo Verardino, Mário Chaves, Priscila Marques de Macedo, Stella Queen e Vivian

Fichman) a quem sempre recorro e sempre recorrerei em momentos de dúvida, de troca de ideias e sugestões. Uma família para vida toda.

À minha secretária e amiga Maryana Sousa Bezerra que foi meu braço direito nos dias atribulados.

A Jesus....

MANN, D. Evolução clínica e terapêutica dos pacientes com tuberculose cutânea atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz – RJ, entre 2000 e 2016. Rio de Janeiro, 2018. 144 fls. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: A tuberculose cutânea (TBC) é uma forma extrapulmonar rara, representando 1-2% dos casos de tuberculose (TB). **Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos da TBC em pacientes atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro. **Métodos:** Realizou-se um estudo longitudinal descritivo de pacientes com TBC da coorte de pacientes do Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses a partir de dados secundários obtidos nos prontuários eletrônicos, de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Foram incluídos pacientes com formas clínicas compatíveis com TBC, idade igual ou maior a 16 anos e: a) diagnóstico estabelecido por cultura positiva, de aspirado de abscesso e/ou de biópsia de lesão cutânea ou de foco contíguo à pele ou; b) resposta terapêutica associada a baciloscopia positiva em exame microscópico direto ou a exame histopatológico compatível com TBC dos mesmos espécimes. **Resultados:** Foram incluídos 75 (4,5%) pacientes do total de 1.643 casos da coorte de TB no período, com idade mediana de 42 anos, predomínio de mulheres (58,7%) e brancos (58,7%). Condições imunossupressoras estiveram presentes, como infecção por HIV (20%), alcoolismo (6,7%), desnutrição (2,7%) e corticoterapia sistêmica (1,3%). No diagnóstico de TBC, a cultura foi positiva em 42,7% dos casos e, nos demais, o critério foi baseado nos achados histopatológicos (49,3%), no esfregaço corado positivo para bacilos álcool-ácido resistentes (5,3%) ou ambos (2,7%). A duração mediana dos sintomas até o início do tratamento foi de oito meses. Escrofuloderma (50,7%) foi a forma clínica mais encontrada, seguida de eritema indurado de Bazin (18,7%), TB gomosa (13,3%), lúpus vulgar (8%), TB verrucosa (4%), TB orificial (2,7%) e associação de formas de TBC (2,7%). Outros locais de acometimento foram identificados como pulmonar (22,7%), mamário (6,6%) e sistema osteoarticular (4%). Na análise histopatológica de 39 casos não relacionados à hipersensibilidade (52%), foi encontrado infiltrado granulomatoso (92,3%) e necrose (38,5%) e, nos 14 casos de eritema indurado de Bazin (18,7%), infiltrado granulomatoso (71,4%), necrose (64,3%), paniculite (57,1%) e vasculite (14,3%). Reações adversas ao tratamento ocorreram em 70,7% dos casos, entretanto, apenas 2 (2,6%) necessitaram de mudança no tratamento antituberculose. Todos os pacientes que concluíram o tratamento (97,3%) evoluíram para cura das lesões. A recorrência ocorreu em 50% dos casos de eritema indurado de Bazin. **Conclusão:** A TBC é um evento raro dentro das TB extrapulmonares e acometeu predominantemente pacientes de gênero feminino e cor branca. Uma vez que é difícil o isolamento de *M. tuberculosis* na TBC, a histopatologia torna-se uma importante ferramenta diagnóstica. O tratamento no geral foi bem tolerado e, mesmo os casos com reações adversas maiores, evoluíram com cura. Recidivas ocorreram com frequência nos casos de eritema indurado de Bazin.

Palavras-chaves: tuberculose cutânea, escrofuloderma, tuberculíde, eritema indurado.

MANN, D. **Clinical and therapeutic evolution of patients with cutaneous tuberculosis treated at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Fiocruz - RJ, between 2000 and 2016.** Rio de Janeiro, 2018. 144 sheets. Dissertation [Master's Degree in Clinical Research in Infectious Diseases] - Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous tuberculosis (CTB) is a rare extrapulmonary form representing 1-2% of tuberculosis (TB) cases. Objective: To evaluate the clinical, therapeutic and evolutionary aspects of CTB in patients attended at a referral center in Rio de Janeiro. Methods: A longitudinal descriptive study was performed based on the electronic medical records of CTB patients from the cohort of the Clinical Research Laboratory on Mycobacterioses, from January 2000 to December 2016. We included patients with clinical forms compatible with CTB, age equal to or greater than 16 years and: a) diagnosis established by positive culture, through aspiration of abscess and/or biopsy of cutaneous lesion or contiguous focus to skin or; b) therapeutic response associated with the visualization of acid-fast bacilli (AFB) on direct microscopic examination or histopathological examination compatible with CTB of the same specimens. Results: A total of 75 (4.5%) patients from the TB cohort of 1,643 cases in this period were included, with a median age of 42 years, predominantly women (58.7%) and whites (58.7%). Immunosuppressive conditions were present, HIV coinfection (20%), alcoholism (6.7%), malnutrition (2.7%) and systemic corticosteroid therapy (1.3%). In the diagnosis of CTB, the culture was positive in 42.7% and, in the others, the criterion was based on histopathological findings (49.3%), positive smear for acid-fast bacilli (5.3%) or both (2.7%). The median duration of symptoms until the start of treatment was eight months. Scrofuloderma (50.7%) was the most frequent clinical form, followed by erythema induratum of Bazin (18.7%), tuberculous gumma (13.3%), lupus vulgaris (8%), TB verrucosa, orificial TB (2.7%) and association of CTB forms (2.7%). Other sites of involvement were identified as lung (22.7%), breast (6.6%) and osteoarticular system (4%). In the histopathological analysis of 39 cases not related to hypersensitivity (52%), granulomatous infiltrate (92.3%) and necrosis (38.5%) were seen, and in the 14 erythema induratum of Bazin cases (18.7%), granulomatous infiltrate (71.4%), necrosis (64.3%), panniculitis (57.1%) and vasculitis (14.3%) were seen. Adverse reactions occurred in 70.7%; however, only 2 (2.6%) required change in antituberculosis treatment. All patients who completed the treatment (97.3%) evolved to cure the lesions. Recurrence occurred in 50% of patients with erythema induratum. Conclusion: CTB is a rare event in extrapulmonary TB forms and predominantly affected female and white patients. Since the isolation of *M. tuberculosis* in CTB is difficult, histopathology becomes an important diagnostic tool. Treatment was generally well tolerated and even cases with major adverse reactions progressed with cure. Relapses frequently occurred in cases of erythema induratum of Bazin.

Keywords: cutaneous tuberculosis, scrofuloderma, tuberculide, erythema induratum.

LISTA DE FIGURAS

Figura 7.1 – Escrofuloderma.....	62
Figura 7.2 – Escrofuloderma.....	62
Figura 7.3 – Escrofuloderma.....	63
Figura 7.4 - Bacilo álcool-ácido resistente.	63
Figura 7.5 – Tuberculose gomosa.	64
Figura 7.6 – Tuberculose gomosa.	64
Figura 7.7 – Tuberculose gomosa.	65
Figura 7.8 - Tuberculose gomosa.	65
Figura 7.9 - Lúpus vulgar.	66
Figura 7.10 - Lúpus vulgar.	66
Figura 7.11 - Lúpus vulgar ulcerado.	66
Figura 7.12 – Lúpus vulgar.	67
Figura 7.13 - Lúpus vulgar.	67
Figura 7.14 - Tuberculose verrucosa.	68
Figura 7.15 - Tuberculose verrucosa.	68
Figura 7.16 – Tuberculose periorifical.	69
Figura 7.17 - Tuberculose periorifical na região perianal.	69
Figura 7.18 – Formas clínicas associadas de tuberculose cutânea.....	70
Figura 7.19 - Formas clínicas associadas de tuberculose cutânea.	70
Figura 7.20 - Eritema indurado de Bazin.	71
Figura 7.21- Eritema indurado de Bazin.	71
Figura 7.22 - Eritema indurado de Bazin.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 7.1 - Características clínicas e diagnóstico dos pacientes com tuberculose cutânea (TBC) atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.	61
Tabela 7.2 - Pacientes com eritema indurado de Bazin atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.	75
Tabela 7.3 - Aspectos sociodemográficos, parâmetros laboratoriais e terapia antirretroviral combinada (TARV) nos pacientes com tuberculose cutânea e HIV, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.	76
Tabela 7.4 - Características clínicas e diagnóstico dos pacientes com tuberculose cutânea e HIV, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.	77

LISTA DE ABREVIações

µL	Microlitro
3TC	Lamivudina
aids	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
APC	Células apresentadoras de antígenos
AZT	Zidovudina
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guerin
CV	Carga viral
ddi	Didanosina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Etambutol
EFV	Efavirenz
ELISA	Ensaio imunoenzimático (enzyme linked immunosorbent assay)
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFN	Interferon
IL	Interleucina
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IRIS	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune
KI	Solução saturada de iodeto de potássio
Lapclin-TB	Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PPD	Derivado proteico purificado da tuberculina
R	Rifampicina

RHZE	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
S	Estreptomicina
SQV	Saquinavir
T CD4+	Linfócitos com Receptor CD4
T CD8+	Linfócitos com Receptor CD8
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TBC	Tuberculose cutânea
TB-HIV	Coinfecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e HIV
TB-MDR	Tuberculose multirresistente, definida como resistente à rifampicina e à isoniazida
TB-MDR/RR	Tuberculose multirresistente ou resistente à rifampicina, mas susceptível à isoniazida
TB-XDR	Cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> extensivamente resistentes
TDF	Tenofovir
Th1	Linfócitos T auxiliares do subtipo 1
Th2	Linfócitos T auxiliares do subtipo 2
TLR	"Toll - like receptor"
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
WHO	World Health Organization
Z	Pirazinamida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Tuberculose.....	18
2.1.1. Dados epidemiológicos da tuberculose	18
2.1.2. Patógeno e microbiologia	19
2.1.3. Patogênese	20
2.1.4. Imunologia.....	23
2.1.5. Manifestações clínicas da tuberculose.....	27
2.2. Tuberculose cutânea	30
2.2.1. Histórico	30
2.2.2. Dados epidemiológicos da tuberculose cutânea	31
2.2.3. Formas clínicas da tuberculose cutânea	32
2.2.3.1. Cancro tuberculoso	33
2.2.3.2. Tuberculose verrucosa cútis.....	33
2.2.3.3. Escrofuloderma ou tuberculose coliquativa	34
2.2.3.4. Lúpus vulgar ou tuberculose luposa	35
2.2.3.5. Tuberculose orifical ou tuberculose cútis orifical ou úlcera tuberculosa aguda	36
2.2.3.6. Abscessos tuberculosos metastáticos ou tuberculose gomosa ou goma.....	37
2.2.3.7. Tuberculose cutânea miliar	37
2.2.3.8. Tubercúlides.....	38
2.2.3.8.1. Líquen escrofuloso ou tubercúlide liquenoide	39
2.2.3.8.2. Tubercúlide papulonecrótica	39
2.2.3.8.3. Eritema indurado de Bazin	40
2.3. Tuberculose, tuberculose cutânea e HIV.....	43
2.4. Diagnóstico.....	44
2.5. Tratamento	48
3. JUSTIFICATIVA	51
4. OBJETIVO GERAL	52
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	52
6. METODOLOGIA.....	53
6.1. Desenho do estudo	53

6.2. População do estudo.....	53
6.3. Critérios de inclusão	53
6.4. Critérios de exclusão	54
6.5. Período ou duração do projeto	54
6.6. Plano de recrutamento	54
6.7. Materiais, procedimentos e técnicas	55
6.8. Plano de análise	57
6.9. Aspectos éticos	57
7. RESULTADOS	59
8. DISCUSSÃO	79
9. CONCLUSÕES	88
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	90
11. PERSPECTIVAS	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
ANEXOS	109
ANEXO A - CONSULTA DE ACOMPANHAMENTO NO PROTOCOLO DE TUBERCULOSE	109
ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	112
ANEXO C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	113
ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	116
ANEXO E – ARTIGO.....	122

1. INTRODUÇÃO

As primeiras descrições da tuberculose cutânea (TBC) datam do século XIX (VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). No entanto, é uma manifestação extrapulmonar da tuberculose (TB) considerada rara e ainda pouco compreendida. A TBC corresponde a apenas 1-2% de todos os casos de TB extrapulmonar que, por sua vez, representam cerca de 14% dos casos de TB, mas esses números passam a ser significativos em países com elevada prevalência da doença como o Brasil (SANTOS et al., 2014a; PACHECO et al., 2015). É causada por *Mycobacterium tuberculosis*, eventualmente por *M. bovis* e mais raramente por *bacillus Calmette-Guérin* (BCG) (DIAS et al., 2014). Apresenta-se clinicamente de diversas formas, o que muitas vezes dificulta a sua suspeição diagnóstica.

Pode ser classificada baseando-se na via de aquisição da micobactéria. Pode ser adquirida por meio da via exógena, isto é, através da inoculação cutânea direta na pele e que é representada clinicamente pelo cancro tuberculoso, pela TB verrucosa cútis e por alguns casos de lúpus vulgar. Por meio da via endógena, cujo comprometimento cutâneo se faz secundariamente à disseminação hematogênica a partir de um foco de TB à distância ou a partir de um foco já estabelecido, por contiguidade ou por via linfática. Dessa forma, apresenta-se como lúpus vulgar, TB gomosa, TB miliar aguda, TB orificial e escrofuloderma (TAPPEINER, 2008; FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009; YATES, 2010).

A TBC também está associada ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade – as tubercúlides - que, por sua vez, são ainda mais complexas no seu entendimento. São elas a tubercúlide papulonecrótica, o líquen escrofuloso e o eritema indurado de Bazin (TAPPEINER, 2008; YATES, 2010).

Com a evolução da aids, as manifestações extrapulmonares e atípicas da TB se mostraram mais frequentes, entretanto a TBC não pareceu seguir o mesmo curso (REGNIER et al., 2009; SWAMINATHAN; PADMAPRIYADARSINI; NARENDRAN, 2010; MCLACHLAN; VISSER; JORDAAN, 2016; TIBERI et al., 2017).

Desde o ano 2000, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas /Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz), passou a ser um Centro de Referência de Tuberculose no Rio de Janeiro, com mais de 1500 casos atendidos até dezembro de

2016. Uma vez que a TBC é uma condição rara, tornou-se relevante que o INI/Fiocruz promovesse levantamento e análise dos casos atendidos nessa instituição. Portanto, o presente estudo consiste no detalhamento dos aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos dos casos de TBC atendidos no INI/Fiocruz no período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Tuberculose

2.1.1. Dados epidemiológicos da tuberculose

De acordo com o Relatório Global da TB, da Organização Mundial de Saúde, para 2017, cerca de 10,4 milhões de pessoas (90% adultos, 65% do gênero masculino) ficaram doentes com tuberculose em 2016. Neste cenário, o Brasil ocupa a 20ª posição na classificação de carga da doença e entre os países que representam 87% do número de casos de TB no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Nas últimas décadas, a TB tem se mantido com elevado número de casos e significativa morbimortalidade. Nos países desenvolvidos, a coinfeção pelo HIV, a imigração e a multirresistência aos fármacos são fatores que contribuem para essa situação (ZHANG, 2012). Nos países em desenvolvimento, somam-se ainda as condições socioeconômicas e de infraestrutura de saúde precárias, bem como a associação com doenças endêmicas, o que torna ainda mais difícil a prevenção e o controle da TB (LAWN; ZUMLA, 2011; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; DIAS et al., 2014). Neste cenário, inclui-se o Brasil com um percentual de abandono de tratamento de casos novos de TB de 10,4% em 2014, cifras essas elevadas para o controle da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

Em 2015, foram detectados 67.790 novos casos no Brasil, correspondendo a uma taxa de incidência de 33,6/100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a). O Rio de Janeiro foi o estado que apresentou a maior taxa de mortalidade e a segunda de incidência do país, cujos valores foram 5,0/100.000 habitantes e 63,4/100.000 habitantes, respectivamente, essa última, menor apenas que a do estado do Amazonas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a). Dados para ano de 2014 estimaram um coeficiente de incidência por 100.000 habitantes de TB no Brasil de 22,3 para o gênero feminino, 46,2 para o gênero masculino, 4,6 para faixa etária de 0 a 14 anos, 43,1 para a de 15 a 59 anos e 43,4 para a de 60 anos ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b).

A incidência de TB multirresistente ou resistente à rifampicina, mas susceptível à isoniazida (TB-MDR/RR) em 2016 foi de 1,1/100.000 habitantes com percentual estimado para casos novos de TB com TB-MDR/RR de 1,5% e, para aqueles previamente tratados, de 8% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

2.1.2. Patógeno e microbiologia

O termo bacilo tuberculoso designa duas espécies da família Mycobacteriaceae, ordem Actinomycetales: *M. tuberculosis* e *M. bovis* (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). O complexo *M. tuberculosis* engloba *M. tuberculosis*, *M. africanum* e *M. bovis* (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). Os humanos são os únicos reservatórios de *M. tuberculosis*.

M. tuberculosis é um bacilo intracelular facultativo, aeróbio estrito, não formador de esporo, isento de motilidade e com uma parede celular espessa rica em lipídios de alto peso molecular. O tempo geral de crescimento é lento e varia de 15 a 20h. Constituem bacilos retos ou ligeiramente curvos com 2 a 4 µm de comprimento e 0,2 a 5 µm de largura. São sensíveis à ação de agentes físicos como o calor e a radiação ultravioleta (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). Tendem a crescer em grupos paralelos, formando um cordão serpinginoso característico da colônia (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

M. tuberculosis é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), uma vez que mantém coloração vermelha ou rósea quando submetido à técnica de Ziehl-Neelsen. Nesta técnica, um esfregaço fixo, coberto com fucsina é aquecido, enxaguado, descolorido com ácido-álcool e contrastado com azul de metileno. Estima-se que 10.000 bacilos/ml de escarro sejam necessários para a positividade do esfregaço (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

Na diferenciação com outras micobactérias, observa-se que *M. tuberculosis* cresce lentamente, carece de pigmento, produz niacina, reduz nitratos, produz catalase sensível ao calor (inativada pelo calor a 68°C e pH 7,0) em pequena quantidade e geralmente é sensível à isoniazida. As estirpes resistentes à isoniazida não produzem catalase. *M. bovis* geralmente é negativo à niacina e não reduz os nitratos. As outras micobactérias são geralmente negativas à niacina, não reduzem nitratos, produzem catalase estável ao calor em grande quantidade e são

extremamente resistentes à isoniazida (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

2.1.3. Patogênese

Os bacilos entram no corpo através da via respiratória e disseminam-se do local de infecção inicial no pulmão pelos vasos linfáticos ou pelos sanguíneos para outras partes do corpo, sendo o ápice pulmonar e os linfonodos regionais os locais mais acometidos (RAJA, 2004; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). A TB extrapulmonar da pleura, linfonodos, ossos, sistema geniturinário, meninges, peritônio ou pele ocorre em cerca de 15% dos pacientes com TB (RAJA, 2004).

A transmissão da TB ocorre principalmente pela inalação de núcleos de partículas de gotículas transportadas pelo ar contendo o bacilo *M. tuberculosis*, resultando em infecção pulmonar, porém a inoculação direta da pele pelo bacilo também pode ocorrer. A sobrevivência da espécie *Mycobacterium* em aerossóis provenientes da saliva humana é geralmente de menos de uma hora, indicando que contato próximo e prolongado é necessário para a transmissão da infecção (LUCAS, 2005; YATES, 2010).

Ao tossir ou falar, os bacilos são eliminados dentro de gotículas de ar (gotículas de Flügge). Partículas maiores depositam-se no chão. As gotículas que levitam, pela ação dos raios solares e do vento, são ressecadas e passam a ter tamanho ainda menor (gotículas de Wells), podendo, então, ser inaladas (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). A maioria das partículas fica retida nas vias aéreas superiores pelos seus mecanismos físicos de defesa e estima-se que apenas 10% das pessoas infectadas desenvolvem TB ativa, principalmente nos dois primeiros anos após a infecção (MOUTINHO, 2011; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). Os bacilos contidos nos núcleos de gotículas de ar, uma vez que atingem os espaços aéreos pulmonares terminais, iniciam a sua multiplicação. O foco inicial geralmente é subpleural e na zona média do pulmão (as partes inferiores dos lobos superiores e as partes superiores dos lobos inferiores e médios), onde o maior fluxo de ar favorece a deposição de bacilos e por se tratar de um bacilo aeróbio estrito (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

A fagocitose de *M. tuberculosis* por macrófagos alveolares é o primeiro evento na relação patógeno-hospedeiro como resultado da infecção. Dentro de 2 a 6

semanas, desenvolve-se imunidade mediada por células, e existe um influxo de linfócitos e macrófagos ativados para as lesões resultando em formação de granulomas. Há crescimento exponencial dos bacilos e os macrófagos mortos formam o que se chama de *caseum*. Os bacilos são contidos nos centros caseosos do granuloma e podem permanecer para sempre dentro deste e, dependendo de condições propícias, reativarem-se mais tarde ou podem ser descarregados para dentro das vias aéreas após grande aumento em número, necrose de brônquios e cavitação, ocasionando disseminação broncogênica (RAJA, 2004; ZHANG, 2012). A partir desse foco pulmonar inicial, os bacilos podem disseminar-se pela circulação linfática para linfonodos regionais no pulmão formando o complexo primário ou complexo de Ghon (lesão satélite e adenomegalia) (RAJA, 2004; MOUTINHO, 2011). A fibrose representa o último mecanismo de defesa do hospedeiro, criando uma parede de contenção da infecção em torno da área central de necrose, quando todos os outros mecanismos falharam (RAJA, 2004).

Uma vez que as bactérias tenham sido ingeridas por macrófagos alveolares, estes podem, porém, eliminar pequeno número de bacilos. Contudo, antes do desenvolvimento da imunidade adquirida, a multiplicação bacteriana tende a ser maioritariamente desimpedida, destruindo o macrófago. Os linfócitos e monócitos transferidos do sangue são atraídos para esse foco. Os últimos diferenciam-se em macrófagos, que ingerem bacilos liberados de células degeneradas. Logo, uma pneumonite lentamente se desenvolve. Os macrófagos infectados são transportados pelos linfáticos para os linfonodos regionais (hilares, mediastinais e, às vezes, supraclaviculares ou retroperitoneais), mas no hospedeiro com sistema imune comprometido (idade avançada, desnutrição, uso de fármacos imunossupressores, coinfeção por HIV, comorbidades tais como diabetes, sarcoidose, silicose, neoplasias), podem espalhar-se por via hematogênica para todo o corpo. Durante esta disseminação linfo-hematogênica, alguns tecidos favorecem a retenção e a multiplicação bacilar. Estes incluem os gânglios linfáticos, rins, epífises dos ossos longos, corpos vertebrais e áreas meníngeas justaeependimárias adjacentes ao espaço subaracnoideo, porém os mais importantes são as áreas apicais posteriores dos pulmões (MOUTINHO, 2011; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

Na maioria dos casos, a infecção é controlada, sendo a única evidência de que houve infecção, um resultado positivo ao teste da tuberculina. Em uma minoria de

casos, a concentração de antígenos no complexo primário, consistindo no foco pulmonar inicial e nos linfonodos regionais de drenagem, atinge tamanho suficiente para que o desenvolvimento de hipersensibilidade resulte em necrose e calcificação radiologicamente visível, produzindo, então, o complexo de Ranke (focos calcificados parenquimatosos e mediastinais). Muito menos comumente, os focos metastáticos apical e subapical pulmonar contêm bacilos suficientes cuja necrose ocorre com o início da hipersensibilidade, produzindo pequena deposição cálcica (foco de Simon) onde bacilos viáveis podem persistir (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). Esses bacilos latentes, posteriormente, quando houver alteração do sistema imune do indivíduo, podem desenvolver doença (TB de reinfecção endógena). Outra possibilidade é de que, em um outro momento, ocorra uma nova infecção na qual o sistema de defesa não conseguirá impedir sua progressão, resultando em doença (TB de reinfecção exógena) (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013).

Se o complexo primário progredir (TB primária ou primoinfecção), em crianças, grandes linfonodos hilares ou mediastinais podem produzir colapso brônquico com atelectasia distal ou podem erodir para dentro de um brônquio e disseminar a infecção distalmente. Além disso, tipicamente em crianças, mas também em etnias com menos resistência constitucional à TB, naqueles infectados em idade avançada ou nos pacientes com aids, por exemplo, o foco primário pode se tornar uma área com pneumonia avançada, chamada de progressiva primária, que pode cavitatar e se disseminar através dos brônquios e pode haver disseminação linfo-hematogênica. A consequência mais importante da disseminação linfo-hematogênica inicial é a infecção das áreas apicais posteriores do pulmão, onde a doença pode progredir sem interrupção ou após um período latente de meses ou anos, resultando em TB pulmonar do adulto ou do tipo reativação (reinfecção endógena). Em adolescentes e adultos jovens, o foco primário subpleural pode se romper, liberando bacilos e antígenos no espaço pleural produzindo pleurite serofibrinosa com derrame (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

2.1.4. Imunologia

A fagocitose de *M. tuberculosis* por macrófagos alveolares é o primeiro evento na relação bacilo-hospedeiro como resultado da infecção. Nas primeiras semanas após a exposição, o hospedeiro quase não possui defesa imune contra a infecção por *M. tuberculosis*. Os pequenos inóculos inalados multiplicam-se livremente nos espaços alveolares ou em macrófagos alveolares. A ação bacteriostática dos macrófagos alveolares nos bacilos intracelulares nesta fase é mínima. A replicação sem restrição prossegue por semanas, tanto no foco inicial quanto nos focos metastáticos linfo-hematogênicos, até que o desenvolvimento de hipersensibilidade tecidual e a imunidade celular se manifestem. A apresentação eficiente do antígeno micobacteriano ocorre apenas no linfonodo (WANG et al., 2009; ERNST, 2012; ZHANG, 2012; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014).

Dentro de duas a seis semanas da infecção, desenvolve-se a imunidade celular e há influxo de linfócitos e macrófagos ativados para dentro da lesão, resultando na formação de granulomas. Há crescimento exponencial dos bacilos, os macrófagos mortos formam um *caseum* e ficam contidos nos centros do granuloma (RAJA, 2004; ZHANG, 2012).

Uma vez ativados, os macrófagos secretam fatores reguladores como fator de necrose tumoral (TNF)- α , fator de crescimento derivado de plaquetas, fator transformador de crescimento (TGF)- β e fator de crescimento de fibroblastos, que, em conjunto com citocinas secretadas por linfócitos (interferon- γ , fator inibidor migratório), determinam a característica patológica e clínica da resposta imune (RAJA, 2004; MOUTINHO, 2011; ZHANG, 2012). As células epitelioides, características do granuloma tuberculoso, estimulam com grande intensidade os macrófagos. As células gigantes de Langhans consistem em macrófagos fundidos orientados em torno do antígeno da TB com os múltiplos núcleos dispostos em uma posição periférica e representam uma resposta tecidual do hospedeiro bem-sucedida. As células T CD4⁺ são capazes de lisar diretamente os fagócitos mononucleares infectados pelo *M. tuberculosis*. Além disso, existem subconjuntos de células T, tais como células T *Natural Killer* (NK) e células T $\gamma\delta$ que se expandem em resposta aos antígenos micobacterianos e funcionam como células citotóxicas produtoras de IFN- γ (RAJA, 2004; ZHANG, 2012; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014).

Da interação dos macrófagos com *M. tuberculosis*, aqueles produzem citocinas que modulam a atividade das células CD4⁺. Essas células CD4⁺ são essenciais para uma ótima atividade bactericida do macrófago. Citocinas coestimulatórias elaboradas pelos macrófagos (IL-1, TNF- α e IL-6) ativam as células CD4⁺ e induzem a produção de Interferon (IFN)- γ (RAJA, 2004; ZHANG, 2012). Uma resposta efetiva a *M. tuberculosis* tende a ser seguida, por um padrão de células T CD4⁺ Th1 com expressão preferencial de IFN- γ , IL-2 e IL-12, por células mononucleares (MOUTINHO, 2011; ZHANG, 2012).

M. tuberculosis é um exemplo clássico de patógeno contra o qual a resposta protetora depende da imunidade mediada por células. *M. tuberculosis* reside primariamente em um vacúolo dentro do macrófago e, portanto, há a apresentação de antígenos micobacterianos pelo complexo de histocompatibilidade maior (MHC) classe II presente nos macrófagos, células dendríticas e linfócitos B às células T CD4⁺ (MOUTINHO, 2011; ERNST, 2012). As células T CD4⁺ são as mais importantes na proteção contra o *M. tuberculosis*. (RAJA, 2004; MOUTINHO, 2011; ERNST, 2012; ZHANG, 2012). O IFN- γ , junto com o TNF- α , estimula a produção de óxido nítrico sintetase (NOS-2) ocasionando a produção de óxido nítrico e outros radicais intermediários do nitrogênio (RIN), que são bactericidas. O TNF- α também é importante no controle e manutenção do granuloma por regular a concentração das quimiocinas locais recrutadoras de células impedindo, portanto, a reativação da TB (SALGAME, 2005; MOUTINHO, 2011), embora, a visão de uma contenção mecânica pelo granuloma após indução de TNF- α esteja sendo substituída por uma nova perspectiva de que a formação de granulomas é induzida pelas micobactérias patogênicas por meio de mecanismo que inclui a produção da metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9) pelos macrófagos e células epitelioides estimulada pelo antígeno micobacteriano ESAT-6 (BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014).

Por sua vez, a TB latente, que se segue à formação do granuloma, cujas condições de hipóxia promoveriam um estado quiescente do bacilo em seu interior, tem sido descrita como parte de um espectro de resposta à infecção a *M. tuberculosis* e como reflexo de um grupo heterogêneo de indivíduos: a) aqueles que têm doença subclínica, b) aqueles que irão progredir para a doença primária ativa; c) aqueles que mantêm uma infecção persistente e ao longo da vida; d) aqueles que suprimem temporariamente a infecção, mas depois desenvolvem TB ativa, possivelmente como resultado de imunossupressão ou algum outro evento (isto é, infecção latente

verdadeira); e) aqueles que são capazes - quer por imunidade inata ou adaptativa ou a combinação - de limpar efetivamente o patógeno (BARRY et al., 2009; ERNST, 2012; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014).

Nos seres humanos, a patogênese da infecção por HIV demonstrou que alterações qualitativas e quantitativas das células T CD4⁺ aumentam a susceptibilidade tanto para a TB ativa quanto à sua reativação, devido à diminuição da síntese de IFN- γ e outras citocinas Th1 impedindo, portanto, a formação do granuloma e a contenção da infecção (RAJA, 2004; LAWN; ZUMLA, 2011; MOUTINHO, 2011; ERNST, 2012).

As células T CD8⁺ são citotóxicas e capazes de secretar citocinas, como IFN- γ e IL-4. Portanto, podem desempenhar um papel na regulação do equilíbrio das células Th1 e Th2 nos pulmões de pacientes com TB pulmonar e prover proteção na ausência de CD4⁺ (RAJA, 2004; ZHANG, 2012; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014). Porém, não só as células T CD4⁺ e CD8⁺, mas também as NK, demonstraram desempenhar um papel crucial na destruição de *M. tuberculosis* em monócitos humanos por meio da produção de IFN- γ . A interação direta mais importante das micobactérias com células NK é representada pela interação com receptores *Toll-Like* 2 (TLR2), possivelmente pela ligação a peptidoglicanos (BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014).

Os TLRs (presentes na superfície de fagócitos e outras células capazes de reconhecer estruturas microbianas) estão envolvidos no reconhecimento dos antígenos de *M. tuberculosis* levando à expressão de moléculas coestimulatórias (CD80 e CD86) na superfície de macrófagos e células dendríticas (células apresentadoras de antígenos - APCs) que são capazes de interagir com os receptores CD28 dos linfócitos T, amplificando a resposta imune (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007; MOUTINHO, 2011). Lipoproteínas micobacterianas como a de 19-kDa podem interagir com TLR2 e induzir uma resposta predominantemente inflamatória (SALGAME, 2005; RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2008; MOUTINHO, 2011). Citocinas como a IL-12 produzida pelas APCs e a IL-2 produzida pelos linfócitos T ativados, mantêm a ativação e proliferação de linfócitos (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007; MOUTINHO, 2011). A IL-12 estimula a produção de IFN- γ em células NK e a expansão de células Th1 (MOUTINHO, 2011).

Citocinas como IL-23, IL-18 e IL-27 também induzem a produção de IFN- γ (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007; KHADER; COOPER, 2008; MOUTINHO, 2011).

A secreção de IL-23 é importante para a secreção de IL-17, que é indutora de quimiocinas que estimulam a migração de leucócitos do sangue para o local da inflamação. No entanto, a IL-12 reduz a expressão de IL-17. O equilíbrio entre a secreção de IL-23/IL-17 e IL-12/IFN- γ parece ser relevante na resposta a *M. tuberculosis* (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007; KHADER; COOPER, 2008; MOUTINHO, 2011).

Importantes mecanismos de escape de *M. tuberculosis* envolvem a produção de moléculas como o ESAT-6 que é capaz de inibir a produção de IL-12 e IFN- γ , este, atuante na resposta Th1 e aquele, como controlador da diferenciação das células Th0 para Th1 ou Th2. (RAJA, 2004; RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2008; WANG et al., 2009; MOUTINHO, 2011). A sobrevivência e a multiplicação dos bacilos no interior dos fagócitos podem ser favorecidas pela inibição tanto da apoptose de macrófagos infectados quanto da fusão dos fagócitos aos lisossomos (MOUTINHO, 2011; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014). A sinalização via TLR2 aumenta a secreção de IL-10, citocina Th2, por APCs, sugerindo mecanismo micobacteriano controlador da resposta no hospedeiro (SALGAME, 2005; MOUTINHO, 2011).

As características patológicas da TB são o resultado do grau de hipersensibilidade e da concentração local do antígeno. Quando a carga de antígeno é pequena e a hipersensibilidade do tecido é alta, a organização de linfócitos, macrófagos, células gigantes de Langhans, fibroblastos e capilares resulta na formação de granulomas. Granulomas bem constituídos caracterizam uma reação tecidual bem-sucedida ocasionando contenção da infecção, eventual cicatrização com fibrose, encapsulamento e formação de cicatriz. Quando a carga de antígeno e o grau de hipersensibilidade são elevados, as células epitelioides e as células gigantes podem ser escassas ou faltar completamente. Linfócitos, macrófagos e granulócitos estão presentes de forma menos organizada e necrose tecidual pode estar presente. A necrose na TB tende a ser incompleta, resultando em material acelular e amorfo sólido ou semissólido, referido como caseoso. O ambiente químico e a tensão de oxigênio no material caseoso tendem a inibir a multiplicação microbiana. No entanto, a necrose caseosa é intrinsecamente instável, especialmente no pulmão, onde tende a liquefazer e ser descarregada através da árvore brônquica, produzindo uma cavidade tuberculosa e fornecendo condições para que o bacilo se multiplique e aumente em número muito mais do que em lesões não cavitárias. O material infeccioso descarregado de uma cavidade resulta em novos focos exsudativos em

outras partes do pulmão (disseminação broncogênica). Quando o grau de hipersensibilidade é muito baixo, a reação tecidual pode ser não específica, constituída por alguns leucócitos polimorfonucleares e células mononucleares com grande número de bacilos tuberculosos (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015).

2.1.5. Manifestações clínicas da tuberculose

As formas clínicas da TB irão depender de uma combinação de fatores relacionados à carga infectante e à resposta do organismo, tais como os estados de nutrição e imunológico e a presença de comorbidades do hospedeiro, a virulência do bacilo, a topografia anatômica onde a TB se desenvolve e a gravidade da doença (RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2008; MOUTINHO, 2011).

Sinais e sintomas sistêmicos como febre, anemia, astenia, sudorese noturna, anorexia e perda de peso podem estar presentes nas diversas formas de apresentação da TB, associados à sintomatologia clínica peculiar ao tecido comprometido (SHARMA; MOHAN, 2004; LAWN; ZUMLA, 2011; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; PEIRSE; HOUSTON, 2017).

No pulmão, a TB pode ser resultado da progressão do comprometimento pulmonar ou ganglionar intratorácico ou da disseminação linfo-hematogênica do bacilo (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). A TB pulmonar é dividida em primária e pós-primária. A forma primária ocorre em seguida à primoinfecção. Forma uma lesão pulmonar habitualmente periférica acompanhada de linfadenopatia hilar ou paratraqueal. Na maioria das vezes a lesão cicatriza e se torna um pequeno nódulo calcificado (lesão de Ghon) (RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2008). Os casos que se mantêm após o desenvolvimento da imunidade tardia são denominados TB primária progressiva. O foco pulmonar pode necrosar e formar, então, o que se denomina *caseum* que, uma vez liquefeito, pode drenar para um brônquio adjacente e surgir, então, uma cavitação ou ainda ocasionar uma consolidação pneumônica. Se houver aumento de linfonodo, pode surgir atelectasia por compressão brônquica (MELLO; SOUZA; MARINHO, 2011). A disseminação hematogênica para outros tecidos nessa fase pode causar TB miliar e/ou meningite tuberculosa. Eritema nodoso, conjuntivite e artralgia de Poncet são manifestações de hipersensibilidade descritas associadas à primoinfecção (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013).

A TB pós-primária ocorre em decorrência da reativação de um foco latente (TB de reativação endógena) ou de nova infecção (TB de reinfecção exógena) (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). No pulmão, acomete mais frequentemente os segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores. A extensão do comprometimento pulmonar varia de pequenos infiltrados até doença cavitária extensa (RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2008).

Como resultado de focos latentes extrapulmonares ou de disseminação dos bacilos a partir da reativação ou reinfecção pulmonar, podem surgir outras formas de TB como a pleural, ganglionar periférica, osteoarticular, meningoencefálica, oftálmica, intestinal, peritoneal, pericárdica, geniturinária, mamária e cutânea. Algumas dessas formas serão abordadas a seguir.

A TB pleural é a forma mais comum de TB extrapulmonar no nosso meio (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). Cursa com dor pleurítica e pode estar associada à tosse seca. Dispneia sobrevém com o aumento do líquido pleural que pode ser uni ou bilateral.

A TB ganglionar periférica acomete com maior frequência as mulheres, as cadeias cervicais anteriores e geralmente é unilateral (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; PEIRSE; HOUSTON, 2017). Evolui lentamente por semanas ou meses com crescimento indolor e endurecimento progressivo dos linfonodos, que podem aglomerar e fistulizar (escrófula ou escrofuloderma), drenando material seroso ou purulento (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; PEIRSE; HOUSTON, 2017). É a forma mais frequente de TB extrapulmonar nos pacientes vivendo com HIV e nestes costuma ser bilateral e acompanhado de maior comprometimento do estado geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Na TB osteoarticular, a coluna vertebral é a região mais acometida seguida do envolvimento de grandes articulações como o quadril, os joelhos e os ombros (PEIRSE; HOUSTON, 2017). O envolvimento da coluna ocorre em até 50% dos casos de TB óssea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; HELD et al., 2017) e é conhecida como mal de Pott ou espondilite tuberculosa, sendo a coluna torácica baixa e a lombar as regiões mais comumente atingidas. A dor é o sintoma mais importante evoluindo de forma insidiosa. O “grito noturno” é um sinal clássico associado à espondilite (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). A partir do ângulo ântero-superior ou inferior dos corpos vertebrais, a lesão alcança o corpo adjacente e posteriormente o disco intervertebral. Com o avançar da doença, pode haver colapso dos corpos vertebrais e,

consequentemente, cifose e até paraplegia. Concomitantemente, pode haver a formação de abscesso frio paravertebral. Na parte superior da coluna, esse abscesso pode crescer e penetrar a parede torácica gerando uma massa de tecido mole e, na parte inferior da coluna, pode atingir os ligamentos inguinais ou manifestar-se na forma de abscesso do psoas (RAVIGLIONE; O'BRIEN, 2008; PEIRSE; HOUSTON, 2017). Na articulação, pode haver derrame sem sinais flogísticos importantes, podendo aparecer um abscesso frio que pode fistulizar (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; PEIRSE; HOUSTON, 2017).

A TB meningoencefálica é responsável por até 10% dos casos de TB em pacientes vivendo com HIV e por 3% dos casos nos pacientes não infectados por esse vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Há comprometimento das meninges, porém pode se apresentar na forma de lesão expansiva cerebral conhecida como tuberculoma. Os sintomas iniciais são inespecíficos como febre, anorexia, adinamia, irritabilidade e alterações do humor. Com a evolução da doença podem surgir vômitos, convulsões, alterações visuais e da fala, letargia e rigidez de nuca. A sua progressão pode culminar em hipertensão craniana, decorticação e descerebração. Ao exame clínico, sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos e de alterações cerebelares podem ser encontrados (SHARMA; MOHAN, 2004; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). Tubérculos coróides na retina são sinais sugestivos e podem ser encontrados em até 80% dos casos (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013).

A forma miliar se dá em decorrência da disseminação linfo-hematogênica do bacilo, cujas lesões teciduais apresentam ≤ 2 mm de diâmetro e seu aspecto nodular no pulmão e no fígado é similar a sementes da gramínea *millet* (HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013; PEIRSE; HOUSTON, 2017). É uma forma de TB disseminada cujo conceito se refere à presença de pelo menos dois sítios não contíguos acometidos pela TB ou um sítio acompanhado de hepatoesplenomegalia e/ou adenomegalia intra-abdominal (SHARMA; MOHAN, 2004). Aproximadamente 25% dos casos apresentam envolvimento do sistema nervoso central (PEIRSE; HOUSTON, 2017).

TB mamária é uma forma rara de TB extrapulmonar. A incidência geral em países em desenvolvimento é de 3-4,5% e em países desenvolvidos é de 0,6-1,6% dentro das lesões mamárias em geral (PUNEET et al., 2004; MEHMOOD; NAWAZ; KHAN, 2009; ÇAKAR; ÇILEDAG, 2016). O tecido glandular mamário, junto com o baço e os músculos esqueléticos, é conhecido por ser resistente a *M. tuberculosis*, já que promove um ambiente infértil à sua multiplicação e sobrevivência (ÇAKAR;

ÇILEDAĞ, 2016; LONGMAN et al., 2017). Acomete predominantemente mulheres em idade fértil (20 a 40 anos) sendo raro em pré-púberes, mulheres mais velhas e homens (ÇAKAR; ÇILEDAĞ, 2016; DARRÉ et al., 2017). Existe uma classificação com cinco subtipos de mastite tuberculosa: nodular, disseminada, esclerosante, obliterante e miliar aguda (NAWAZ; KHAN, 2009; LONGMAN et al., 2017). TEWARI & SHUKLA (2005) sugerem uma simplificação desta classificação em mastite nodulocaseosa, mastite disseminada/confluente e abscessos mamários. Consideram a mastite esclerosante, obliterante e miliar aguda de importância histórica somente. Descrevem o abscesso mamário como a forma mais comum de apresentação de TB mamária, ocorrendo principalmente em mulheres jovens. O quadro clínico mais comum é o de uma massa dolorosa ou não, unilateral e mais frequentemente localizada no quadrante externo central ou superior. Formação de fístula com ou sem descarga, retração do mamilo ou da pele podem ocorrer (ÇAKAR; ÇILEDAĞ, 2016; DARRÉ et al., 2017). É frequentemente confundida com mastite de origem bacteriana. (LONGMAN et al., 2017). A mama pode se infectar por meio da via linfohematogênia, por extensão direta de estruturas contíguas, inoculação direta e infecção ductal (TEWARI; SHUKLA, 2005; DARRÉ et al., 2017; LONGMAN et al., 2017). Destas, a forma mais aceita é a que se dá secundariamente por disseminação linfática centrípeta. O trajeto de disseminação dos pulmões para o tecido mamário ocorre através do trato traqueobrônquico, paratraqueal, troncos linfáticos mediastinais e dos linfonodos mamários internos. A comunicação entre os linfonodos axilares e a mama resulta de envolvimento secundário da mama por extensão linfática retrógrada (TEWARI; SHUKLA, 2005; LONGMAN et al., 2017). Actinomicetoma e câncer de mama são diagnósticos diferenciais (MARINOPOULOS et al., 2012).

2.2. Tuberculose cutânea

2.2.1. Histórico

A TBC foi descrita pela primeira vez em 1826 pelo médico francês e inventor do estetoscópio Théophile Laennec (VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015) e foi denominada “prosector’s wart”, sendo o termo relacionado, na época, com a atividade profissional daqueles que preparavam as dissecções e autópsias. Hoje, essa apresentação clínica da TBC é conhecida como TB verrucosa cútis.

“*Erythème induré dès scrofulex*” foi descrito inicialmente em 1855 em Paris por Bazin (1861 apud MASCARÓ; BASELGA 2008, p.441) no Hospital Saint-Louis ao descrever lesões nodulares em membros inferiores de mulheres jovens portadoras de TB (DIAS et al., 2014).

Em 1896, Jean Darier introduziu o conceito de tuberculides para designar um grupo de lesões em indivíduos com história prévia de TB, uma histopatologia tuberculoide e uma reação intensa à tuberculina e cujos métodos de detecção do bacilo para a época eram todos negativos (1896 apud MASCARÓ; BASELGA 2008, p.439).

2.2.2. Dados epidemiológicos da tuberculose cutânea

A TBC é uma forma extrapulmonar considerada rara. Estima-se que 14% dos pacientes com TB se apresentem na forma extrapulmonar e, destes, 1-2% na forma cutânea (SANTOS et al., 2014a; PACHECO et al., 2015).

Ao realizar uma revisão da literatura fazendo uma busca pela base de dados Medline e Pubmed e utilizando as seguintes palavras-chaves: tuberculose cutânea, tuberculides, eritema indurado de Bazin, *cutaneous tuberculosis*, *erythema induratum of Bazin*, *tuberculides*, foram encontrados pelo menos 43 artigos com mais de 1.000 casos de TBC descritos na literatura até dezembro de 2017 (STACK; BICKLEY; COPPEL, 1990; ROHATGI; PALAZZOLO; SAINI, 1992; BASSIRI et al., 1993; ARIANAYAGAM; ASH; JONES, 1994; ANTINORI et al., 1995; CORBETT et al., 1995; FARIÑA et al., 1995; DIÓGENES et al., 1996; FARRELL et al., 1996; HINRICHSEN et al., 1996; LIBRATY; BYRD, 1996; ANTINORI et al., 1997; HUDSON; WOOD; O’KEEFE, 1997; DAIKOS et al., 1998; KUMAR; MURALIDHAR, 1999; ALSINA et al., 2000; BEENA; RAMESH; MUKHERJEE, 2000; BHUTTO et al., 2002; MERT et al., 2002; MOTTA et al., 2003; FERNANDES et al., 2004; HIGH; EVANS; HOANG, 2004; AKHRAS; MCCARTHY, 2007; ZOUHAIR et al., 2007; GARCÍA-RODRÍGUEZ; MONTEAGUDO-SÁNCHEZ; MARIÑO-CALLEJO, 2008; TERRANOVA et al., 2008; REGNIER et al., 2009; CONCHA R et al., 2011; LJUBENOVIC et al., 2011; VARSHNEY; GOYAL, 2011; WANG et al., 2011; KIM et al., 2013; RHODES; CACCETTA; TAIT, 2013; SILVA et al., 2013; STOCKAMP et al., 2013; CHAHAR; DHALI; D’SOUZA, 2015; GUPTA, 2015; PACHECO1 et al., 2015; AZEVEDO;

OLIVEIRA, 2016; MCLACHLAN; VISSER; JORDAAN, 2016; SELLAMI K et al., 2016; SPELTA; DINIZ, 2016; VORA; DIWAN; RATHOD, 2016).

2.2.3. Formas clínicas da tuberculose cutânea

As lesões de TBC são pleomórficas (pápulas, placas verrucosas, nódulos supurativos, úlceras crônicas, entre outras formas). Fatores importantes que determinam a apresentação clínica da TBC incluem a virulência do bacilo, a via da infecção, o tamanho do inóculo, a história de infecção prévia, o perfil de resistência antibiótica, o *status* imunológico do hospedeiro, a presença de infecção pelo HIV e vários fatores cutâneos locais como vascularização, trauma, drenagem linfática e proximidade com linfonodos (LUCAS, 2005; HANDOG; GABRIEL; PINEDA, 2008).

A classificação de TBC mais aceita é a que se baseia na via de aquisição da infecção. Esta pode ocorrer pela via exógena, isto é, a inoculação cutânea processa-se diretamente na pele e é representada pelo cancro tuberculoso, pela TB verrucosa cútis e por alguns casos de lúpus vulgar. Outra via é a endógena, cujo comprometimento cutâneo se faz secundariamente por via linfo-hematogênica a partir de um foco de TB à distância ou a partir de um foco já estabelecido, por contiguidade. Segundo essa classificação, a partir da via linfo-hematogênica a TBC se apresenta como lúpus vulgar, TB gomosa e TB miliar aguda. Por contiguidade, manifesta-se sob as formas de TB orificial e escrofuloderma (TAPPEINER, 2008; FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009; YATES, 2010).

Os casos nos quais encontro do bacilo é mais frequente no exame direto ou na cultura são chamados multibacilares e, se o contrário, paucibacilares (DIAS et al., 2014; SANTOS et al., 2014a). A classificação multibacilar inclui as seguintes formas: cancro tuberculoso, escrofuloderma, TB orificial, TB miliar aguda e TB gomosa. A paucibacilar é constituída pela TB verrucosa cútis, pelo lúpus vulgar e pelas tuberculídes (SANTOS et al., 2014a).

Associado ao amplo espectro clínico, muitas lesões da TBC mimetizam outras doenças endêmicas do nosso meio, como esporotricose, cromoblastomicose, leishmaniose tegumentar americana e paracoccidiodomicose, dentre outras patologias (DIAS et al., 2014).

2.2.3.1. Cancro tuberculoso

O cancro tuberculoso resulta da entrada da micobactéria através da pele ou mucosa de um indivíduo não infectado e sem imunidade contra o agente. Pode ocorrer por meio de agulhas, tatuagem, circuncisão, *piercing*, cirurgias, feridas e manobra de reanimação com respiração boca a boca (DIAS et al., 2014; VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). Trabalhadores da área médica e crianças que não foram vacinadas são os de maior risco de infecção (TAPPEINER, 2008). As lesões via mucosa compreendem um terço dos casos e podem ser adquiridas por meio de procedimentos odontológicos como extração dentária, por exemplo, ou pela ingestão de leite bovino não pasteurizado (TAPPEINER, 2008; VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). Entre duas a quatro semanas após a inoculação, há o surgimento de uma úlcera rasa, indolor, de fundo granuloso, com crosta espessa, bordos subminados acompanhada de adenopatia regional dolorosa que pode fistulizar (DIAS et al., 2014).

Na fase inicial, a arquitetura histológica é a de uma reação neutrofílica aguda, com áreas de necrose resultando em ulceração. Numerosos bacilos estão presentes, particularmente nas áreas de necrose. Após duas semanas, predominam monócitos e macrófagos. Três a seis semanas após o início, células epiteliais e granulomas com células gigantes se desenvolvem, seguidos de necrose caseosa dentro da massa granulomatosa. Com o tempo, a necrose diminui e o número de bacilos diminui até que seja tão reduzido ao ponto que se tornem impossíveis de serem demonstrados nas seções histológicas (WEEDON; STRUTTON, 2004; LUCAS, 2005; TAPPEINER, 2008; SANTOS et al., 2014a).

O teste intradérmico com tuberculina, que é um derivado proteico purificado de *M. tuberculosis* (PPD), é inicialmente negativo, mas torna-se positivo geralmente após 15 dias (DIAS et al., 2014).

2.2.3.2. Tuberculose verrucosa cútis

A TB verrucosa cútis acomete indivíduos previamente infectados por *M. tuberculosis* e que apresentam imunidade moderada a alta ao bacilo. Inicia-se como uma pápula solitária, pequena, rodeada por um halo inflamatório purpúrico evoluindo para uma lesão verrucosa assintomática que se estende periféricamente, acarretando atrofia central ou formação de fissuras que exsudam conteúdo purulento (VAN ZYL;

DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). É comum linfadenopatia associada. As lesões podem persistir e evoluir por anos, porém resolução espontânea também é descrita. Suas localizações mais frequentes são mãos, tornozelos, joelhos e nádegas. Nestes casos, o teste com PPD é fortemente positivo (YATES, 2010; DIAS et al., 2014).

A imagem histopatológica inclui hiperqueratose e acantose. Sob a epiderme, há um infiltrado inflamatório agudo. A formação do abscesso pode ser observada na derme superior ou dentro das extensões descendentes da epiderme. Na região intermediária, os granulomas tuberculoides com uma quantidade moderada de necrose estão geralmente presentes e os bacilos ocasionalmente podem ser visualizados (WEEDON; STRUTTON, 2004; LUCAS, 2005; SANTOS et al., 2014a).

2.2.3.3. Escrofuloderma ou tuberculose coliquativa

O escrofuloderma é a forma mais frequente em nosso meio. Resulta do envolvimento e ruptura da pele superposta a um foco de TB contíguo, geralmente um linfonodo, porém também da região óssea, articular, glândula ou ducto lacrimal (BARBAGALLO et al., 2002; TAPPEINER, 2008; YATES, 2010). Inicia-se como um nódulo subcutâneo indolor, móvel com crescimento gradual evoluindo para abscesso e conseqüente fistulização, formando úlcera ou tratos sinuosos que drenam conteúdo seroso, purulento ou caseoso. As úlceras podem curar espontaneamente deixando cicatriz (FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009). Cicatrizes enrugadas características marcam o local da infecção (YATES, 2010). Essa apresentação pode indicar que o paciente apresenta uma infecção de TB sistêmica associada, principalmente com foco pulmonar, em até 35% dos casos (VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015).

As lesões de escrofuloderma são sobremaneira mais frequentemente associadas aos linfonodos cervicais, porém também axilares, inguinais e torácicos (PADMAVATHY et al., 2008; ALIAGAOGU et al., 2015; SPELTA; DINIZ, 2016). A TB osteoarticular pode representar até 35% dos casos de TB extrapulmonar, sendo também um sítio associado ao surgimento de escrofuloderma, inclusive quando há formação de abscesso paravertebral e do psoas, ambos relacionados ao acometimento da coluna vertebral (GOLDEN; VIKRAM, 2005; DHAWAN et al., 2016; PEIRSE; HOUSTON, 2017). Há casos de escrofuloderma associados à TB mamária, embora pouco frequentes, uma vez que esta representa 0,1 a 0,5% de todos os casos

de TB e de 0,2 a 4% das formas extrapulmonares. (MEGGIORINI et al., 2011; CUERVO et al., 2013; DARRÉ et al., 2017).

Visualiza-se facilmente *M. tuberculosis* no exsudato drenado e o PPD normalmente é fortemente positivo. O diagnóstico diferencial é feito com outras micobactérias não tuberculosas, esporotricose, actinomicose, gomas sífilíticas, hidradenite supurativa (YATES, 2010).

Na histopatologia, no centro da lesão, geralmente há alterações não específicas como um abscesso dérmico ulcerado com um componente histiocítico mal definido. Nas porções mais profundas e periféricas pode-se visualizar granulomas tuberculoides com uma quantidade considerável de necrose e pronunciada reação inflamatória, porém há menos linfócitos do que o habitual para uma lesão de TB, o que pode sugerir uma fraca resposta imune celular mediada. Normalmente, há numerosas micobactérias na necrose caseosa (WEEDON; STRUTTON, 2004; LUCAS, 2005; YATES, 2010; SANTOS et al., 2014a).

2.2.3.4. *Lúpus vulgar ou tuberculose luposa*

O lúpus vulgar pode ser resultado da inoculação primária de *M. tuberculosis*, após vacina com o BCG, a partir de um foco endógeno via disseminação linfática ou hematogênica ou em cicatrizes antigas de escrofuloderma (MOTTA et al., 2003; YATES, 2010). Ocorrem principalmente na cabeça e pescoço. Geralmente, inicia-se como lesões pápulo-tuberosas vermelho-acastanhadas com crescimento lento que coalescem e formam placas com áreas de cicatrização irregular e atrofia central e com bordas geralmente espessadas, elevadas e hiperkeratóticas. A consistência das placas é macia e gelatinosa e resulta em uma aparência classicamente conhecida como “nódulos de geleia de maçã” à diascopia (DIAS et al., 2014). As lesões também podem ser planas, hipertróficas, ulceradas e vegetantes. Pode evidenciar um caráter desfigurante e destrutivo quando apresenta forma ulcerativa e mutilante, deixando cicatriz atrófica e crostosa. Também pode se apresentar de forma vegetante associada a lesões ulceradas e necrose, mas com mínima cicatriz (TAPPEINER, 2008; YATES, 2010; DIAS et al., 2014; VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). Uma vez que sua evolução é arrastada, progressiva e crônica, uma de suas complicações inclui o câncer de pele, principalmente o carcinoma epidermoide, embora ocasionalmente também possam ocorrer o carcinoma basocelular e o sarcoma

(LJUBENOVIC et al., 2011). O surgimento da neoplasia pode ocorrer em até 10,5% dos pacientes, normalmente após 25-30 anos de evolução, e associado a lesões em áreas fotoexpostas (ZAWIRSKA et al., 2009; LJUBENOVIC et al., 2011).

Ocorre em indivíduos previamente sensibilizados e com PPD fortemente reator (DIAS et al., 2014). A cultura é frequentemente negativa e é difícil a visualização dos bacilos na histopatologia. Nesta, estão presentes granulomas tuberculoides compostos por células epitelioides e células gigantes. A necrose caseosa dentro do tubérculo é pouca ou ausente. Existe um infiltrado de linfócitos associado que, algumas vezes, pode ser mais proeminente que o componente granulomatoso. O infiltrado inflamatório é mais pronunciado na derme superior, mas em algumas áreas pode se estender para o subcutâneo. Os granulomas podem causar a destruição dos anexos cutâneos. Nas áreas de cicatrização, pode haver fibrose extensa. A epiderme pode sofrer atrofia e posterior destruição, causando ulceração ou pode tornar-se hiperplásica, mostrando acantose, hiperqueratose e papilomatose. À margem das úlceras, frequentemente existe hiperplasia pseudoepiteliomatosa (WEEDON; STRUTTON, 2004; LUCAS, 2005; YATES, 2010).

2.2.3.5. Tuberculose orifical ou tuberculose cútis orifical ou úlcera tuberculosa aguda

É uma forma rara de TBC que resulta da autoinoculação de organismos viáveis presentes em excreções através de membranas mucosas. Os pacientes geralmente apresentam TB intestinal, urinária, genital ou pulmonar, ou visceral avançada e pode haver imunodeficiência associada (YATES, 2010). As lesões consistem em úlceras dolorosas com uma base fibrinosa e pseudomembranosa, sem tendência à cicatrização espontânea (DIAS et al., 2014).

A língua é a região mais frequentemente afetada, particularmente a ponta e as margens laterais, mas os palatos mole e duro também são locais comuns (CHOI et al., 2009). A lesão típica é uma úlcera dolorosa, com uma base pseudomembranosa de fibrina, acompanhada de sinais inflamatórios e edema nas suas bordas irregulares. Em casos avançados, os lábios são envolvidos, e o acometimento oral muitas vezes representa uma extensão da TB ulcerativa da faringe e da laringe. Em pacientes com TB intestinal, as lesões se desenvolvem ao redor do ânus e em mulheres com doença geniturinária ativa, a vulva pode estar envolvida (TAPPEINER, 2008).

As alterações histopatológicas variam e geralmente são do tipo inflamatório não específico, porém os bacilos tuberculosos costumam estar presentes (YATES, 2010). Na maioria dos casos, granulomas tuberculoides com necrose pronunciada e numerosos bacilos são encontrados profundamente na derme (WEEDON; STRUTTON, 2004; LUCAS, 2005). A cultura geralmente é positiva mesmo com um PPD negativo (DIAS et al., 2014).

2.2.3.6. Abscessos tuberculosos metastáticos ou tuberculose gomosa ou goma

É uma rara forma de TB hematogênica surgida a partir de um foco antigo residual latente, porém que contenha bacilos viáveis e em decorrência de uma inibição do sistema de defesa imune celular do indivíduo que permita a reativação desse foco latente, geralmente em um período de baixa resistência do hospedeiro, resultando em única ou múltiplas lesões (FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009; YATES, 2010; SILVA et al., 2013). Geralmente, ocorre em crianças desnutridas ou em imunossuprimidos (SILVA et al., 2013; PACHECO1 et al., 2015). As lesões não são dolorosas e se iniciam como nódulos que evoluem para abscessos e por fim ulceram (FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009). As extremidades são mais envolvidas do que o tronco (YATES, 2010).

As características histopatológicas das gomas são as de tecido granulomatoso tuberculoides com necrose e formação de abscesso. *M. tuberculosis* normalmente é isolado do pus da lesão (YATES, 2010).

2.2.3.7. Tuberculose cutânea miliar

A TB cutânea miliar ocorre por disseminação hematogênica para a pele, geralmente de foco pulmonar (VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). Historicamente, é uma forma grave descrita inicialmente em crianças, na era pré-fármacos tuberculostáticos (DIAS et al., 2014). Hoje, há descrição de ocorrer em crianças após uma baixa da resposta imunológica que se segue a uma infecção viral como ao sarampo ou à febre escarlatina (YATES, 2010). No advento da aids, houve um aumento de casos relatados com essa forma considerada muito rara de TBC, principalmente naqueles com CD4⁺ abaixo de 100 - 200 células/ μ L (LIBRATY; BYRD,

1996; HIGH; EVANS; HOANG, 2004; YATES, 2010; VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015).

As lesões iniciam-se como pápulas de coloração azulada a vermelho-acastanhada cobertas por vesículas que podem romper ou formar crostas onde surgem úlceras. As lesões são bem próximas e repletas de bacilos (YATES, 2010; VAN ZYL; DU PLESSIS; VILJOEN, 2015). Tendem a regredir em 1 a 4 semanas, deixando cicatrizes hipocrômicas deprimidas (SANTOS et al., 2014a). No fragmento biopsiado de lesão de pele podem ser visualizados BAAR. O prognóstico muitas vezes é reservado (YATES, 2010).

À histopatologia, em casos graves, o centro da pápula mostra um microabscesso contendo neutrófilos, detritos celulares e numerosos bacilos e é cercado por uma zona de macrófagos com células gigantes ocasionalmente. A formação de granulomas é praticamente ausente. Em casos mais brandos, a alteração histopatológica é semelhante, porém BAARs podem não ser encontrados (LUCAS, 2005). Em lesões mais antigas, os granulomas geralmente se desenvolvem na zona externa à inflamação de caráter crônico e não específico (WEEDON; STRUTTON, 2004).

2.2.3.8. *Tubercúlides*

As tubercúlides são reações de hipersensibilidade ao bacilo da TB ou aos seus produtos em um paciente com alta imunidade. São mais comuns em crianças e adultos jovens. As principais características das tubercúlides são PPD positivo, evidência de TB atual ou prévia e as lesões são geralmente responsivas ao tratamento, apesar de apresentarem amostras caracteristicamente negativas para BAARs (YATES, 2010). Podem ocorrer também como resultado de vacina BCG (INOUE et al., 2006). São classificadas como tuberculide papulonecrótica, líquen escrofuloso ou tuberculide liquenoide e eritema indurado de Bazin. Podem ocorrer na vigência de uma TBC (LAI-CHEONG et al., 2007).

As flutuações no estado imunológico do paciente podem determinar o desenvolvimento e as características da tuberculide (YATES, 2010). O líquen escrofuloso pode ocorrer após o início do tratamento antituberculoso e, dessa forma, pode representar um aumento na resposta imune celular-mediada do indivíduo (ARIANAYAGAM; ASH; JONES, 1994; THAMI et al., 2002). Na infecção pelo HIV, foi

descrito o aparecimento de tuberculíde papulonecrótica após aumento da contagem de linfócitos T CD4⁺ ocorrido após a adição de um segundo fármaco antirretroviral (ALSINA et al., 2000).

2.2.3.8.1. Líquen escrofuloso ou tuberculíde liquenoide

É uma erupção assintomática em indivíduos com alta imunidade, geralmente crianças e adolescentes, associada a uma resposta forte à tuberculina. Pode ocorrer após vacinação com BCG (YATES, 2010).

A lesões se apresentam como pápulas assintomáticas de 0,5 a 3,0 mm agrupadas, de aspecto liquenoide, com coloração clara da pele, amarelada ou castanho-avermelhada, brilhantes, usualmente perifoliculares e encimadas por uma crosta, uma pústula pequena ou por hiperqueratose. Agrupam-se em um arranjo anular ou em placas. São predominantemente encontradas no tórax, abdome, dorso e parte proximal da coxa (YATES, 2010).

Os granulomas dérmicos superficiais circundam os folículos pilosos e os ductos sudoríparos e podem ocupar várias papilas dérmicas. Células epitelioides, linfócitos e ocasionalmente células gigantes são vistos. Geralmente, não há necrose caseosa (LUCAS, 199). A micobactéria não é encontrada e não é cultivada a partir de material de biópsia. Após a instituição da terapia antituberculose, as lesões tendem a clarear dentro de 4-8 semanas e sem deixar cicatriz (YATES, 2010).

Seu diagnóstico diferencial se faz com ceratose pilar, líquen nítido, ceratose espinulosa, sarcoidose liquenoide ou papular, sífilis secundária, erupções farmacológicas (YATES, 2010).

2.2.3.8.2. Tuberculíde papulonecrótica

Apresenta-se como uma erupção de lesões pápulo-nodulares indolores, vermelho-escuras acometendo principalmente a face extensora das extremidades de crianças e adultos jovens. As lesões são pequenas, simétricas e agrupadas. As lesões necróticas evoluem com cicatrizes atróficas, deprimidas (varioliformes ou em sacabocado) e hiperpigmentadas e são geralmente encontradas nos cotovelos, joelhos, pernas, pés e mãos (YATES, 2010). Pode ocorrer após vacinação com BCG (MUTO;

KURODA; TAJIMA, 2006). O PPD normalmente é positivo e geralmente ocorre uma reação intensa e necrótica dentro de 8 a 12h (YATES, 2010).

Na histopatologia da tuberculose papulonecrotica em lesões totalmente desenvolvidas, uma grande zona central de necrose de coagulação é cercada por inflamação que se estende desde a derme superficial até a profunda e, por vezes, para os tecidos subcutâneos. Uma área de necrose em forma de cunha se forma, com sua ampla base voltada para a epiderme. À medida que esta cunha é gradualmente removida, as células gigantes e epitelioides reúnem-se em torno da sua periferia, embora a formação de granuloma focal seja fraca (LUCAS, 2005). Uma paliçada histiocítica, semelhante à do granuloma anular, é observada em torno de vasos maiores. O envolvimento de pequenos vasos adjacentes é surpreendente, variando de uma vasculite linfocítica leve à necrose fibrinoide e oclusão trombótica (WEEDON; STRUTTON, 2004; YATES, 2010).

Faz diagnóstico diferencial com pitíriase liquenoide aguda, vasculite leucocitoclástica, prurigo nodular, doença de Kyrle, granuloma anular perforante, foliculite supurativa (LUCAS, 2005; YATES, 2010). Normalmente apresenta um rápido início de resposta à terapia antituberculose (YATES, 2010).

2.2.3.8.3. Eritema indurado de Bazin

O Eritema indurado de Bazin constitui nódulos e placas eritemato-violáceos crônicos, recorrentes e indolores nos membros inferiores com tendência à ulceração superficial e central e evolução com formação de cicatriz atrófica hipercrômica. Pode apresentar um colarete de descamação em torno das lesões ou crostas recobrendo as úlceras (DIAS et al., 2014). Sua localização mais frequente é na face posterior (panturrilha) e anterolateral das pernas. Pés, coxas, braços e face são raramente envolvidos. Alguns pacientes se queixam de dor à pressão. Acomete sobremaneira o gênero feminino, adolescentes e adultos jovens. Geralmente é visto em pacientes com pernas obesas, eritema difuso, cutis marmorata e hiperqueratose folicular (LEBEL; LASSONDE, 1986). Não é acompanhado de sintomas sistêmicos. O quadro tem tipicamente um curso crônico com episódios recidivantes a cada 3 a 4 meses e pode coexistir com outras tuberculoses (MASCARÓ; BASELGA, 2008). Acomete 4 vezes mais o gênero feminino do que o masculino (YATES, 2010).

Focos passados ou ativos de TB estão geralmente presentes e o PPD é positivo (YATES, 2010). De acordo estudos com técnicas moleculares de amplificação do DNA por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR), o DNA micobacteriano pode estar presente em até 77% dos fragmentos de lesão biopsiados (BASELGA et al., 1997). Sugere-se que as células T específicas capazes de produzir IFN- γ podem estar envolvidas na formação do eritema indurado como uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardia a antígenos micobacterianos no local das lesões cutâneas (KOGA et al., 2001).

A sua lesão principal se situa na hipoderme e se manifesta por uma paniculite lobular com infiltrado granulomatoso associada à necrose focal, vasculite e fibrose septal em combinações variáveis (RADEMAKER; LOWE; MUNRO, 1989; CHO; LEE; KIM, 1996; SCHNEIDER; JORDAAN, 1997; REQUENA L; YUS ES; KUTZNER H, 2011). O eritema indurado é caracteristicamente uma paniculite lobular associada à vasculite que produz necrose isquêmica do lóbulo da gordura com um envolvimento relativamente menor das estruturas dos septos (MCNUTT; MORENO; CONTRERAS, 2005). O padrão inflamatório lobular pode ser inicialmente focal, limitado às áreas em torno de um vaso, ou difuso, afetando vários lóbulos gordurosos. Há também áreas características de necrose de gordura rodeados por infiltrados inflamatórios linfocíticos e granulomatosos. Os infiltrados inflamatórios granulomatosos mostram células epitelioides, histiócitos espumosos e células gigantes que podem ser do tipo Langhans ou corpo estranho. Ocasionalmente, podemos ver granulomas bem formados e até mesmo granulomas tuberculoides com necrose caseosa central (MCNUTT; MORENO; CONTRERAS, 2005; MASCARÓ; BASELGA, 2008).

A presença de vasculite na amostra nem sempre é identificada, porém as alterações vasculares são extensas e graves. As artérias e as veias de pequeno e médio tamanho mostram a infiltração de suas paredes por um infiltrado inflamatório linfoide ou granulomatoso denso, associado ao edema endotelial e das paredes dos vasos e espessamento fibroso da íntima. Trombose e oclusão, ou apenas o comprometimento do lúmen, podem produzir extensa necrose isquêmica e caseosa da gordura em cerca de metade dos casos. Necrose extensa leva ao envolvimento da derme sobreposta e subsequente ulceração. A gordura necrótica possui cistos gordurosos, com circundante material eosinofílico, finamente granular e amorfo contendo alguns núcleos picnóticos. Lesões posteriores contêm muitos histiócitos espumosos que envolvem as áreas de necrose gordurosa (MCNUTT; MORENO;

CONTRERAS, 2005). Infiltrado inflamatório superficial e profundo perivascular e inflamatório linfocítico perianexial estão frequentemente presentes (MASCARÓ; BASELGA 2008).

Para o diagnóstico de eritema indurado é necessário realizar uma biópsia incisional com quantidade suficiente de tecido subcutâneo em uma lesão em estágio precoce de evolução (MASCARÓ; BASELGA, 2008). Biópsias superficiais podem levar a um diagnóstico errôneo, sendo essencial uma incisão profunda que inclua tecido subcutâneo suficiente, uma vez que, no eritema indurado é frequente que a inflamação do subcutâneo se estenda de forma direta para a derme adjacente (SCHNEIDER; JORDAAN, 1997).

O diagnóstico de eritema indurado geralmente é feito baseando-se na combinação dos seguintes fatores: as características morfológicas da lesão, a presença de um PPD positivo, a evidência de TB em outra região do corpo, os achados histopatológicos encontrados e a resposta terapêutica. A detecção do DNA de *M. tuberculosis* pela técnica de PCR pode fornecer um suporte adicional ao diagnóstico (MASCARÓ; BASELGA, 2008).

O diagnóstico diferencial do eritema indurado se faz com eritema nodoso, poliarterite nodosa cutânea, paniculite esclerosante, perniose (*chilblains*), paniculite pancreática, lúpus eritematoso profundo, linfoma de células T subcutâneo tipo paniculite e trombofelbite idiopática recorrente (NASCIMENTO, 1982; RADEMAKER; LOWE; MUNRO, 1989; CHO; LEE; KIM, 1996; MASCARÓ; BASELGA, 2008).

Jordaan et al. (2000) documentaram quatro pacientes com alterações histopatológicas situadas na junção da derme profunda com a gordura subcutânea adjacente. Evidenciaram uma combinação de inflamação granulomatosa, vasculite e necrose coagulativa. Tratava-se de pacientes do gênero feminino com nódulos de aproximadamente 1 cm eritematosos ou eritemato-violáceos não dolorosos, não ulcerados e localizados nas pernas. O PPD foi fortemente positivo em todos os pacientes e TB pulmonar esteve presente em dois casos. Todos os pacientes responderam à terapia antituberculose. O quadro foi denominado tuberculide nodular e descrito como um novo tipo de tuberculide em que a alteração histopatológica não se situa nem na derme superficial, nem no tecido subcutâneo, mas sim na junção entre estas (JORDAAN; SCHNEIDER; ABDULLA, 2000).

2.3. Tuberculose, tuberculose cutânea e HIV

No mundo, cerca de 10,4 milhões de pessoas (10% dessas, vivendo com HIV) tiveram TB em 2016 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O Brasil ocupa o 19º lugar na presença de coinfeção TB + HIV entre os países que representam 87% dos casos mundiais de TB, com uma taxa de incidência e de mortalidade de TB + HIV de 5,2 / 100.000 e 0,9 / 100.000 habitantes, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Indivíduos vivendo com o HIV são 26 vezes mais propensos à TB ativa, sendo esta a maior causa de morte nesses pacientes, chegando a atingir uma taxa de óbito de 20% na presença dessa coinfeção (SANT'ANNA et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; TIBERI et al., 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, em 2014, o coeficiente de incidência de TB foi de 34,1 / 100.000 habitantes e o percentual de coinfectados TB + HIV para este mesmo ano foi de 10% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b). Neste mesmo ano, conforme definição do Ministério da Saúde, o Brasil registrou 2.729 mortes por causas básicas diversas em que a TB aparece como causa associada. Nesse total, as mortes associadas à aids despontam com 1.773 óbitos, representando 65% desse grupo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b).

No Rio de Janeiro, estado onde se situa o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI, em 2015, o coeficiente de incidência de TB + HIV foi de 4,8 / 100.000 habitantes, perdendo apenas para o Amazonas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016c).

A TB pode ocorrer em qualquer estágio da doença nos pacientes vivendo com o HIV e a manifestação está na dependência do nível de imunossupressão do indivíduo. Em fases precoces da doença, os sinais e sintomas relacionados ao acometimento pulmonar são similares aos daqueles não infectados pelo HIV. Em contrapartida, acometimento pulmonar atípico e sítios extrapulmonares são geralmente mais envolvidos nos pacientes imunossuprimidos. No ano de 2016, o percentual de casos com a forma extrapulmonar de TB em pacientes com infecção pelo HIV foi de 28,5% e naqueles sem infecção foi de 13,6% (DATASUS, 2017). A TB ganglionar periférica é a forma mais frequente de TB extrapulmonar em pacientes com infecção pelo HIV e a TB miliar é uma forma disseminada rara, mas grave e importante de TB extrapulmonar que ocorre em 1% dos casos de TB em pacientes infectados

pelo HIV e em até 10% dos casos em pacientes em fase avançada de imunossupressão. Em 80% dos casos de TB miliar pode haver febre, astenia e emagrecimento em associação à tosse. Pode apresentar alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-pápulo-vesiculosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). No entanto, embora por conta da aids a TB extrapulmonar tenha apresentado um incremento na sua incidência, a TBC continua rara, mesmo nesses pacientes (HINRICHSEN et al., 1996; JACINTO; DE LEON; MENDOZA, 2003; KIVANÇ-ALTUNAY et al., 2003; MCLACHLAN; VISSER; JORDAAN, 2016).

As infecções por TB e HIV são intracelulares e conhecidas por terem uma profunda influência na progressão uma da outra. A infecção pelo HIV traz redução de células CD4⁺, que desempenham um papel principal na imunidade da TB. Isto se reflete na integridade da resposta imune celular, ou seja, na formação do granuloma. Além da redução do número, o HIV também causa alteração funcional das células CD4⁺ e CD8⁺. Da mesma forma, a infecção por TB também acelera a progressão da doença do HIV de uma infecção assintomática para até o óbito (RAJA, 2004). Os pacientes com HIV/aids mostram taxas maiores de mortalidade agravadas pelo diagnóstico tardio das formas extrapulmonares e também apresentam mais reações adversas aos fármacos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

2.4. Diagnóstico

No exame microscópico direto ou baciloscopia, pesquisa-se a presença de BAAR nos espécimes biológicos pelo método de Ziehl-Neelsen, sendo esta a técnica mais utilizada em nosso meio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Essa técnica se baseia na propriedade dos bacilos serem álcool-ácido resistentes depois de tingidos pela fucsina, mantendo coloração vermelha ou rósea após serem submetidos a ação de ácido clorídrico a 3% em álcool para descoloração (PALACI; MELLO, 2011; DIAS et al., 2014). Embora seja um método simples e rápido, a positividade do BAAR em espécimes cutâneos chega a ser <10% (AFSAR; AFSAR, 2016; ZHANG, 2016)

A cultura do material biológico em meios sólidos utiliza a semeadura da amostra naqueles à base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh, que são os mais utilizados. O tempo de detecção do crescimento bacteriano nestes meios varia de 14 a 30 dias, porém pode se estender por até 8 semanas e o isolamento de *M. tuberculosis* das lesões de TBC é baixo (em torno de 23%) nesses meios ditos

tradicionais (AGGARWAL et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; DIAS et al., 2014).

O sistema automatizado e não radiométrico BACTEC MGIT960® para a cultura de micobactérias é um sistema de cultura líquida que geralmente detecta o bacilo dentro de 7 a 15 dias, dependendo do número de organismos no espécime, porém é uma técnica de custo mais elevado (PALACI; MELLO, 2011; ZHANG, 2016). No entanto, essas novas técnicas de meios de cultura em combinação com os meios de Löwenstein-Jensen não só encurtam o tempo de detecção, como podem aumentar a sensibilidade de 25 a 75% na TBC (AGGARWAL et al., 2008; ZHANG, 2016). Para avaliação da sensibilidade, está validado e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa - para os fármacos estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; PALACI; MELLO, 2011).

O teste Xpert® MTB/RIF é utilizado como rotina diagnóstica para a TB no Brasil desde 2011. É um teste baseado em técnicas moleculares que realizam a amplificação de ácidos nucleicos e é utilizado para detecção de *M. tuberculosis* e para a triagem de cepas resistentes à rifampicina. O teste consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por PCR em tempo real e na identificação de sequências de ácidos nucleicos no genoma da TB, especificamente do gene *rpoβ*. A plataforma do dispositivo deste teste, o GeneXpert, diferentemente dos outros testes de amplificação dos ácidos nucleicos, integra e automatiza os três processos (preparação de amostras, amplificação e detecção), necessários para a PCR em tempo real baseada em testes moleculares. Pode fornecer o resultado em menos de 2 horas e detecta simultaneamente *M. tuberculosis* e a resistência à rifampicina. Um resultado positivo não necessariamente indica a presença de organismos viáveis e o uso de testes moleculares na triagem rápida para a detecção de resistência à rifampicina não dispensa a confirmação por testes de sensibilidade. A sensibilidade do teste em grupo de amostras com resultados positivos para baciloscopia e cultura varia de 98 a 100% e no grupo de amostras com resultados negativos para baciloscopia e positivos para cultura varia de 57 a 78%. A especificidade varia de 90,9 a 100% em relação à cultura (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

O teste com PPD, pelo método de Mantoux, é realizada por meio da inoculação intradérmica de 0,1 ml na face anterior do antebraço esquerdo de um derivado proteico

de *M. tuberculosis* – no Brasil o PPD RT 23 - buscando-se, dessa forma, medir a resposta imune celular do indivíduo aos antígenos. A leitura é realizada após 48 a 72h após a aplicação, podendo ser estendido até 96h e se dá por meio da mensuração do maior diâmetro transversal da área endurecida palpável com régua milimetrada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; DIAS et al., 2014).

Os ensaios para detecção de gama interferon (IGRAs) são testes imunológicos baseados na estimulação da resposta celular usando peptídeos ausentes no BCG e em outras micobactérias atípicas e que detectam a produção de gama interferon no sangue periférico. Como o PPD, não distingue TB infecção latente de TB doença. Não é recomendado seu uso de rotina no diagnóstico de TB ativa e/ou latente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O diagnóstico de certeza da TB é a cultura seguida de confirmação da espécie. A identificação da espécie de *M. tuberculosis* é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou ainda por meio de técnicas moleculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). A PCR é uma técnica molecular que foi avaliada como ferramenta no diagnóstico de várias formas de TBC, mas tem uma sensibilidade variável (SUTHAR et al., 2013; AFSAR; AFSAR, 2016). Pode ser usada no algoritmo de rotina diagnóstica quando métodos convencionais não conseguem identificar *M. tuberculosis* (BAYLAN et al., 2004). Nas reações de PCR, fragmentos discretos de DNA são especificamente amplificados a partir de espécimes de TBC e fornece resultados satisfatórios com apenas 100 bactérias por amostra em questão de horas (WEI et al., 1999; ALMAGUER-CHÁVEZ; OCAMPO-CANDIANI; RENDÓN, 2009; AFSAR; AFSAR, 2016). Pode ser aplicada em espécimes de pele recém biopsiados e em tecido embebido em parafina, porém nesta situação, a possibilidade de falso negativo aumenta devido à degradação do DNA durante o processo de embebição. Se o tecido utilizado para PCR tiver mais de 5 anos, a degradação leva a uma redução significativa na amplificação do DNA (ALMAGUER-CHÁVEZ; OCAMPO-CANDIANI; RENDÓN, 2009; AFSAR; AFSAR, 2016). Diversas regiões/seqüências do genoma micobacteriano (IS6110, IS986, 65 kDa e 38 kDa) foram identificadas como antígenos alvos da PCR (ALMAGUER-CHÁVEZ; OCAMPO-CANDIANI; RENDÓN, 2009; AFSAR; AFSAR, 2016). A sensibilidade geral da PCR para amostras de esfregaços negativos variou de cerca de 50% a 72% em diferentes estudos (AFGHANI; STUTMAN, 1995; LI; LO; NG, 2000; ALMAGUER-CHÁVEZ; OCAMPO-CANDIANI; RENDÓN, 2009; AFSAR; AFSAR, 2016). Suthar et al. (2013) encontraram

sensibilidade e especificidade respectivamente de 25% e 73,68%. A baixa sensibilidade pode se dar, dentre outras possibilidades, pela perda de DNA durante a extração, pela falta de amostra de DNA alvo no espécime durante a secção ou pela presença de substâncias inibitórias durante o processamento do espécime (TAN et al., 1999; HSIAO et al., 2003; ALMAGUER-CHÁVEZ; OCAMPO-CANDIANI; RENDÓN, 2009; AFSAR; AFSAR, 2016).

Na ausência de evidência microbiológica de *M. tuberculosis*, seja pela cultura ou mesmo pela pesquisa de BAAR à baciloscopia, a maioria dos diagnósticos de TBC se baseia em dados clínicos e achados histopatológicos da pele (granuloma tuberculoide e necrose caseosa) com PPD positivo (SANTOS et al., 2014). Naqueles cujos focos drenem para a pele, como no caso do escrofuloderma secundário à TB ganglionar, a histopatologia analisada pode ser a do foco contíguo correspondente. Dessa forma, na ausência de crescimento de *M. tuberculosis* em meio de cultura, além do quadro clínico, os critérios de probabilidade incluem granuloma tuberculoide com ou sem necrose caseosa, mas com teste PPD positivo ou TB confirmada em outro órgão, associados ao sucesso terapêutico. Estudos têm sugerido que achados histopatológicos e isolamento de *M. tuberculosis* em meio de cultura de material cutâneo biopsiado ou já considerando a detecção por PCR, sejam as ferramentas de diagnóstico mais úteis na TBC (ALMAGUER-CHÁVEZ; OCAMPO-CANDIANI; RENDÓN, 2009; AFSAR; AFSAR, 2016). Quanto à resposta ao tratamento com fármacos antituberculose como parte do critério diagnóstico, nos casos de eritema indurado de Bazin, Mascaró e Baselga (2008) sugerem cautela na interpretação, uma vez que remissões espontâneas e recidivas tardias são comuns.

A incidência de TBC associada ao envolvimento sistêmico ou de outros órgãos varia de 1,7 a 38% (KUMAR; MURALIDHAR, 1999; KAUR et al., 2001; KIVANÇ-ALTUNAY et al., 2003; HO; HO; CHONG, 2006; TERRANOVA et al., 2008). Lai-Cheong et al. (2007) e Frankel et al. (2009), sugerem considerar a investigação de foco concomitante a TBC, como a pesquisa de *M. tuberculosis* no escarro, urina e sangue e a realização de exames de imagem em tórax (radiografia ou tomografia computadorizada) e escaneamento ósseo.

2.5. Tratamento

Desde 2009, o Programa Nacional de Controle da TB associou o etambutol (E) como quarto fármaco ao esquema de tratamento inicial padronizado em 1979, com rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z). Dessa forma, o esquema básico de tratamento de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica) para adultos e adolescentes (>10 anos) se divide em fase intensiva, quando o paciente recebe inicialmente 2 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol - RHZE - seguida da fase de manutenção, constituída de 4 meses de rifampicina e isoniazida - RH. A dose de tratamento varia por quilo de peso corporal do paciente e a apresentação farmacológica na fase intensiva é em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro fármacos (RHZE), nas seguintes dosagens: rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg e etambutol 275 mg. Na fase de manutenção a dosagem das apresentações farmacológicas em comprimidos ou cápsulas de rifampicina e isoniazida (RH) é de, respectivamente, 300/200, 150/100 ou 150/75 mg, variando a dose de tratamento por quilo de peso corporal do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). A primeira fase é voltada para uma redução rápida e intensa do número de bacilos. A segunda fase visa à esterilização, objetivando eliminar todos os bacilos, incluindo os possivelmente resistentes (CONDE; RABAHI, 2011).

Atividade esterilizante é a capacidade de eliminar virtualmente todos os bacilos de uma lesão e a adequada esterilização de uma lesão é o que impede a recidiva da TB após o tratamento. Os fármacos antituberculose de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinada e etambutol) associados possuem as propriedades para o sucesso de um bom esquema terapêutico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; HIJJAR; CAMPOS; FEITOSA, 2013). Estreptomicina (S) foi o primeiro grande fármaco antituberculose, porém foi substituído como fármaco de primeira linha pela isoniazida, embora seja utilizado em situações de intolerância medicamentosa ou resistência (FITZGERALD; STERLING; HAAS, 2015).

Isoniazida e rifampicina são os fármacos de maior poder bactericida, sendo ativos em todas as populações bacilares sensíveis intracavitárias, nos granulomas ou intracelulares. Rifampicina é o fármaco com maior poder esterilizante. Pirazinamida e estreptomicina também são bactericidas contra algumas populações de bacilos e estreptomicina é ativa apenas em meio ácido (intracelular ou no interior dos

granulomas). Estreptomicina é bactericida contra os bacilos de multiplicação rápida (no interior das cavidades pulmonares) e o etambutol é bacteriostático e utilizado em associação com fármacos mais potentes para prevenir a emergência de bacilos resistentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

As reações adversas aos fármacos para a TB podem ser divididas em menores e maiores. Nas menores, normalmente não é necessária a suspensão dos fármacos e, nas maiores, normalmente há essa necessidade. Os fatores de risco referidos para o desenvolvimento de reações adversas maiores são: idade (a partir da quarta década); dependência química (ingestão diária de álcool > 80g); desnutrição (perda de mais de 15% do peso corporal); história de doença hepática prévia; coinfeção pelo HIV, em fase avançada de imunossupressão. As reações adversas mais frequentes ao esquema básico são: mudança da coloração da urina, intolerância gástrica, alterações cutâneas, icterícia e dores articulares. Se o Esquema Básico não puder ser reintroduzido após a resolução da reação adversa e com a relação bem estabelecida entre esta e o fármaco causador, o paciente deverá ser tratado com esquemas especiais compostos por outros fármacos de primeira linha nas suas apresentações individualizadas e nas dosagens correspondentes ao peso do paciente, tais como rifampicina substituída por 2HZES/10HE; isoniazida por 2RZES/4RE; pirazinamida por 2RHE/7RH e etambutol por 2RHZ/4RH (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os fármacos utilizados no tratamento da TB apresentam interações entre si e com outros fármacos, o que aumenta o risco de hepatotoxicidade. Em alguns pacientes, observa-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. O tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem três vezes o valor normal, com início de sintomas, ou logo que a icterícia se manifeste. Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do Esquema Básico da seguinte maneira: rifampicina + etambutol, seguida pela isoniazida, e por último a pirazinamida, com intervalo de três a sete dias entre elas. Se a dosagem das enzimas hepáticas não mostrar redução para menos de três vezes o limite superior normal em quatro semanas ou em casos graves de TB, deve-se iniciar esquema alternativo segundo recomendações do Ministério da Saúde. No impedimento do uso de rifampicina ou isoniazida, o esquema com derivado

quinolônico (ofloxacina que pode ser substituída pela levofloxacina) pode ser uma alternativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O tratamento da TBC é o mesmo preconizado para o esquema básico da TB (2RHZE/4RH). Abordagem cirúrgica pode ser necessária e considerada nos casos de escrofuloderma, TB verrucosa cútis e lúpus vulgar (TAPPEINER, 2008). No caso de eritema indurado, alguns artigos, porém sem protocolos e estudos bem estabelecidos, sugerem que medidas como repouso, anti-inflamatórios não esteroidais, meias compressivas ou bandagens podem levar à completa remissão das lesões e em casos mais graves opções terapêuticas incluiriam iodeto de potássio, dapsona, colchicina, antimaláricos, tetraciclinas, sais de ouro e prednisona, embora não necessariamente evitem recorrências tardias (MASCARÓ; BASELGA, 2008; YATES, 2010).

3. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, a TB vem aumentando a sua incidência em vários países, notadamente em centros urbanos e em regiões de alta prevalência do HIV (DIAS et al., 2014). No Brasil, apesar da alta prevalência da TB, desconhece-se a real frequência da TBC. Estima-se que a TBC corresponda a apenas 1-2% de todos os casos de tuberculose extrapulmonar (PACHECO et al., 2015). Esses números são significativos em países com elevada prevalência da doença como o Brasil.

Existem muitas peculiaridades clínicas e laboratoriais que tornam difícil o diagnóstico da TBC. Concomitantemente, há uma escassez de estudos clínicos, sendo a maioria deles relatos de casos isolados e revisões da literatura. A TBC continua a ser um dos diagnósticos mais difíceis de se fazer em virtude da sua raridade, das grandes variações em sua apresentação clínica, dos vários diagnósticos diferenciais possíveis e da recidiva associada em alguns casos. Torna-se, portanto, muito importante o estudo da doença, a avaliação das manifestações clínicas e da resposta ao tratamento na atualidade.

Desde o ano 2000, o INI/Fiocruz, passou a ser um Centro de Referência de Tuberculose no Rio de Janeiro, com mais de 1.500 casos atendidos. Dessa forma, torna-se relevante o levantamento e a análise de seus dados e consequente disponibilização dos mesmos como uma fonte confiável e de referência a diversos setores da saúde.

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar os aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos da TBC em uma coorte de TB.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever os achados sociodemográficos encontrados dos pacientes com TBC.
- 2) Avaliar o tempo de duração da doença, a presença de comorbidades e condições imunossupressoras.
- 3) Descrever os aspectos clínico-evolutivos da TBC.
- 4) Descrever os casos de TBC associados à infecção por HIV.
- 5) Descrever os métodos de diagnóstico empregados.
- 6) Descrever a resposta ao tratamento.

6. METODOLOGIA

6.1. Desenho do estudo

Realizou-se um estudo descritivo de pacientes com TBC a partir de dados secundários da coorte de pacientes com TB atendidos no ambulatório do Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses (Lapclin-TB) – INI, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

6.2. População do estudo

Foram considerados os casos suspeitos de TBC atendidos no Lapclin-TB – INI, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

6.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com formas clínicas compatíveis com TBC, com idade maior que 16 anos e cujo diagnóstico foi estabelecido por ao menos um dos seguintes critérios:

1- isolamento em meio de cultura de *M. tuberculosis* a partir de exsudato, aspirado ou fragmento de lesão da pele ou de foco contíguo em que houve drenagem para a pele;

2- visualização do agente por meio de baciloscopia utilizando-se a técnica de Ziehl-Neelsen nos espécimes oriundos de lesão da pele ou de foco em que houve drenagem para a pele e resposta ao tratamento;

3- exame histopatológico de fragmento de pele ou de foco em que houve drenagem para a pele, compatível com TB, ou seja, com presença de infiltrado granulomatoso e associado à resposta ao tratamento;

4 - na tuberculíde - eritema indurado de Bazin - foram considerados os achados histopatológicos de paniculite lobular granulomatosa, com ou sem necrose e com ou sem vasculite, associados ao teste tuberculínico reator (≥ 10 mm) e à resposta ao tratamento.

6.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que não tinham informações consideradas importantes no prontuário eletrônico e aqueles que a partir de 2016 não desejaram participar do estudo, não assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

6.5. Período ou duração do projeto

Realizou-se a avaliação dos casos de TBC a partir das informações contidas na base de dados do Centro de Referência do INI, referentes ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. O projeto teve duração de 24 meses, de março de 2016 a fevereiro de 2018.

6.6. Plano de recrutamento

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INI/Fiocruz, todos os pacientes que preencheram critérios para entrada no estudo foram convidados e, para os pacientes que entraram no estudo no ano de 2016, o fizeram após assinatura do termo de consentimento e para aqueles anteriores a esse período, o investigador principal assinou um termo de responsabilidade garantindo a confidencialidade dos dados.

Foi realizado o levantamento de prontuários eletrônicos dos casos compatíveis com TBC atendidos no Centro de Referência do INI, durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

Foram analisados e classificados casos de TBC a partir do banco de dados do Lapclin-TB. Assim como, foi realizada uma busca ativa a partir de todos os casos definidos como TB ganglionar e TB disseminada visando encontrar manifestações cutâneas compatíveis com TBC, como sinais de fistulização, dentre outras sugestivas de TBC. Foi realizada também uma consulta ao banco de dados do Lapclin-TB, para avaliar o número de atendimentos de pacientes com TB, TB extrapulmonar e TB-HIV.

6.7. Materiais, procedimentos e técnicas

Os pacientes com suspeição diagnóstica de TBC foram submetidos à coleta de material, por meio de aspirado de abscesso cutâneo ou de foco contíguo à pele acometida que estava drenando e/ou de biópsia de fragmento da lesão cutânea ou de foco contíguo à pele acometida que estava drenando. Os materiais coletados foram encaminhados ao Laboratório de Bacteriologia e Bioensaios, para realização de baciloscopia, com coloração de Ziehl-Neelsen e cultura, utilizando-se o meio de Löwenstein-Jensen. Também, para os fragmentos de lesões, no Serviço de Anatomia Patológica, foram realizados cortes histológicos para as colorações de rotina (Hematoxilina e Eosina - HE) e técnicas especiais que permitissem a visualização do bacilo (Wade) e outros microrganismos (Ácido Periódico de Schiff, Grocott, Gram, entre outras).

Exames complementares incluíram: radiografia de tórax, baciloscopia do escarro pela técnica de Ziehl-Neelsen e cultura do escarro no meio de Löwenstein-Jensen, PPD, considerando o resultado positivo quando a endureção foi ≥ 10 mm. Na consulta de inclusão no protocolo de tratamento da TB e a cada 15, 30, 60, 90, 120, 180 dias foram aferidos sinais vitais e peso e solicitados exames de sangue de rotina que incluíram: hemograma completo, níveis séricos de glicose, ureia, creatinina, ácido úrico, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, transaminases séricas e albumina. Baciloscopia e cultura para micobactéria no escarro, caso positivas, foram solicitadas mensalmente, até a negatificação. Sorologia para hepatites B e C, HIV e carga viral (para aqueles previamente HIV positivos) foram solicitados na consulta de inclusão. Contagem de células CD4⁺ e carga viral, quando da suspeita de síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), foram coletados a cada 120 dias. O teste Xpert® MTB/RIF foi utilizado para detecção de *M. tuberculosis* e para pesquisa de resistência à Rifampicina no escarro, lavado broncoalveolar, fragmento de pele ou exsudato aspirado de linfonodo. Consultas adicionais e exames foram solicitados em caso do tratamento ter sido estendido além do padronizado (Anexo A).

Os pacientes que tiveram hábitos diários de fumar, independentemente da carga, foram considerados fumantes e aqueles que usaram qualquer tipo ou grau de bebida alcoólica e tiveram pelo menos duas respostas positivas ao questionário CAGE foram considerados alcoolistas (EWING, 1984).

O seguimento foi realizado nos dias 15, 30, 60, 90, 120 e 180 após início do tratamento antituberculose. A cura clínica foi definida como a presença de lesões cicatrizadas e ausência de sinais de atividade clínica. Nos casos em que a cura não foi alcançada após 6 meses de tratamento, foi realizado seguimento adicional e o tratamento foi mantido até a cura clínica. A recidiva da TBC foi considerada quando surgiram novas lesões com as mesmas características clínicas e na mesma topografia anatômica afetada, em qualquer momento após o término do tratamento.

A TBC foi classificada conforme as formas clínicas em escrofuloderma, TB gomosa, TB verrucosa, TB periorifical, lúpus vulgar, cancro tuberculoso, TB cutânea miliar e as tubercúlides com o eritema indurado de Bazin, tubercúlide papulonecrótica e líquen escrofuloso.

As lesões cutâneas disseminadas foram consideradas como lesões que afetaram pelo menos dois sítios anatômicos não contíguos. A TB pulmonar foi definida como doença limitada aos pulmões; TB extrapulmonar, como doença restrita a um sistema de órgão único (excluindo pulmões); TB disseminada, como TB em pelo menos dois sistemas de órgãos não contíguos (um dos quais poderia ser pulmão ou pleura) (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). Recidiva da TB foi considerada como TB em atividade, já tratada e curada anteriormente, independentemente do tempo decorrido do tratamento anterior (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os pacientes incluídos na coorte foram tratados de acordo com os protocolos e diretrizes brasileiras para TB e HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011, 2013). O diagnóstico de infecção pelo HIV foi estabelecido pela detecção de anticorpos específicos por sorologia usando um teste com método imuno-enzimático (ELISA) mais uma confirmação com imunofluorescência ou western-blot, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013, 2016d). A IRIS paradoxal foi considerada como um agravamento documentado de sinais ou sintomas de TBC durante o tratamento antituberculose apropriado e após o início da terapia antirretroviral combinada (TARV), não explicado por qualquer outra doença ou por um efeito adverso da terapia farmacológica, apesar da melhora na função imune. *Unmasking* IRIS foi considerada quando o paciente não estava recebendo tratamento para a TB quando a TARV foi iniciada e, em seguida, apresenta TBC dentro de 3 meses do início da TARV e com manifestações clínicas intensas (MEINTJES et al., 2008).

6.8. Plano de análise

Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados nos prontuários eletrônicos do INI. Foram consideradas as seguintes variáveis sócio-demográficas e clínico-laboratoriais: idade, gênero, cor, renda, escolaridade, ocupação, procedência, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, associação com outras formas clínicas de apresentação da TB, comorbidade, resultado da baciloscopia, cultura, alterações histopatológicas, presença de bacilos nos cortes histológicos, ocorrência de reações adversas e suspensão dos fármacos, avaliação da adesão e tratamentos realizados, evolução para cura e recidiva. Nos pacientes com HIV, linfócitos T CD4⁺ em valor absoluto e porcentagem, carga viral de HIV em valor absoluto e logaritmo e início da TARV.

As variáveis obtidas a partir da revisão de registros dos prontuários eletrônicos foram armazenadas em um arquivo de dados (Microsoft Excel® versão 2016) e foram analisadas utilizando-se o programa estatístico R-Project versão 3.3.3 (R CORE TEAM, 2017).

Foram realizadas análises descritivas como frequências simples para variáveis categóricas e medidas de resumo (média, mediana e amplitude) para variáveis contínuas. Testes de normalidade foram aplicados para avaliar a distribuição da população do estudo para as variáveis contínuas.

Para análise comparativa, o teste t ou o teste de Mann-Whitney (na dependência do padrão de distribuição) foi utilizado para as variáveis quantitativas e o teste χ^2 (qui-quadrado) ou o teste exato de Fisher, para as qualitativas. Tabelas de contingência foram utilizadas e todos os testes de hipóteses foram realizados levando-se em consideração um nível de significância de 5%.

6.9. Aspectos éticos

Esse projeto foi aprovado no dia 08 de agosto de 2016 pelo CEP do INI/Fiocruz sob número de parecer 1667721 e do CAAE 57208016.9.0000.5262. Todos os preceitos éticos regulamentados na resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde foram resguardados. Foram respeitadas as normas éticas de privacidade e confidencialidade. Nenhuma identificação em relação aos pacientes foi realizada. A

proteção legal foi garantida por meio do Termo de Responsabilidade assinado pelos pesquisadores (ANEXO B) ou pelo TCLE, assinado pelo paciente (ANEXO C).

7. RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 56 casos classificados como TBC pelo banco de dados do Lapclin-TB e adicionalmente foi realizada uma busca ativa por revisão de prontuários de 325 pacientes classificados como TB ganglionar e TB disseminada, tendo sido encontrados mais 35 possíveis casos de TBC. Do total de 91 casos, 75 preencheram os critérios para inclusão no estudo e 16 foram excluídos. Dez casos excluídos não apresentavam comprovação diagnóstica (evidência microbiológica ou análise histopatológica); nos espécimes de três outros pacientes, não houve crescimento de *M. tuberculosis* e os mesmos abandonaram o tratamento, impedindo a avaliação da resposta clínica, para preenchimento de critério de inclusão; em dois pacientes diagnosticados previamente com o eritema indurado de Bazin, após reavaliação do exame histopatológico, foram definidos como eritema nodoso e o último caso, com exame histopatológico compatível, não respondeu ao tratamento.

Estes 75 casos de TBC representaram 4,5% de todos os 1.643 casos de TB tratados de 2000 a 2016. A TBC correspondeu a 16,2% dos 345 casos de TB extrapulmonar atendidos nos últimos 10 anos no ambulatório do Lapclin-TB.

Dos pacientes incluídos, 32 pacientes tiveram o crescimento de *M. tuberculosis* em cultura (42,7%), dos seguintes espécimes: aspirado de abscesso de linfonodo subjacente (16,0%, n=12), fragmento de pele (12,0%, n=9), aspirado de abscesso cutâneo (9,3%, n=7) e fragmento de linfonodo adjacente à pele acometida (5,3%, n=4). O rendimento de crescimento em cultura foi de 51,6%, considerando os espécimes clínicos enviados (n=62).

Nos outros 43 pacientes (57,3%), o diagnóstico baseou-se nas manifestações clínicas compatíveis com TBC e resposta clínica ao tratamento antituberculose em combinação, respectivamente, a: achados histopatológicos (49,3%, n=37); baciloscopia com BAAR positivo (5,3%, n=4) e ambos (2,7%, n=2). A análise histopatológica destas 39 amostras foi baseada em fragmentos de pele em 33 (84,6%) casos e de linfonodo nos demais 6 (15,4%) casos.

A idade mediana dos pacientes estudados foi de 42 anos (variando de 16 a 87 anos), houve predominância de mulheres (58,7%, n=44) e indivíduos brancos (58,7%, n=44), como observado na Tabela 1. Quarenta e quatro (58,7%) pacientes eram do

município do Rio de Janeiro e 31 (41,3%), de outras cidades do estado, distribuídos da seguinte forma: 10, de Duque de Caxias; 8, de Nova Iguaçu; 3, de Belford Roxo; 2, de Miguel Pereira; 2, de São Gonçalo e 1, de Niterói, Nilópolis, Barra Mansa, Mesquita, Saquarema e Queimados, cada. Quarenta e oito (64,0%) pacientes relataram renda mensal de até 3 salários mínimos, 6 (8,0%), 4 ou mais salários mínimos e, para 21 (28,0%) pacientes, esse dado não foi encontrado. Quarenta e sete (62,7%) pacientes completaram pelo menos 9 anos de estudo, 25 (33,3%) pacientes tinham escolaridade inferior a este tempo e, 3 (4,0%), não possuíam esses dados em prontuário.

Quanto à ocupação 27 (36%) estavam fora do mercado de trabalho, em 4 (5,3%) não foi encontrado esse dado e de acordo com a classificação brasileira de ocupações de 2002 (CBO2002), os demais (58,7%, n=44) foram agrupados em trabalhadores de serviços, vendedores do comércio em lojas e mercados (61,4%, n=27), trabalhadores de serviços administrativos (15,9%, n=7), profissionais das ciências e das artes (11,4%, n=5); técnicos de nível médio (4,5%, n=2), trabalhadores agropecuários, florestais e da pesca (4,5%, n=2) e membros superiores do poder público, dirigentes de organizações de interesse público e de empresas, gerentes (2,3%, n=1).

Comorbidades e condições médicas associadas estavam presentes em 37 (49,3%) pacientes. Dentre estas, observamos hipertensão arterial sistêmica (HAS; 24,0%, n=18), coinfeção com o HIV (20,0%, n=15), alcoolismo (6,7%, n=5), diabetes mellitus (5,3%, n=4), desnutrição (2,7%, n=2) e uso prévio de terapia com corticosteroides sistêmicos (1,3%, n=1). Se agruparmos as condições relacionadas à imunossupressão, elas ocorreram em 19 (25,3%) pacientes, sendo 13 com HIV, 3, com uso de álcool, 2, com HIV e uso de álcool e 1, com uso de corticosteroide. Uma paciente estava gestante, 13 (17,3%) eram tabagistas e 2 (2,7%) possuíam história de uso de drogas ilícitas.

A duração dos sintomas considerando o surgimento das lesões até o diagnóstico/ tratamento variou consideravelmente de 0,6 a 360 meses (mediana de 8 meses).

Tabela 7.1 - Características clínicas e diagnóstico dos pacientes com tuberculose cutânea (TBC) atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.

Variáveis	Escrofuloderma n= 38	TB gomosa n=10	TB orificial n=2	Lúpus vulgar n=6	TB verrucosa n=3	Eritema indurado n=14	^a Forma associada n=2	n=75
Pacientes (M/F)	17/21	2/8	2/0	3/3	3/0	2/12	2/0	31/44
Idade mediana (anos)	37	44,5	56	48	19	45,5	16	42
Comorbidade/ Imunossupressão	HIV (11) HAS (4) diabetes (1) álcool (1)	HAS (4) HIV (3) CO (1) álcool (1)	álcool (1)	HAS (2) diabetes (1)	álcool (1)	HAS (8) diabetes (2)	HIV (1) álcool (1)	37/19
Sítio	linfonodo (35) mama (2) coluna (1) Joelho (1)	lesão única (6) lesões disseminadas (4)	mucosa oral (1) perianal (1)	lesão única (3) lesões disseminadas (3)	MMII (100%)	MMII (14) MMSS (1) abdômen (1)	linfonodo cervical + dorso do tronco (1) MIE (1)	-
Outro sítio com TB	pulmão (9)	pulmão (3) coluna (1)	pulmão (2)	pulmão (1)	pulmão (1)	pulmão (1)	0	17
TBC Microbiologia (BAAR+/total)	12/32	6/10	1/1	0/5	0/3	0/10	0/2	19/63
TBC Microbiologia (cultura+/total)	21/31	6/9	2/2	1/5	2/3	0/10	0/2	32/62
PPD (+/-)	18/3	6/2	0/0	5/0	1/0	14/0	1/0	45/5
Histopatologia	25	4	2	6	2	14	2	53

M, masculino; F, feminino; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; MIE, membro inferior esquerdo; TB, tuberculose; BAAR, bacilo álcool-ácido resistente; HAS, hipertensão arterial sistêmica; CO, corticosteroide.

^a 1 escrofuloderma + tuberculose papulonecrotica e 1 TB gomosa + TB verrucosa.

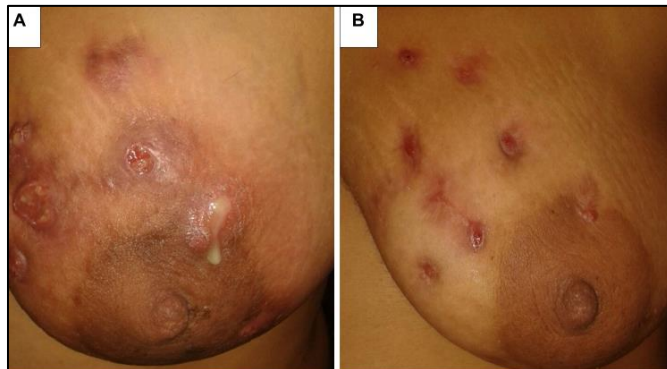
O escrofuloderma foi a forma predominante (50,7%, n=38), sendo os casos associados a linfonodo (92,1%, n=35), mama (2,6%, n=2) e foco osteoarticular (2,6%, n=2) (Figuras 1, 2, 3 e 4). O envolvimento dos linfonodos (n=35) foi em cadeia cervical (82,6%, n=29), axilar (14,17%, n=6), supraclavicular (14,3%, n=5), submandibular (11,4%, n=4) e inguinal (5,7%, n=2) (Figura 1). Os dois casos de TB mamária foram encaminhados de serviço de mastologia e apresentaram-se com múltiplas lesões nodulares, ulceradas, fistulizadas e cicatrizes, restritas à mama esquerda (Figura 2). O exame histopatológico da pele foi compatível com TB em ambos os casos. O foco osteoarticular foi representado por um paciente com infecção pelo HIV com abscesso frio paravertebral e o outro, por lesão tumoral com fístula em tornozelo após fratura do tornozelo. O tempo de evolução nestes casos foi de 12 e 9 meses, respectivamente. Embora não tenha havido significância estatística, os pacientes com HIV foram predominantes neste grupo ($p=0,08157$).

Figura 7.1 – Escrofuloderma.



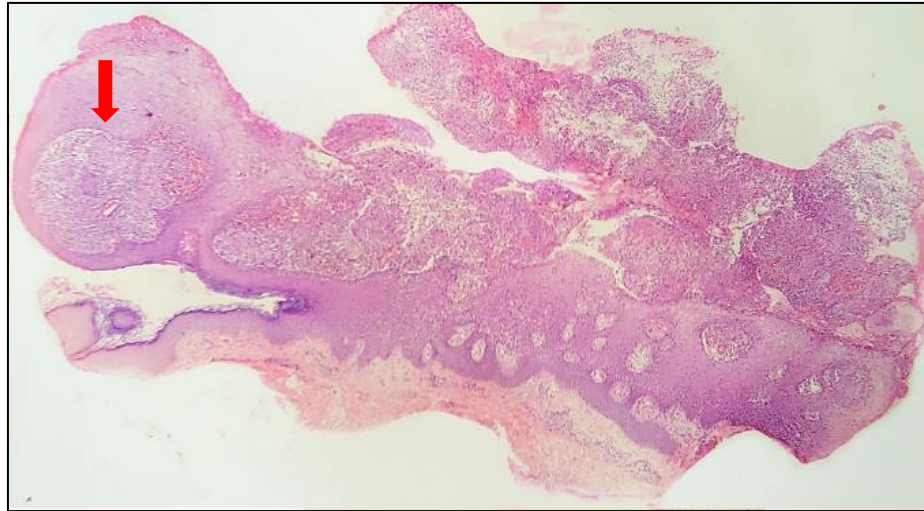
Paciente do gênero masculino com escrofuloderma associado a tuberculose ganglionar cervical à esquerda.

Figura 7.2 – Escrofuloderma.



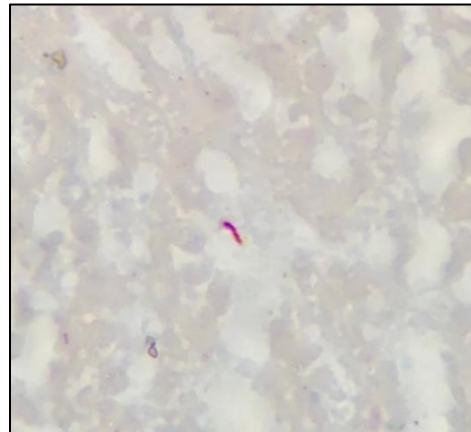
Paciente com escrofuloderma associado a tuberculose mamária unilateral à esquerda. a) Início do tratamento. b) Durante o tratamento antituberculose.

Figura 7.3 – Escrofuloderma.



Histopatologia de fragmento de pele: epiderme com acantose pronunciada e irregular, recoberta por material fibrino-leucocitário, granuloma (seta vermelha), compatível com adjacência à fístula ou ulceração. A derme associada é bastante escassa (Hematoxilina & eosina, x 10).

Figura 7.4 - Bacilo álcool-ácido resistente.



Bacilo evidenciado em fragmento de linfonodo (Wade, imersão x100).

TB gomosa apresentou-se em 10 (13,3%) pacientes nas formas de lesão única (n=6) (mama em 3, membro inferior em 2 e região lombar em 1 paciente) e lesões disseminadas (n=4). Um paciente previamente hígido e sem doenças associadas, apresentou-se com lesões cutâneas disseminadas, inclusive com abscessos profundos, no íleo-psoas e musculatura glútea bilateralmente, TB em coluna lombossacra e pulmonar e que levou um período de 12 meses de evolução até o seu diagnóstico (Figura 5).

Figura 7.5 – Tuberculose gomosa.



Gomas tuberculosas cutâneas disseminadas. a) Goma no antebraço esquerdo. b) Gomas nos glúteos bilateralmente. c) Goma ulcerada no braço direito. Paciente com tuberculose cutânea, pulmonar, na coluna lombossacra e abscessos nos músculos íleo-psoas e glúteos bilateralmente, com 12 meses de evolução até o início do tratamento.

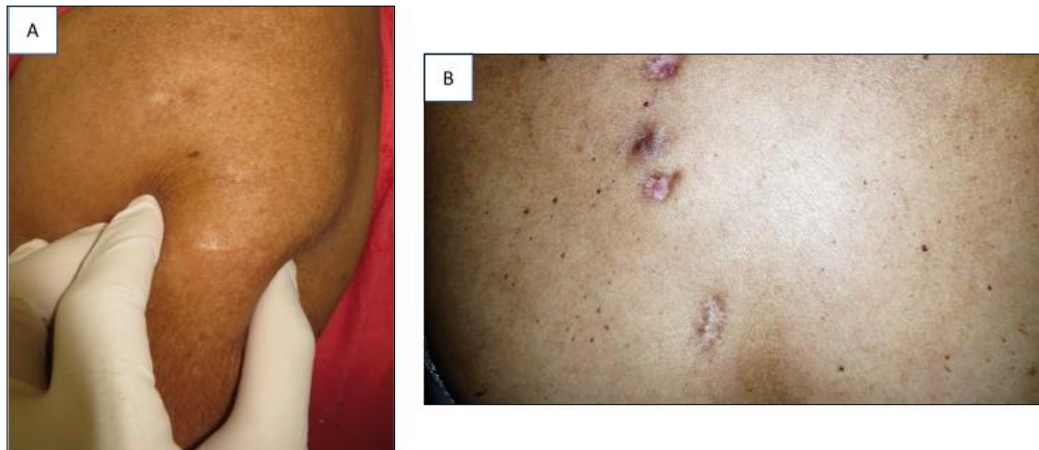
Nesse estudo, o diâmetro das gomas variou em tamanho, de pequenas lesões como “lesões do tipo furunculoides” a lesões císticas maiores, de 3 a 4 cm de diâmetro (Figuras 5, 6 e 7). Uma paciente de 73 anos com múltiplas lesões císticas havia sido tratada para esporotricose cutânea disseminada devido a uma história epidemiológica sugestiva. Após tratamento prolongado e ausência de resposta, foi instituído tratamento antituberculose com regressão do quadro (Figuras 7 e 8). Outra paciente de 62 anos, merendeira, sem condições médicas associadas e com gomas cutâneas disseminadas associadas à TB pulmonar, durante o curso do tratamento, teve lesão ulcerada na mucosa oral observada no exame físico. A paciente foi submetida a biópsia da lesão, cuja cultura revelou a presença de *Paracoccidioides brasiliensis*.

Figura 7.6 – Tuberculose gomosa.



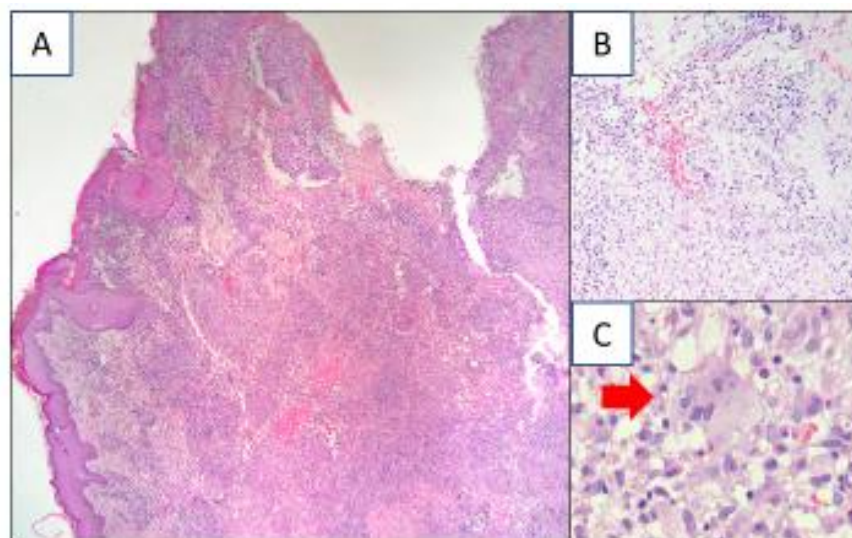
Paciente do gênero feminino com lesão única de tuberculose gomosa na coxa esquerda associada à síndrome inflamatória de reconstituição imune (PPD=21 mm e CD4=6 células/ μ l).

Figura 7.7 – Tuberculose gomosa.



Paciente do gênero feminino com múltiplas gomas cutâneas disseminadas. a) Goma no braço. b) Cicatrizes atróficas no dorso.

Figura 7.8 - Tuberculose gomosa.

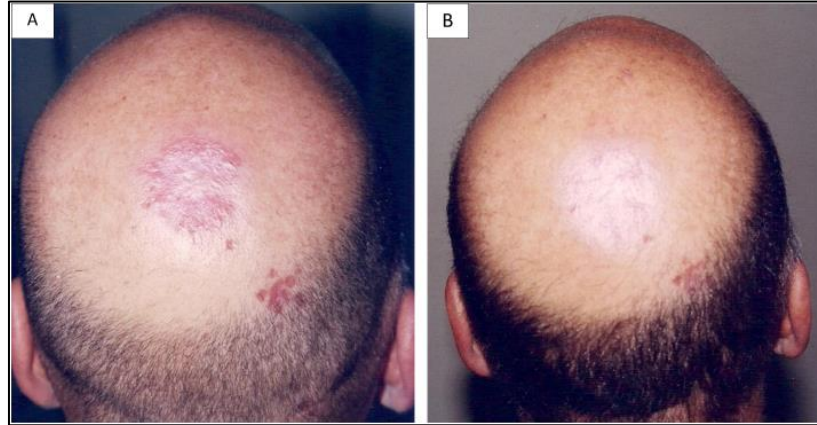


a) Epiderme acantótica, infiltrado dérmico difuso granulomatoso adjacente à área de úlcera e com área central de necrose de caseificação (hematoxilina & eosina, x 10). b) Células epitelioides e células gigantes multinucleadas (hematoxilina & eosina, x 40). c) Célula gigante multinucleada (seta vermelha) em maior aumento (hematoxilina & eosina, x 100).

Lúpus vulgar foi encontrado em 6 (8,0%) pacientes, apresentando-se com lesão única (n=3) (couro cabeludo, inguinal esquerda e flanco direito) e lesões disseminadas (n=3) (regiões do braço e mão direitos e lombar esquerda; dorso e braço direito; braço esquerdo, abdome e tornozelo esquerdo) (Figuras 9, 10, 11, 12 e 13). As lesões apresentaram-se morfologicamente como placas extensas (n=5) e lesão ulcerada na região inguinal esquerda (n=1) (Figuras 10, 11 e 12). De uma forma geral, as lesões apresentaram-se em grandes dimensões (maiores que 4 cm), em um paciente atingindo até 30 cm (Figuras 10, 11 e 12). Embora o tempo de evolução até o

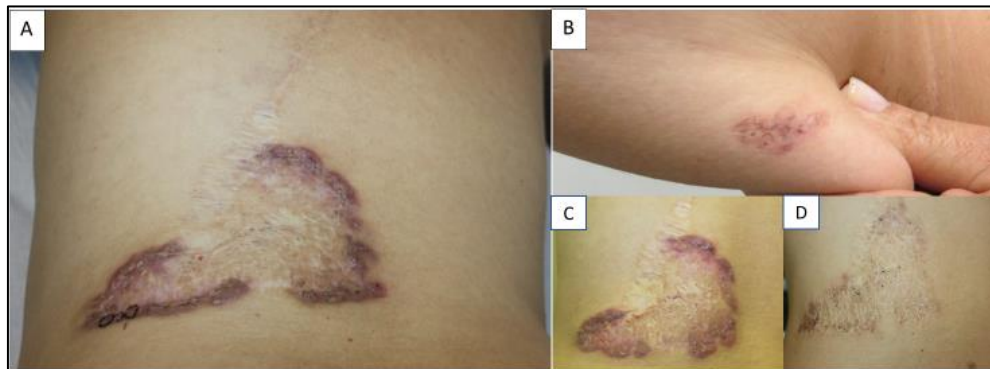
diagnóstico não tenha sido estatisticamente diferente dos outros grupos ($p=0,1044$), dois pacientes apresentaram 120 e 300 meses de evolução.

Figura 7.9 - Lúpus vulgar.



Paciente com 12 meses de evolução e tuberculose pulmonar associada. a) Antes do tratamento antituberculose. b) Após o tratamento.

Figura 7.10 - Lúpus vulgar.



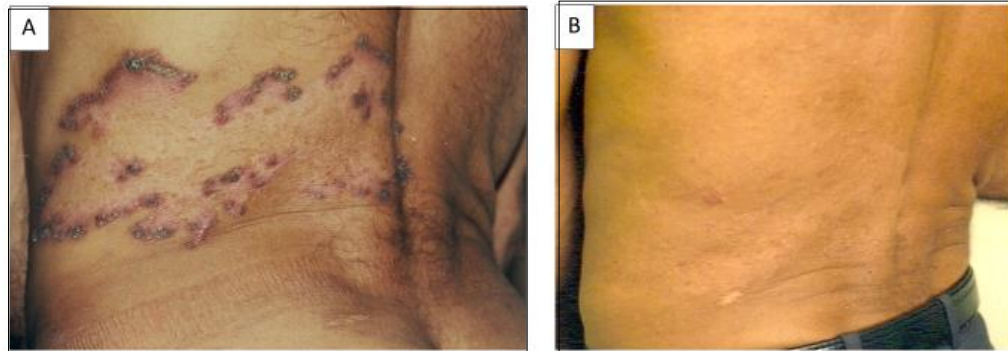
Paciente do gênero feminino com 10 anos de evolução até início da terapia antituberculose. a) Lesão no dorso do tronco. b) Lesão no braço direito. c) No início do tratamento. d) Ao final do tratamento.

Figura 7.11 - Lúpus vulgar ulcerado.



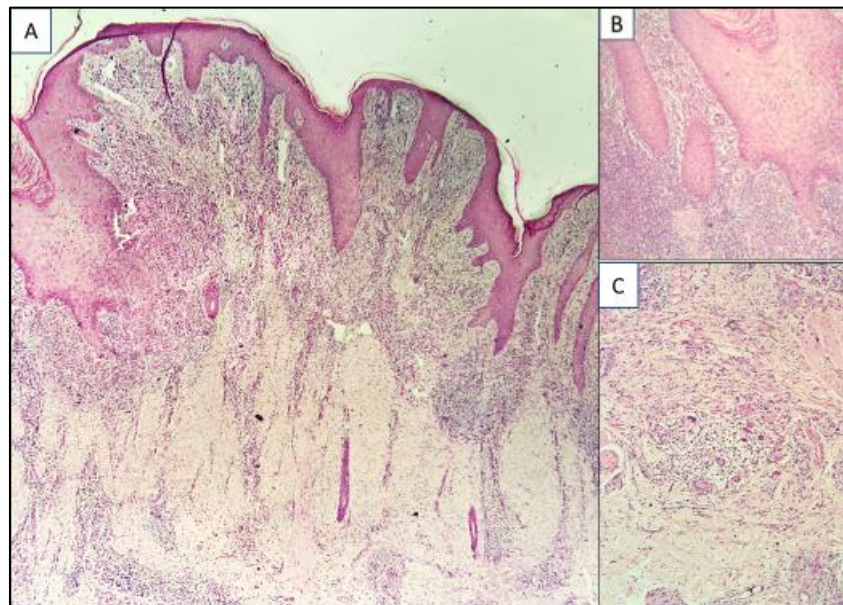
Paciente do gênero feminino com 2 meses de evolução até início da terapia antituberculose, cuja cultura foi positiva para *M. tuberculosis*. a) Início do tratamento. b) Resposta clínica à terapia antituberculose.

Figura 7.12 – Lúpus vulgar.



Paciente do gênero masculino com lúpus vulgar no dorso do tronco com 25 anos de evolução. a) Antes do tratamento antituberculose. b) Após o tratamento.

Figura 7.13 - Lúpus vulgar.



a) Epiderme com acantose irregular e, subjacente a esta, na derme alta, há infiltrado crônico granulomatoso com células gigantes do tipo Langhans (hematoxilina & eosina, x 10). b) Infiltrado crônico granulomatoso com células gigantes do tipo Langhans (hematoxilina & eosina, x 40). c) Chama a atenção a presença de um processo de fibrose na derme reticular média e profunda e, abaixo desta área cicatricial, outro infiltrado granulomatoso (hematoxilina & eosina, x 40).

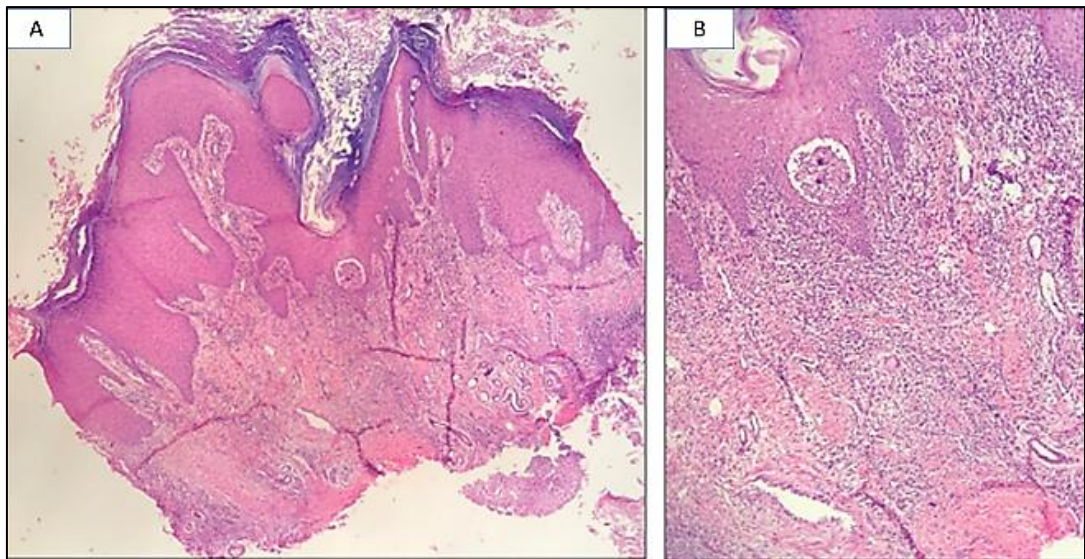
TB verrucosa apresentou-se em 3 (4,0%) pacientes com lesão única em membro inferior unilateral (joelho esquerdo, calcanhar direito e pé direito) (Figuras 14 e 15). Dois deles referiam contato traumático com solo (queda em areia e pisada em estribe de cavalo) anterior ao surgimento das lesões. O terceiro, possuía seqüela de poliomielite na perna esquerda e apresentava lesão no pé ipsilateral. Esse último relatava 360 meses de evolução do quadro, o maior tempo deste estudo.

Figura 7.14 - Tuberculose verrucosa.



Paciente com tuberculose verrucosa em calcanhar direito com 6 meses de evolução e tuberculose pulmonar associada.

Figura 7.15 - Tuberculose verrucosa.



a) Na epiderme há hiperqueratose, papilomatose, além da habitual acantose. A disposição vertical do colágeno na derme sugere fibrose cicatricial (hematoxilina & eosina, x 10). b) Subjacente à epiderme, há a presença de granuloma com células gigantes e fibrose no centro (hematoxilina & eosina, x 40).

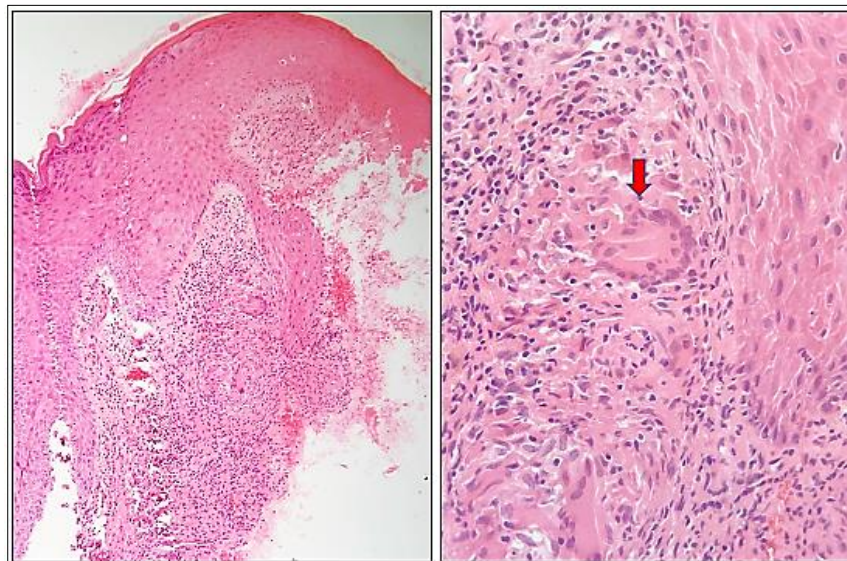
TB orifical apresentou-se como úlcera na mucosa oral (labial e intraoral) e região perineal (n=2) (Figuras 16 e 17). Ambos os pacientes eram desnutridos. O primeiro tinha sido submetido à laringectomia há 2 anos por neoplasia maligna de laringe e possuía história prévia de tratamento de TB pulmonar há 8 anos. O segundo apresentava uma história de abuso de álcool, uso de drogas ilícitas, incluindo histórico de hospitalização prévia para desintoxicação e tabagismo.

Figura 7.16 – Tuberculose periorifical.



Paciente desnutrido com tuberculose periorifical em mucosa oral e lábio e tuberculose pulmonar associada. a) Início do tratamento. b) Durante o tratamento. c) Após o tratamento.

Figura 7.17 - Tuberculose periorifical na região perianal.



a) Curto segmento de epiderme, derme escassa, mas que deixa ver o processo granulomatoso (hematoxilina & eosina, x 10). b) Célula gigante multinucleada (seta vermelha) no maior aumento (hematoxilina & eosina, x 100).

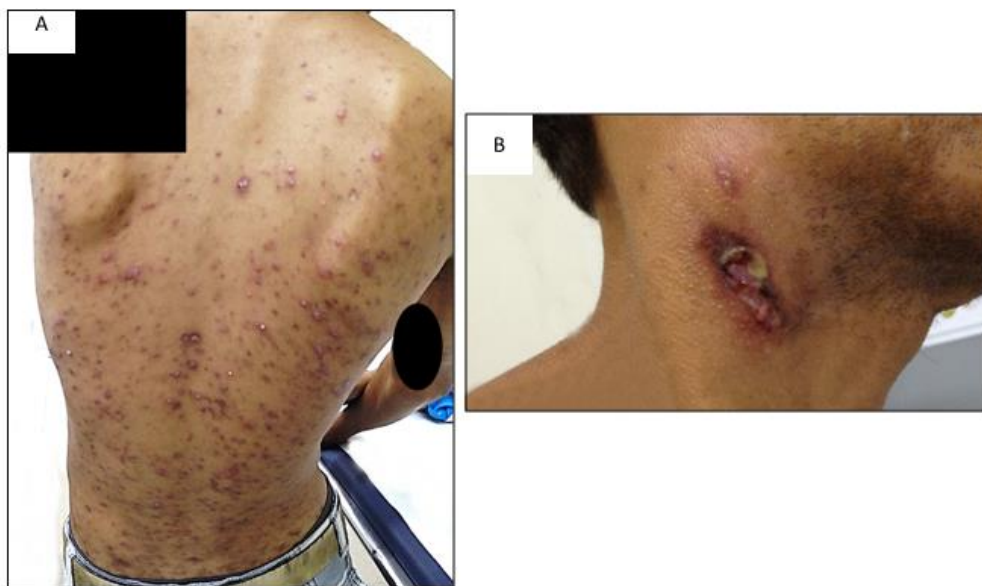
Formas clínicas associadas de TBC foram observadas em dois pacientes (Tabela 1): um com TB verrucosa no pé esquerdo que evoluiu com lesão gomosa única na coxa ipsilateral (Figura 18) e o segundo paciente era infectado por HIV, com escrofuloderma associado à TB em linfonodo cervical e tuberculíde papulonecrótica (Figura 19).

Figura 7.18 – Formas clínicas associadas de tuberculose cutânea.



a) Tuberculose verrucosa no pé esquerdo. b) Tuberculose gomosa na coxa ipsilateral.

Figura 7.19 - Formas clínicas associadas de tuberculose cutânea.



Paciente coinfestado pelo HIV. a) Tuberculíde papulonecrótica no dorso do tronco. b) Escrofuloderma associado a tuberculose ganglionar cervical à direita.

Eritema indurado de Bazin foi a manifestação de hipersensibilidade mais encontrada (18,7%, n=14). Todos os pacientes apresentaram lesões em membros inferiores, e, a maioria, bilateralmente (78,6%, n=11), na forma de nódulos eritematosos dolorosos subcutâneos e ulcerações (Figuras 20, 21 e 22). Uma paciente também apresentou nódulos nos membros superiores e abdome. Não foi encontrada evidência microbiológica de *M. tuberculosis* na análise histopatológica de fragmentos cutâneos. O gênero feminino ($p = 0,0356$) e HAS predominaram neste grupo ($p =$

0,003). Oito (57,2%) pacientes foram classificados como tendo sobrepeso ou obesidade, utilizando-se o índice de massa corporal como referência.

Figura 7.20 - Eritema indurado de Bazin.



Paciente do gênero feminino com nódulos cutâneos eritematosos nas pernas.

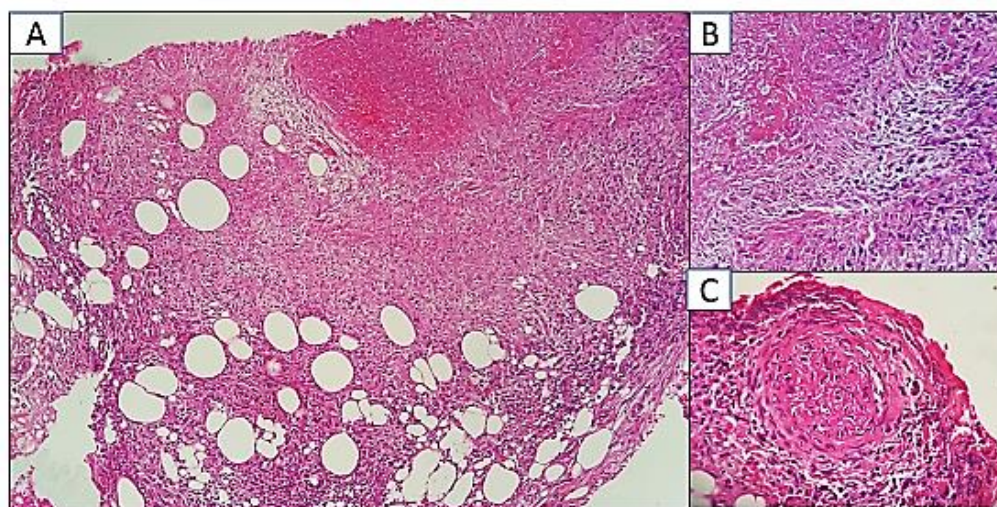
Figura 7.21- Eritema indurado de Bazin.



Paciente do gênero feminino com nódulos e ulcerações nas pernas.

Sintomas constitucionais associados ao quadro de TBC estiveram presentes em 33 (44,0%) pacientes. Os principais foram perda de peso (34,7%), febre (32,0%), adinamia (25,3%) e sudorese (18,7%). Pacientes com escrofuloderma ($p=0,002$), pacientes coinfectados pelo HIV ($p=0,0003583$) e pacientes com TB disseminada ($p=0,003$) apresentaram maior presença de sintomas constitucionais. Por outro lado, nenhum paciente com eritema indurado apresentou sintomas constitucionais.

Figura 7.22 - Eritema indurado de Bazin.



a) Comprometimento importante da hipoderme em padrão lobular, com área de necrose circundada por paliçada de células epitelioides, configurando um processo crônico granulomatoso (hematoxilina & eosina, x 10). b) Área de necrose circundada por paliçada de células epitelioides em maior aumento (hematoxilina & eosina, x 100). c) Presença de vaso com luz obstruída por um trombo mostrando comprometimento vascular próprio dessa entidade (hematoxilina & eosina, x 100).

A TB pulmonar foi diagnosticada em 17 (22,6%) pacientes com TBC, configurando quadro de TB disseminada sendo mais comum nos pacientes infectados por HIV ($p = 0,0053$). A evidência microbiológica foi encontrada em 10 (58,8%), sendo cultura de escarro positiva em 10 (um também com teste Xpert® MTB/RIF positivo) e baciloscopia de esfregaço positiva em 5 casos (todos com cultura positiva). Alterações sugestivas de TB em atividade em radiografia de tórax foram encontradas em 12 (70,6%) pacientes (opacidades lineares e/ou nodulares ou algum tipo de infiltrado).

Foi observado que pacientes que apresentavam uma condição imunossupressora, independente da forma clínica, apresentavam maior isolamento de *M. tuberculosis* em cultura na pele ou de local adjacente ($p = 0,001$).

O teste Xpert® MTB/RIF foi realizado em um fragmento de pele e quatro (5,3%) exsudatos aspirados de linfonodo, sendo positivo nestes últimos.

Análise histopatológica foi realizada em fragmentos de pele em 41 (77,4%) pacientes e de linfonodo em 12 (22,6%). Nos 39 casos não relacionados a reações de hipersensibilidade, o achado mais comum foi infiltrado granulomatoso em 36 (92,3%), com necrose em 15 (38,5%) e infiltrado inespecífico em 3 (7,7%). A coloração pelo Wade demonstrou a presença de BAAR na histopatologia de fragmento de pele em um dos pacientes com TB periorifical e em 4 fragmentos de linfonodos em 3 pacientes

com escrofuloderma, sendo um paciente infectado por HIV, e no paciente com escrofulodema e tuberculíde papulonecrótica, também infectado por HIV. Nos casos de tuberculíde (representados pelo eritema indurado) houve descrição de infiltrado granulomatoso em 10 (71,4%), necrose em 9 (64,3%), paniculite em 8 (57,1%), e vasculite em 2 (14,3%).

O PPD foi realizado em 50 (66,7%) pacientes, porque não esteve disponível no Brasil em alguns períodos do estudo. Foi positivo em 45 (90,0%) com uma mediana de 20 mm (variou de 10 a 51 mm).

Vinte e cinco pacientes (33,3%) receberam o regime de três fármacos com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ) e 50 (66,7%) receberam o esquema com quatro fármacos (adicionado etambutol - RHZE). Cinquenta e três (70,7%) pacientes apresentaram reações adversas representadas principalmente por intolerância gastrointestinal (58,5%, n=31), alterações da pele (47,2%, n=25), sintomas gripais (20,8%, n=11), hepatotoxicidade e hiperuricemia (11,3%, n=6 cada), entre outras. Ocorreram quatro (7,6%) situações de reação adversa maior, onde o tratamento necessitou ser suspenso. Dois casos, ambos pacientes infectados por HIV e com escrofuloderma, exigiram a suspensão temporária dos fármacos, um por hepatotoxicidade e outro por alteração cutânea, porém seguida de reintrodução com sucesso. Nos outros dois casos, houve a necessidade de troca do esquema devido à hepatotoxicidade. O primeiro, com 54 anos de idade, hipertenso, com eritema indurado, evoluiu com hepatotoxicidade relacionada à rifampicina, o esquema foi substituído por etambutol e ofloxacino e o tratamento foi concluído após 12 meses. O segundo caso foi uma paciente de 52 anos, história de epilepsia em uso de anticonvulsivantes, com escrofuloderma, evoluiu com hepatotoxicidade, sendo suspenso o esquema RHZE, mas devido às reações adversas mantidas durante o tratamento (náusea, turvação visual, dor abdominal e dificuldade de deambular), fez uso de vários esquemas seguidos: estreptomicina + etambutol + ofloxacina; rifampicina + etambutol + ofloxacina; rifampicina + etambutol + levofloxacina, até conseguir finalizar o tratamento com rifampicina + isoniazida + levofloxacina, após 6 meses e com cura. A mediana de idade daqueles que apresentaram reação adversa foi de 43 (16 a 87) anos, não tendo significância estatística entre a mediana de idade daqueles sem reação adversa (38,5; 16 a 62 anos; p=0,3427).

Todos os pacientes que concluíram o tratamento (97,3%, n=73) foram curados ao final deste. Quarenta e quatro (58,7%) pacientes foram tratados por 6 meses e um

(1,3%) paciente interrompeu por conta própria, aos 5 meses de tratamento, mas foi considerado curado após avaliação em consultas de retorno. Vinte e oito (37,3%) pacientes foram submetidos a um tratamento com mediana de 9 (7 a 19) meses para obtenção da cura. Dois por reação adversa que levou à interrupção transitória do tratamento (um por intolerância digestiva e hipersensibilidade cutânea e o outro por hepatotoxicidade), um por resistência à isoniazida que foi substituída por levofloxacino e os demais porque mantinham atividade de doença. Entretanto, a idade ($p=0,3427$), comorbidades ($p=0,4356$), infecção pelo HIV ($p=0,7555$), presença de TB pulmonar ($p=0,8048$) e TB disseminada ($p=0,5678$) não demonstraram significância estatística em relação ao tempo de tratamento acima de 6 meses. Dois pacientes abandonaram o tratamento, ambos com TB verrucosa.

As recorrências foram relacionadas apenas aos pacientes com eritema indurado (50,0%, 7/14) (Tabela 2). Em junho de 2017, foi tentado contato com todos os pacientes com eritema indurado, a fim de que os mesmos fossem reavaliados clinicamente, independente de terem sido considerados curados ou não. Os casos 6 e 14 estavam ainda em seguimento ambulatorial. Oito foram contactados, sendo que 5 (casos 3, 4, 10, 11 e 13), por contato telefônico, alegaram que não tinham mais lesões e 3 (casos 5, 7 e 9) compareceram à consulta no ambulatório do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa. Destes, apenas o caso 7 apresentava evidência de uma única lesão na panturrilha esquerda em atividade, mas que não impedia as suas atividades após 24 meses do término do tratamento antituberculose. Com os demais (casos 1, 2, 8 e 12), não foi conseguido contato.

Devido a possíveis peculiaridades da TB associada à infecção por HIV, optamos por fazer uma análise separada desse grupo. Foram 15 (20,0%) casos de pacientes com TBC e HIV e, quando calculados os parâmetros demográficos para comparação com os demais pacientes do estudo (não infectados por HIV), obteve-se para o grupo de soropositivos: idade entre 24 e 52 anos (mediana = 33 anos, $p=0,08614$), predominância de homens (60,0%, $n=9$, $p=0,1433$) e indivíduos não brancos (73,3%, $n=11$), sendo esta uma relação estatisticamente significativa quando comparada aos demais ($p=0,0068$) (Tabela 3). No grupo com pacientes infectados por HIV manteve-se o perfil clássico de TB em relação à procedência, renda familiar, escolaridade, hábitos e história familiar para TB quando comparado aos demais pacientes.

Tabela 7.2 - Pacientes com eritema indurado de Bazin atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.

Caso	Gênero/idade (anos)	Condições médicas associadas	Outros sítios de TB	Área	Duração esquema (meses)	Desfecho (meses)	Tratamento oral da recidiva
1	F/54	HAS, diabetes	não	MMII	RHZ/IPEO 0,5/12	recidiva após 4 m	AINE
2	F/59	HAS, IVP	não	MMII	RHZ 9	recidiva após 72 m	KI
3	F/64	HAS, DAC	não	MMII	RHZE 6	recidiva após 13 m	não
4	F/64	HAS, diabetes	não	MMII	RHZE 6	recidiva após 2,6m	não
5	F/44	HAS	não	MMII	RHZE 6	recidiva após 6 m	RHZE 6 m
6	F/19	ovário policístico	não	MMSS MMII abdômen	RHZE 9	recidiva após 3 m	RHZE 13 m, prednisona
7	M/31	não	não	MMII	RHZE 10	recidiva após 1 m	dapsona, prednisona
8	F/28	não	não	MMII	RHZ 6	cura	não
9	M/47	HAS, IVP	não	MMII	RHZ 6	cura	não
10	F/79	câncer de cólon, QT, HAS, DAC	não	MMII	RHZE 6	cura	não
11	F/32	gravidez	pulmão	MMII	RHZE 6	cura	não
12	F/34	não	não	MMII	RHZE 9	cura	não
13	F/19	não	não	MMII	RHZE 12	cura	não
14	F/53	HAS	não	MMII	RHZE 10	cura	não

F, feminino; M, masculino; m, meses; TB, tuberculose; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IVP, insuficiência vascular periférica; DAC, doença arterial coronariana; QT, quimioterapia; MMSS, membros superiores, MMII, membros inferiores; R, rifampicina, H, isoniazida; Z, pirazinamida, E, etambutol; AINE, anti-inflamatório não esteroide; KI, iodeto de potássio

Com relação aos aspectos clínicos e terapêuticos, daqueles que estavam em acompanhamento para a infecção pelo HIV (53,3%, n=8) nenhum tinha realizado tratamento prévio para infecção latente da TB. Comparando-os com os pacientes não coinfetados por HIV, a maioria apresentou sintomas constitucionais (86,7%, n=13, p=0,0003583), como perda de peso (86,7%, n=13), febre (80,0%, n=12), adinamia (66,7%, n=10) e sudorese (40,0%, n=6).

As formas clínicas de TBC encontradas foram escrofuloderma em 12 (80,0%) e TB gomosa com lesão única em 3 (20,0%) pacientes (Tabela 4). O escrofuloderma foi associado ao envolvimento dos linfonodos (91,7%, n=11), mantendo a topografia já relatada. No caso 4, o escrofuloderma foi associada à TB óssea, evidenciada por lesões líticas dos corpos vertebrais de T9 a L2 e com massa paravertebral à tomografia. O paciente queixava-se de parestesia na coxa direita por vários meses antes do diagnóstico. O caso 14 também apresentou pápulas, pústulas, crostas e

cicatrizes atróficas nas costas, clinicamente diagnosticadas como tuberculíde papulonecrótica.

Tabela 7.3 - Aspectos sociodemográficos, parâmetros laboratoriais e terapia antirretroviral combinada (TARV) nos pacientes com tuberculose cutânea e HIV, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.

Caso	Idade	Gênero	CD4	Log	TARV / tempo de uso ^a
1	48	F	441	-	AZT, 3TC, EFZ/2 a
2	33	F	6	5,453	AZT, 3TC, EFZ/4 m
3	52	F	1.846	2,476	TDF ^b , 3TC, EFZ/8 a
4	30	M	282	-	AZT, 3TC, EFZ/1 a
5	32	M	19	5,032	não
6	51	M	571	-	AZT, 3TC, EFZ/15 a
7	28	F	41	5,610	não
8	33	M	329	4,681	não
9	29	M	369	3,544	não
10	46	M	84	4,546	não
11	24	F	432	4,439	não
12	43	M	9	5,084	3TC, EFZ, ddl, LPV/r/2 m
13	41	F	195	-	não
14	32	M	98	4,631	não
15	28	M	242	3,361	3TC, TDF, EFZ/<1 m

M, masculino; F, feminino; m, meses; a, anos; TARV, terapia antirretroviral combinada; AZT, zidovudina; 3TC, lamivudina; EFZ, efavirenz; ddl, didanosina; LPV/r, lopinavir/ritonavir; TDF, tenofovir; Log = logaritmo da carga viral de HIV plasmático.

^a Tempo entre o início do TARV e do tratamento antituberculose.

^b Uso de estavudina por 5 anos antes do TDF.

Três pacientes do gênero feminino apresentaram TB gomosa e suas lesões eram isoladas, semelhantes a lesões furunculoides, de caráter transitório, que foram parcialmente resolvidas com a aspiração diagnóstica. No caso 2, a investigação para TBC foi realizada logo na primeira avaliação. Entretanto, nos casos 1 e 3, após vários cursos de antibióticos para processo bacteriano não específico, foi aventada a hipótese de infecção por *M. tuberculosis*. Em duas pacientes, as lesões foram localizadas na pele e subcutâneo da região mamária, sendo diagnosticadas como TB mamária.

O diagnóstico da TBC nos pacientes infectados por HIV baseou-se na identificação de *M. tuberculosis* em cultura em 9 pacientes (60,0%); ou baseada na resposta clínica ao tratamento antituberculose junto à baciloscopia positiva de esfregaço de espécimes clínicos ou a achados histopatológicos de linfononodo em 6 (40,0%) pacientes.

Tabela 7.4 - Características clínicas e diagnóstico dos pacientes com tuberculose cutânea e HIV, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000 a 2016.

Caso	Tempo de evolução (meses)	Material	Pesquisa microbiológica (BAAR/cultura)	Forma clínica	Localização	Outro sítio com TB
1	SD	abscesso aspirado	(+/-)**	goma	mama E	não
2	< 1	abscesso aspirado	(+/+)	goma*	coxa E	não
3	12	abscesso aspirado	(+/NR)**	goma	mama D	não
4	12	abscesso aspirado	(NR/+)	escrofuloderma	coluna, abscesso paravertebral	linfonodo supraclavicular
5	3	abscesso de linfonodo aspirado	(+/+)	escrofuloderma	linfonodo cervical	não
6	5	fragmento de linfonodo	(-/-)***	escrofuloderma	linfonodo cervical	não
7	3	abscesso de linfonodo aspirado	(+/+)	escrofuloderma	linfonodo cervical	pulmão
8	SD	abscesso de linfonodo aspirado	(+/+)	escrofuloderma	linfonodo cervical, axilar	pulmão
9	2	abscesso de linfonodo aspirado	(+/+)	escrofuloderma	linfonodo cervical	não
10	SD	fragmento de linfonodo	(+/NR)**	escrofuloderma	linfonodo supraclavicular	pulmão
11	4	fragmento de linfonodo	(-/+)	escrofuloderma	linfonodo cervical	pulmão
12	2	abscesso de linfonodo aspirado	(+/+)	escrofuloderma*	linfonodo cervical	pulmão
13	4	abscesso de linfonodo aspirado	(+/+)	escrofuloderma	linfonodo cervical	pulmão
14	8	fragmento de linfonodo	(-/-)***	escrofuloderma/ tuberculíde papulonecrótica	linfonodo cervical	não
15	SD	abscesso de linfonodo aspirado	(+/-)**	escrofuloderma*	linfonodo cervical	pulmão

SD, sem dado; NR, não realizado; D, direita; E, esquerda; *TBC associada à síndrome inflamatória de reconstituição imune. O diagnóstico da TBC foi baseado na resposta clínica ao tratamento junto ao BAAR positivo ** de espécimes clínicos ou de achados histopatológicos***.

A contagem mediana de células CD4⁺ foi de 262 células/ μ l (variando de 6 a 1.846) e 7 casos (46,6%) apresentaram contagem de células CD4⁺ abaixo de 200, todos eles com TB disseminada (Tabela 3). Sete pacientes (46,7%) apresentaram o diagnóstico simultâneo de TBC e infecção pelo HIV (casos 5, 7, 9, 10, 11, 14 e 15).

Em sete casos (46,7%), a TBC foi associada à TB pulmonar e então esses pacientes foram classificados como TB disseminada. O diagnóstico foi baseado por cultura de escarro positiva em 6 e alterações na radiografia de tórax que regrediram com o tratamento em um paciente. Apenas 4 (57,1%) apresentaram sintomas respiratórios. Os achados de TB ativa na radiografia de tórax estavam presentes em 5 pacientes (infiltrados bilaterais difusos ou peri-hilar e pericárdicos e/ou micronodulares, nodulares, reticulares e mistos) e os outros dois tinham exames radiográficos normais. A presença de TB disseminada foi estatisticamente significativa ($p=0,0053$) nos pacientes coinfetados por HIV, comparando-se com o grupo dos demais pacientes do estudo. O PPD foi positivo em 3 (caso 2, 10 mm; caso 3, 49 mm; e caso 11, 18 mm) de 6 pacientes testados (casos 1, 4 e 10 foram negativos).

A mediana do tempo desde o início dos sintomas da TBC e o início da terapia antituberculose foi de 3 meses (variando de 0,6 a 12 meses, $p=0,003045$). Os pacientes 3 e 4 apresentaram um período mais longo de evolução de TBC nesse grupo (12 meses) e estavam sendo acompanhados na coorte de pacientes com HIV.

Sete pacientes (46,7%) receberam TARV e três deles (2, 12 e 15) apresentaram IRIS. A contagem de células CD4⁺ e carga viral subsequentes foram: caso 2, 58 células/ μ l e 88 cópias/ml ($\log_{10} = 1,944$); caso 12, 197 e 123 cópias/ml ($\log_{10} = 2,089$) e caso 15, 336 células/ μ l e carga viral não detectável, respectivamente. Todos os 3 pacientes apresentaram aumento da contagem de células CD4⁺ e diminuição da carga viral do HIV. O caso 12, devido à importante adenomegalia inflamatória associada à IRIS, exigiu o uso de prednisona por 8 meses.

8. DISCUSSÃO

Nossa coorte de pacientes com TB mostrou um número 16 vezes maior de casos de TBC (4,5%) em comparação ao descrito na literatura brasileira e cerca de 8 vezes mais (16,2%) em termos de TB extrapulmonar (SANTOS et al., 2014a; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016; SPELTA; DINIZ, 2016). Embora o número de casos de TBC dentro das formas extrapulmonares tenha sido calculado nos últimos 10 anos, acreditamos que essas proporções são mantidas ao longo do tempo na nossa instituição. Encontramos mais casos de associação de TBC e HIV (20,0%) do que outros estudos, inclusive em nosso país, porém semelhantes à Etiópia (YATES; ORMEROD, 1997; TERRANOVA et al., 2008; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016; SPELTA; DINIZ, 2016). Provavelmente, porque somos centro de referência para pacientes com HIV e TB no Rio de Janeiro, que é o segundo estado com a maior taxa de incidência de TB no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

Chama a atenção o predomínio do gênero feminino em nossa série de casos, bem como descrito em outros estudos sobre TBC (YATES; ORMEROD, 1997; GARCÍA-RODRÍGUEZ; MONTEAGUDO-SÁNCHEZ; MARIÑO-CALLEJO, 2008; MARCOVAL; ALCAIDE, 2013; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016; SPELTA; DINIZ, 2016), dado diferente quando comparado à TB geral onde há predominância do gênero masculino, em média, 65% dos casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Mesmo subtraindo-se o grupo de pacientes com eritema indurado, cuja composição era praticamente de mulheres, esse predomínio é mantido. No entanto, em outras localidades como Espanha, Índia, China, Hong Kong e Mali, a preponderância é masculina (FARIÑA et al., 1995; WEI et al., 1999; HO; HO; CHONG, 2006; SHARMA et al., 2015; DICKO et al., 2017). A predominância encontrada do gênero feminino e cor branca pode ser pela possibilidade de que a TBC apresente fatores relacionados ao gênero e a grupos étnicos, tais como fatores hormonais, ocupacionais ou de hábitos dentro de determinada população que carecem, portanto, de mais estudos para melhor avaliar essa relação.

Observamos que os nossos pacientes apresentaram baixo poder aquisitivo e qualificação técnica compatível com a baixa escolaridade (SALVATO; FERREIRA; DUARTE, 2010).

Escrofuloderma foi a forma clínica predominante encontrada, como descrito em outros estudos do Reino Unido, Espanha, Etiópia, Marrocos e Mali (YATES; ORMEROD, 1997; ZOUHAIR et al., 2007; GARCÍA-RODRÍGUEZ; MONTEAGUDO-SÁNCHEZ; MARIÑO-CALLEJO, 2008; TERRANOVA et al., 2008; DICKO et al., 2017). No entanto, a forma clínica predominante altera-se de acordo com as características do hospital e do país analisado. Mesmo no Rio de Janeiro, Brasil, uma maior prevalência de eritema indurado foi encontrada no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, localizado a aproximadamente 5 km de nosso centro e no mesmo município (AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016), assim como em Hong Kong e no Japão (HAMADA et al., 2004; HO; HO; CHONG, 2006). Lúpus vulgar é a forma clínica de TBC mais encontrada em estudos realizados na Europa, como na Espanha, mas também na China, na Índia, Japão e Paquistão (KUMAR; MURALIDHAR, 1999; BHUTTO et al., 2002; WANG et al., 2011; MARCOVAL; ALCAIDE, 2013).

Em relação ao diagnóstico da TBC, observamos que em relação ao crescimento do *M. tuberculosis* em cultura de pele e de espécimes adjacentes, obtivemos um rendimento de praticamente a metade. Esse resultado é maior do que o de 23% descrito em estudo nacional (SANTOS et al., 2014b), mas próximo ao relatado por Ramesh e Kumar (2010). Embora na TBC seja muitas vezes difícil o encontro do agente, fatores como dificuldades técnicas e de infraestrutura devem contribuir para esse baixo rendimento em cultura, geralmente observado nessa forma clínica. Presume-se, portanto, que os casos de TBC com isolamento positivo possam estar subestimados nas diferentes regiões nacionais, talvez por dificuldades técnicas, de infra-estrutura e de acesso, e que seus valores possam ser na verdade bem mais próximos aos estudos indianos.

Um conceito adicional ao sistema de classificação da TBC, além daquele baseado no mecanismo de propagação do bacilo, introduzido por Tigoulet et al. (2003) e reforçado por Bravo & Gotuzzo (2007), foi o de carga bacteriana cutânea, semelhante ao descrito por Ridley e Jopling para a hanseníase (BRAVO; GOTUZZO, 2007). Ao analisar os nossos resultados sobre este conceito, obtivemos uma positividade de cultura de 70% nas formas multibacilares e de 15% nas paucibacilares. Por sua vez, as formas multibacilares estariam associadas a uma resposta imune do hospedeiro mais deficitária frente ao bacilo, enquanto as paucibacilares, a uma resposta mais vigorosa.

Em relação à histopatologia, embora o escopo desse trabalho não tenha sido realizar um estudo sistemático, ela foi expressamente importante para diagnóstico da TBC quando a cultura foi negativa; também foi indispensável nos casos de hipersensibilidade, ressaltando a importância de patologistas experientes, assim como da interação clínico-patologista na condução dos casos de TBC. As alterações encontradas foram as de infiltrado crônico granulomatoso e necrose e para o eritema indurado ainda se somam os achados de paniculite lobular e vasculite, como descrito na literatura (WEEDON; STRUTTON, 2004; LUCAS, 2005; SEGURA et al., 2008; DIAS et al., 2014; SANTOS et al., 2014c).

Escrofuloderma, TB gomosa e TB periorifical foram encontradas em diferentes proporções e estavam relacionadas a condições de imunossupressão (infecção por HIV, abuso de álcool e desnutrição), bem como com focos internos de TB. Geralmente, essas formas clínicas podem estar associadas a momentos de baixa resposta imune ao bacilo (YATES, 2010; SANTOS et al., 2014a) e seriam as formas consideradas multibacilares (BRAVO; GOTUZZO, 2007).

O escrofuloderma corresponde a um envolvimento e ruptura da pele sobre um foco de TB contíguo, mais comumente, um linfonodo cervical como detectamos em nosso estudo (PANDHI et al., 2004; PIZZARIELLO et al., 2008; TERRANOVA et al., 2008). A TB gomosa origina-se da disseminação hematogênica, especialmente em períodos em que a imunidade celular diminui, a partir de um foco primário de infecção (YATES, 2010; SANTOS et al., 2014a). É encontrada, frequentemente, em grandes casuísticas de TBC (KUMAR; MURALIDHAR, 1999; ZOUHAIR et al., 2007; GARCÍA-RODRÍGUEZ; MONTEAGUDO-SÁNCHEZ; MARIÑO-CALLEJO, 2008; TERRANOVA et al., 2008). Os pacientes podem apresentar-se com lesões únicas ou múltiplas. Geralmente, ocorre em pacientes imunossuprimidos, como encontramos em nosso estudo como a infecção por HIV e uso de corticosteroide sistêmico, mas também sem fatores de imunossupressão detectados (MARCO et al., 2014). Reforça-se que a investigação para *M. tuberculosis* deve ser sempre realizada em abscessos cutâneos, logo no primeiro momento, em nosso meio, independente do seu estado imunológico, como detectamos aqui em pacientes hígidos, e do número de lesões encontradas (MERT et al., 2002; ALMAGRO et al., 2005; DEKEYZER et al., 2013). Associado à TB gomosa, encontramos um caso de paracoccidioidomicose, situação que ocorre (associada à TB) em uma frequência de 5,5 a 28,4% nos países da América do Sul e

de 10% no Brasil (PANIAGO et al., 2003; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006; LOTH et al., 2011; GUERY et al., 2015).

Dois focos de TB além do pulmão estiveram associados à TBC, ao escrofuloderma e à TB gomosa. O foco osteoarticular (osteomielite e artrite) (MARCO et al., 2014; DHAWAN et al., 2016), que ocorreu em 3 pacientes e que apresentaram mais de 9 meses de evolução, mostram a dificuldade que o diagnóstico da TB pode ter e o retardo no seu tratamento. Tivemos também 5 casos de TB mamária (2 de escrofuloderma e 3 de goma). A TB mamária é um tipo raro de TB extrapulmonar, mesmo em países com grande incidência da doença (FERNANDES et al., 2004; MARINOPOULOS et al., 2012; DARRÉ et al., 2017). Geralmente, ocorre secundariamente à disseminação linfática centrípeta dos pulmões para o tecido mamário por meio dos gânglios linfáticos dessas regiões (TEWARI; SHUKLA, 2005). Acomete principalmente a mulher na idade fértil, é unilateral e a apresentação mais comum é uma tumoração, dolorosa, com edema, flutuação e formação de abscessos e fístulas com ou sem descarga (ÇAKAR; ÇILEDAG, 2016). No nosso estudo, todos os pacientes eram do gênero feminino, e todos, exceto uma, tinham mais de quarenta anos e apresentavam lesões unilaterais.

A TB periorifical é uma manifestação rara da TBC, como vimos aqui em apenas dois casos (CHOI et al., 2009). É causada por autoinoculação da micobactéria na mucosa ou pele traumatizada em pacientes com TB avançada em órgãos internos, como TB pulmonar encontrada nos nossos dois casos, mas também gastrointestinal e genitourinária (TAPPEINER, 2008; RAMESH; KUMAR, 2010).

Lúpus vulgar e TB verrucosa são formas crônicas, progressivas e ocorrem em pacientes com graus moderados a altos de imunidade contra o bacilo. Seriam consideradas como formas paucibacilares. A cultura pode ser negativa e a associação com TB extracutânea é rara, como vimos com a maioria dos nossos pacientes (BHUTTO et al., 2002; EL FEKIH et al., 2009; PURI, 2011; WANG et al., 2011; RHODES; CACCETTA; TAIT, 2013; MEHTA et al., 2015; VERMA et al., 2015).

A forma de apresentação mais comum em relação à morfologia das lesões do lúpus vulgar nesse estudo foi a de placas únicas ou múltiplas, com grandes dimensões, conforme descrito na literatura (MEHTA et al., 2015). Outras formas de lesões cutâneas como ulcerativas, visto em uma paciente nesse estudo, vegetantes, tumorais e papulonodulares também podem ocorrer (YATES, 2010; RHODES; CACCETTA; TAIT, 2013). Lúpus vulgar pode ocorrer como resultado direto de uma

lesão ou pela via linfática ou disseminação hematogênica. Apenas um paciente apresentou crescimento em cultura de *M. tuberculosis* em fragmento de pele biopsiado e outro tinha TB pulmonar e ganglionar concomitantes. Dois pacientes apresentaram longo tempo de evolução (120 e 300 meses de evolução). Uma média de 25 anos de evolução foi descrita por Sellami et al. (2016) estudando 29 casos de lúpus vulgar.

A TB verrucosa ocorre após a inoculação direta da micobactéria na pele de um indivíduo previamente sensibilizado e com imunidade moderada a alta ao bacilo. Historicamente, relaciona-se ao manejo de material contaminado, especialmente em algum grupo profissional, como patologistas, anatomistas, açougueiros e veterinários, e também atribuído ao hábito de andar descalço (LAI-CHEONG et al., 2007; RAMESH; KUMAR, 2010; SANTOS et al., 2014a). As lesões costumam ser únicas, embora possam ser múltiplas, indolores e predominam em locais anatômicos que são propensos a traumas, geralmente nas extremidades, como nossos pacientes que apresentavam lesões na perna ou no pé (PRASAD et al., 2002; RAJAN et al., 2011; DAMEVSKA; GOCEV, 2013; CHAHAR; DHALI; D'SOUZA, 2015). Embora a sobrevivência de *M. tuberculosis* no meio ambiente seja muito difícil, dois pacientes apresentavam uma história de exposição ao solo, com trauma, previamente às suas lesões, e o terceiro coincidentemente, apresentava uma seqüela motora no membro acometido onde se situava a lesão. No entanto, autores têm questionado a via endógena a partir de um foco como precursora da TB verrucosa, principalmente na presença de múltiplas lesões cutâneas devido a descrições de TB verrucosa associada a outros sítios concomitantes de TB (RAJAN et al., 2011; VERMA et al., 2014; VINODKUMAR et al., 2014). Detectamos, neste grupo, o tempo de evolução de doença mais longo, de 360 meses.

O eritema indurado de Bazin foi encontrado no nosso estudo em 18,6% dos pacientes. Seu diagnóstico foi feito baseado em características clínicas, achados histopatológicos e PPD (CHO; LEE; KIM, 1996; JACINTO; NOGRALES, 2003). (MASCARÓ; BASELGA, 2008; VON HUTH et al., 2015), pois geralmente é muito difícil detectar *M. tuberculosis*. A presença de paniculite lobular com infiltrado granulomatoso e vasculite são as características dos achados histopatológicos. Para isso, é importante fazer uma biópsia profunda, com uma amostra representativa da hipoderme para que se possibilite um diagnóstico preciso pelo patologista (SCHNEIDER; JORDAAN, 1997; MASCARÓ; BASELGA, 2008). A detecção de DNA

micobacteriano pela PCR pode mostrar uma positividade de 14% a 80%, o que a torna uma ferramenta importante de diagnóstico pelo material biopsiado (DEGITZ et al., 1993; BASELGA et al., 1997; YEN et al., 1997; TAN et al., 1999; JORDAAN; SCHNEIDER; ABDULLA, 2000; JACINTO; DE LEON; MENDOZA, 2003; VIEITES et al., 2005; MASCARÓ; BASELGA, 2008; SEGURA et al., 2008). Apenas um paciente apresentou TB pulmonar, menos do que em outros estudos (SHIMIZU et al., 2003; SEGURA et al., 2008). Existem muitas lacunas no conhecimento do eritema indurado e atividade subclínica de foco latente e produção de antígenos micobacterianos (BARRY et al., 2009; ERNST, 2012; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014) seria uma das possibilidades aventadas. Este argumento é reforçado pelo fato dessas lesões responderem inicialmente ao tratamento antituberculose. A presença de vasculite primária e granulomas sugere reações de hipersensibilidade dos tipos III e IV, respectivamente, desempenhando papéis na sua patogênese (SCHNEIDER; JORDAAN, 1997; SILVA et al., 2006; COX et al., 2010; GILCHRIST; PATTERSON, 2010). Em geral, as vasculites cutâneas devido a outras etiologias, como por exemplo, a uma reposta autoimune, são mais frequentes nas extremidades inferiores ou em regiões pendentes do corpo (SILVA et al., 2006; SEGURA et al., 2008; COX et al., 2010; VON HUTH et al., 2015). Isso talvez explique o predomínio das lesões de eritema indurado nos membros inferiores. Além disso, a maioria dos nossos pacientes com essa forma clínica apresentou sobrepeso ou obesidade, que pode estar associado à estase venosa e que são fatores implicados e já descritos na patogênese do eritema indurado (LEBEL; LASSONDE, 1986; COX et al., 2010).

A tuberculíde papulonecrótica é uma manifestação pouco comum das tuberculídes, mesmo em áreas com alta prevalência de TB e pode estar associada a um foco extracutâneo em 30-40% dos casos (BRINCA et al., 2011; AKKURT et al., 2013; GUPTA, 2015). A tuberculíde papulonecrótica é descrita mais associada a outras tuberculídes, assim como com o HIV (ALSINA et al., 2000; FERNANDES et al., 2004; AKHRAS; MCCARTHY, 2007; DONGRE; SANGHAVI; KHOPKAR, 2013; MOON; SHIN; LEE, 2013, 2013; YADAV et al., 2014). A associação de tuberculíde papulonecrótica com escrofuloderma é descrita como incomum, mas nosso único paciente era infectado por HIV (caso 14) e apresentava essa associação de formas clínicas de TBC com foco em linfonodo cervical (GUPTA, 2015) (Figura 14A e 14B). Não foi realizada biópsia da tuberculíde, assim não temos uma comprovação histopatológica, entretanto o paciente melhorou prontamente após a instituição

terapêutica e julgamos importante incluir essa apresentação no nosso estudo. Houve relatos anteriores da tuberculose papulonecrótica em pacientes infectados por HIV com variável contagem de CD4⁺ e carga viral (FARRELL et al., 1996; ALSINA et al., 2000; AKHRAS; MCCARTHY, 2007). Farrell et al. (1996) sugeriram que a presença de tuberculose associada à infecção por HIV pode estar relacionada à desregulação imune com a ativação paradoxal de resposta imune.

Nesse estudo, a metade dos casos de eritema indurado apresentou recidivas até junho de 2017, valor esse superior aos de 11% a 41% que foram encontrados em outros estudos, provavelmente pelo fato de o paciente estar inserido em uma coorte de TB em um centro de referência, onde são seguidos por longo tempo após o término do tratamento antituberculose, uma vez que o eritema indurado apresenta um curso próprio característico de recidiva (FÖRSTRÖM; HANNUKSELA, 1970; RADEMAKER; LOWE; MUNRO, 1989; CHO; LEE; KIM, 1996; MASCARÓ; BASELGA, 2008). Presume-se que, mesmo quando a TBC é tratada (muitos respondem ou melhoram) e atinge possíveis focos primários não detectados ou latentes do bacilo, as recidivas poderiam estar relacionadas à persistência de antígenos de focos não completamente esterilizados pelo esquema instituído, talvez porque estivessem em estado de “dormência”, e que, portanto, são capazes de provocar uma resposta imune de hipersensibilidade (CONNOLLY; EDELSTEIN; RAMAKRISHNAN, 2007; ERNST, 2012; ZHANG, 2012; BOZZANO; MARRAS; DE MARIA, 2014). Este estímulo antigênico, em conjunto com as condições hemodinâmicas dos pacientes (sobrepeso que observamos e estase vascular nos membros inferiores possivelmente associada), facilitaria a recidiva das lesões de eritema indurado (COX et al., 2010; YATES, 2010). No entanto, estudos adicionais são necessários para se entender a patogênese do eritema indurado e definir a melhor abordagem terapêutica para essas recidivas.

Neste estudo, os 15 casos de pacientes com infecção por HIV e TBC representaram uma frequência mais elevada do que foi encontrado em estudos nacionais e inclusive em países de alta endemicidade da TB (TERRANOVA et al., 2008; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016; SPELTA; DINIZ, 2016). Nesse grupo, predominou o gênero masculino (65,0%) assim como a idade foi mais baixa, em acordo com a população de maior prevalência de infecção por HIV atualmente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Quanto à cor, a predominância no grupo com HIV foi a de não brancos ($p=0,0068$), que vem sendo mencionado como um marcador de exclusão social (TRAVASSOS; WILLIAMS, 2004).

Diferente de outras doenças oportunistas, a TB pode ocorrer em pacientes infectados por HIV em uma ampla variação de contagem de células CD4⁺, de pacientes com imunidade preservada a diferentes graus de comprometimento da imunidade celular.

Nesse grupo de pacientes, foram observadas somente formas multibacilares, nas quais o encontro dos bacilos é mais fácil nas lesões de pele, e representadas por uma diminuição de resposta do hospedeiro, como nas formas de escrofuloderma e gomas. No escrofuloderma, a linfadenite cervical é a forma mais frequente, como também verificado nesse estudo, de TB extrapulmonar nos pacientes infectados por HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). O envolvimento do sistema osteoarticular representa 1 a 3% de todos os casos de TB, e quase 30% destes são pacientes infectados por HIV (GARG; SOMVANSHI, 2011; HELD et al., 2017).

A TB gomosa foi a segunda forma mais encontrada nos pacientes infectados por HIV, como em outros estudos (TERRANOVA et al., 2008). Duas foram classificadas como foco mamário. Chama atenção que a investigação para TB nesse tipo de lesão não é aventada no primeiro momento. Na literatura, a TB gomosa pode estar relacionada à IRIS, como no nosso caso 2 (Figura 6) (MEINTJES et al., 2008).

M. tuberculosis é o patógeno mais importante associado à IRIS (BELL et al., 2015; CHURCH; CHOPRA; JUDSON, 2017). Neste estudo, observou-se *unmasking* IRIS em 3 pacientes. Dois deles apresentaram contagens de células CD4⁺ <100 células/ μ L e carga viral elevada que são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de IRIS. Em uma revisão dos casos (n=238) de TB associada à IRIS, além das manifestações mais importantes como febre, surgimento e/ou piora do acometimento ganglionar ou de infiltrados pulmonares, várias outras manifestações, incluindo surgimento de abscessos subcutâneos (5,2%) e piora das lesões cutâneas (2,8%) foram descritos, como vistos nos nossos casos de IRIS (LEONE et al., 2010).

Como era esperado, esse grupo apresentou mais TB disseminada, representada principalmente pela TB pulmonar (p=0,03308), o que enfatiza a necessidade de investigar a doença pulmonar concomitante.

A cura foi atingida em todos os pacientes que concluíram o tratamento, sendo o tratamento no geral bem tolerado, pois as reações adversas ditas maiores ocorreram dentro do percentual esperado de 3 a 8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Nos pacientes com eritema indurado que apresentaram recorrência, as condutas foram individualizadas, considerando a quantidade e intensidade das lesões,

o grau de comprometimento das atividades diárias do paciente e suas condições médicas associadas. A opção de não reintroduzir o regime antituberculoso é baseada na premissa de que se trata de reação de hipersensibilidade pelo indivíduo, porém ainda mal compreendida. O uso de corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais, dapsona ou iodeto de potássio já descritos na literatura, também ocorreu nesse estudo (LEBEL; LASSONDE, 1986; MASCARÓ; BASELGA, 2008; GILCHRIST; PATTERSON, 2010).

Nossa casuística foi proveniente de uma coorte observada durante 17 anos, a partir de um centro de referência em uma região com uma alta prevalência de TB. Não foram observadas outras formas como cancro tuberculoso, TBC miliar e líquen escrofuloso, formas essas principalmente relacionadas a crianças em regiões de baixa cobertura vacinal para BCG (BEENA; RAMESH; MUKHERJEE, 2000; VASHISHT et al., 2007).

A TBC apresentou-se como escrofuloderma, TB gomosa, lúpus vulgar, TB verrucosa e periorifical. As tuberculídes também foram representadas nas formas de eritema indurado e tuberculíde papulonecrotica. TB em outros sítios foi encontrada no pulmão, osso, articulação e mama. Chamamos a atenção para lesões cutâneas subagudas e crônicas, principalmente nos pacientes com infecção pelo HIV, que muitas vezes não são valorizadas para a investigação da TB. Ressaltamos para a importância da pele como primeiro órgão a sinalizar a presença de TB ativa, seja isoladamente ou associada a formas extracutâneas.

9. CONCLUSÕES

1. A nossa casuística de 75 pacientes com TBC demonstrou ser a maior em comparação às demais casuísticas nacionais, provavelmente por ser um centro de referência de TB, assim como evidenciou o predomínio do gênero feminino e brancos, revelando características próprias da TBC, contrapondo ao gênero masculino das outras formas de TB.

2. A duração dos sintomas, considerando o surgimento das lesões até o diagnóstico/tratamento, variou consideravelmente de 0,6 a 360 meses (mediana de 8 meses), demonstrando o caráter crônico da TBC. Comorbidades e condições médicas associadas foram encontradas, dentre estas, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Como condições imunossupressoras, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição e uso prévio de terapia com corticosteroides sistêmicos foram observados.

3. O escrofuloderma foi a forma clínica mais encontrada, seguida do eritema indurado de Bazin, TB gomosa, lúpus vulgar, TB verrucosa, TB orificial e associação de formas de TBC. Outros focos de TB foram identificados, como pulmão, osteoarticular e mama.

4. A TBC nos pacientes com HIV demonstrou características peculiares com predomínio de gênero masculino, de não brancos, com formas consideradas de menor resistência ao bacilo (escrofuloderma e gomas) e associação com a forma pulmonar. TBC no contexto da IRIS foi observada.

5. No diagnóstico de TBC, houve crescimento de *M. tuberculosis* em pele e focos contíguos que drenavam para a pele, porém na maioria dos pacientes o diagnóstico foi realizado pela combinação dos achados histopatológicos e/ou BAAR positivo associados à resposta terapêutica. Ressaltamos a importância do estudo da histopatologia como ferramenta diagnóstica na TBC, uma vez que é difícil o isolamento de *M. tuberculosis* na TBC.

6. A cura foi atingida por todos aqueles pacientes que concluíram o tratamento. A maioria dos pacientes apresentou reações adversas ao tratamento antituberculose, porém apenas uma minoria evoluiu com reações adversas maiores que necessitaram de mudança do esquema ou sua suspensão temporária seguida por reintrodução bem-sucedida. Logo, o tratamento no geral foi bem tolerado e, mesmo os casos com reações adversas maiores, evoluíram com desfecho para a cura. A recorrência foi observada nos pacientes com eritema indurado e em maior frequência ao encontrado na literatura, provavelmente pelo paciente estar inseridos em uma coorte de TB de um centro de referência, onde são seguidos por longo tempo após o término do tratamento antituberculose, já que o eritema indurado apresenta um curso próprio característico de recidiva.

7. Chamamos a atenção para lesões cutâneas subagudas e crônicas, principalmente nos pacientes com infecção por+ HIV, que muitas vezes não são valorizadas para a investigação da TB. O diagnóstico de TBC pode representar uma boa oportunidade para a identificação e tratamento precoce da forma isolada ou disseminada da TB.

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Coleta das informações a partir de dados secundários.

11. PERSPECTIVAS

1. Estimular a realização de estudos multicêntricos da TBC nos diversos serviços do Brasil para melhor compreensão da doença no seu aspecto clínico e evolutivo.

2. Implementar o uso de ferramentas diagnósticas por meio da biologia molecular nos casos de eritema indurado de Bazin, visando uma definição diagnóstica mais precisa, assim como uma busca de melhor compreensão da imunopatogênese dessa entidade e do seu manejo clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFGHANI, B.; STUTMAN, H. R. Diagnosis of Tuberculosis: Can the Polymerase Chain Reaction Replace Acid-Fast Bacilli Smear and Culture? **The Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 3, p. 903–905, set. 1995.

AFSAR, I.; AFSAR, F. S. Evaluation of Laboratory Diagnosis for Cutaneous Tuberculosis. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 274–278, set. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS - Busca - Anvisa**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=412446&_101_type=content&_101_groupId=33884&_101_urlTitle=boletim-brasileiro-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-brats&inheritRedirect=true>. Acesso em: 2 dez. 2017.

AGGARWAL, P.; SINGAL, A.; BHATTACHARYA, S. N.; MISHRA, K. Comparison of the Radiometric BACTEC 460 TB Culture System and Löwenstein-Jensen Medium for the Isolation of Mycobacteria in Cutaneous Tuberculosis and Their Drug Susceptibility Pattern. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 7, p. 681–687, jul. 2008.

AKHRAS, V.; MCCARTHY, G. Papulonecrotic Tuberculid in an HIV-Positive Patient. **International journal of STD & AIDS**, v. 18, n. 9, p. 643–644, set. 2007.

AKKURT, Z. M.; UÇMAK, D.; FIDAN, V.; TÜRKÇÜ, G.; KELEKÇİ, S. Tubercúlido papulonecrótica: Caso clínico. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 111, n. 1, p. e5–e7, fev. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752013000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 26 dez. 2017.

ALIAAGAOGLU, C.; ATASOY, M.; ALBAYRAK, H.; OZDEMIR, S.; YANIK, M. E.; AKTAS, A. Scrofuloderma: 30 Years of Experience from Eastern Turkey: Correspondence. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 5, p. 612–613, maio 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2010.04716.x>>. Acesso em: 22 dez. 2017.

ALMAGRO, M.; DEL POZO, J.; RODRÍGUEZ-LOZANO, J.; SILVA, J. G.; YEBRA-PIMENTEL, M. T.; FONSECA, E. Metastatic Tuberculous Abscesses in an Immunocompetent Patient. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 30, n. 3, p. 247–249, maio 2005.

ALMAGUER-CHÁVEZ, J.; OCAMPO-CANDIANI, J.; RENDÓN, A. [Current panorama in the diagnosis of cutaneous tuberculosis]. **Actas dermo-sifiliograficas**, v. 100, n. 7,

p. 562–570, set. 2009. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/19715641>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

ALSINA, M.; CAMPO, P.; TOLL, A.; MARTINEZ, E.; PALOU, J.; HERRERO, C. Papulonecrotic Tuberculide in a Human Immunodeficiency Virus Type 1-Seropositive Patient. **The British Journal of Dermatology**, v. 143, n. 1, p. 232–233, jul. 2000.

ANTINORI, S.; BINI, T.; GALIMBERTI, L.; MERONI, L.; ESPOSITO, R. Cutaneous Miliary Tuberculosis in a Patient Infected Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1484–1485, 1 dez. 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1086/516999>>.

ANTINORI, S.; GALIMBERTI, L.; TADINI, G. L.; RIDOLFO, A. L.; PARRAVICINI, C.; ESPOSITO, R.; MORONI, M. Tuberculosis Cutis Miliaris Disseminata Due to Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in AIDS Patients. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 14, n. 10, p. 911–914, out. 1995.

ARIANAYAGAM, A. V.; ASH, S.; JONES, R. R. Lichen Scrofulosorum in a Patient with AIDS. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 74–76, jan. 1994.

AZEVEDO, T. P. de; OLIVEIRA, M. L. W. de. Analysis of Cutaneous Tuberculosis Cases Reported from 2000 to 2013 at a University Hospital in Rio de Janeiro. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 373–375, jun. 2016.

BARBAGALLO, J.; TAGER, P.; INGLETON, R.; HIRSCH, R.; WEINBERG, J. Cutaneous Tuberculosis. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 3, n. 5, p. 319–328, 2002.

BARRY, C. E.; BOSHOFF, H. I.; DARTOIS, V.; DICK, T.; EHRT, S.; FLYNN, J.; SCHNAPPINGER, D.; WILKINSON, R. J.; YOUNG, D. The Spectrum of Latent Tuberculosis: Rethinking the Biology and Intervention Strategies. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 7, n. 12, p. 845–855, dez. 2009.

BASELGA, E.; MARGALL, N.; BARNADAS, M. A.; COLL, P.; DE MORAGAS, J. M. Detection of Mycobacterium Tuberculosis DNA in Lobular Granulomatous Panniculitis (Erythema Induratum-Nodular Vasculitis). **Archives of Dermatology**, v. 133, n. 4, p. 457–462, abr. 1997.

BASSIRI, A.; CHAN, N. B.; MCLEOD, A.; ROSSI, S.; PHILLIPS, P. Disseminated Cutaneous Infection Due to Mycobacterium Tuberculosis in a Person with AIDS. **Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 148, n. 4, p. 577–578, 15 fev. 1993.

BAYLAN, O.; ARCA, E.; OZCAN, A.; KISA, O.; ALBAY, A.; DOGANCI, L. Polymerase Chain Reaction Based Detection of Mycobacterium Tuberculosis Complex in Lupus Vulgaris: A Case Report. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 8, n. 9, p. 1147–1150, set. 2004.

BEENA, K. R.; RAMESH, V.; MUKHERJEE, A. Lichen Scrofulosorum - a Series of Eight Cases. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 201, n. 3, p. 272–274, 2000.

BELL, L. C. K.; BREEN, R.; MILLER, R. F.; NOURSADEGHI, M.; LIPMAN, M. Paradoxical Reactions and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Tuberculosis. **International journal of infectious diseases**, v. 32, p. 39–45, mar. 2015.

BHUTTO, A. M.; SOLANGI, A.; KHASKHELY, N. M.; ARAKAKI, H.; NONAKA, S. Clinical and Epidemiological Observations of Cutaneous Tuberculosis in Larkana, Pakistan. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n. 3, p. 159–165, mar. 2002.

BOZZANO, F.; MARRAS, F.; DE MARIA, A. IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 2014027, 7 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.mjhid.org/article/view/2014.027>>. Acesso em: 7 dez. 2017.

BRAVO, F. G.; GOTUZZO, E. Cutaneous tuberculosis. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 173–180, 2007.

BRINCA, A.; ANDRADE, P.; VIEIRA, R.; FIGUEIREDO, A. Papulonecrotic Tuberculid: Report of a Clinical Case. **Dermatology Reports**, v. 3, n. 2, p. e29, 3 ago. 2011.

ÇAKAR, B.; ÇILEDAG, A. Retrospective Analysis of Seven Breast Tuberculosis Cases. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 5, p. 3053–3057, nov. 2016.

CHAHAR, M.; DHALI, T. K.; D'SOUZA, P. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Dermatology Online Journal**, v. 21, n. 1, 15 jan. 2015.

CHO, K. H.; LEE, D. Y.; KIM, C. W. Erythema Induratum of Bazin. **International Journal of Dermatology**, v. 35, n. 11, p. 802–808, nov. 1996.

CHOI, S. R.; KIM, J. K.; KIM, D. H.; YOON, M. S. A Case of Tuberculosis Cutis Orificialis with Perianal Involvement. **Annals of Dermatology**, v. 21, n. 4, p. 443–446, nov. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861256/>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

CHURCH, L. W. P.; CHOPRA, A.; JUDSON, M. A. Paradoxical Reactions and the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 2, mar. 2017.

CONCHA R, M.; FICH S, F.; RABAGLIATI B, R.; PINTO S, C.; RUBIO L, R.; NAVEA D, Ó.; GONZÁLEZ B, S. Tuberculosis cutánea: reporte de dos casos y revisión de la literatura. **Revista chilena de infectología**, v. 28, n. 3, p. 262–268, jun. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182011000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 10 dez. 2017.

CONDE, M.; RABAHI, M. F. O esquema e o regime de tratamento da tuberculose ativa. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Ed.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2011. p. 143–152.

CONNOLLY, L. E.; EDELSTEIN, P. H.; RAMAKRISHNAN, L. Why Is Long-Term Therapy Required to Cure Tuberculosis? **PLoS Medicine**, v. 4, n. 3, mar. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1831743/>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

CORBETT, E. L.; CROSSLEY, I.; DE COCK, K. M.; MILLER, R. F. Disseminated Cutaneous Mycobacterium Tuberculosis Infection in a Patient with AIDS. **Genitourinary Medicine**, v. 71, n. 5, p. 308–310, out. 1995.

COX, N. H.; JORIZZO, J. L.; BOURKE, J. F.; SAVAGE, C. O. S. Vasculitis, neutrophilic dermatoses and related disorders. In: BURNS, T.; ROOK, G. A. (Ed.). **Rook's textbook of dermatology**. 8th ed ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. 3p. 50.1-50.95.

CUERVO, S. I.; BONILLA, D. A.; MURCIA, M. I.; HERNÁNDEZ, J.; GÓMEZ, J. C. Tuberculosis of the breast. **Biomédica**, v. 33, n. 1, p. 36–41, mar. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572013000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 22 dez. 2017.

DAIKOS, G. L.; UTTAMCHANDANI, R. B.; TUDA, C.; FISCHL, M. A.; MILLER, N.; CLEARY, T.; SALDANA, M. J. Disseminated Miliary Tuberculosis of the Skin in Patients with AIDS: Report of Four Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, n. 1, p. 205–208, jul. 1998.

DAMEVSKA, K.; GOCEV, G. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis of 60 Years Duration. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. e1266-1267, dez. 2013.

DARRÉ, T.; TCHAOU, M.; N'TIMON, B.; PATASSI, A. A.; ABOUBAKARI, A.; SONHAYE, L.; BASSOWA, A.; AMEGBOR, K.; NAPO-KOURA, G. Tuberculosis of the Breast in Togo: A Series of 28 Presumed Cases. **Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique (1990)**, v. 110, n. 4, p. 238–241, out. 2017.

DATASUS. **TabNet Win32 3.0: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 18 dez. 2017.

DEGITZ, K.; STEIDL, M.; NEUBERT, U.; PLEWIG, G.; VOLKENANDT, M. Detection of Mycobacterial DNA in Paraffin-Embedded Specimens of Lupus Vulgaris by Polymerase-Chain Reaction. **Archives of Dermatological Research**, v. 285, n. 3, p. 168–170, 1993.

DEKEYZER, S.; MOERMAN, F.; CALLENS, S.; VANDEKERCKHOVE, L. Cutaneous Metastatic Tuberculous Abscess in a Patient with Cervico-Mediastinal Lymphatic Tuberculosis. **Acta Clinica Belgica**, v. 68, n. 1, p. 34–36, fev. 2013.

DHAWAN, S. R.; VAIDYA, P. C.; BHATTACHARYA, A.; KUMAR, A.; SINGHI, P. D. Concomitant Scrofuloderma and Tuberculous Osteomyelitis of Mandible. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 12–13, p. 1482–1483, nov. 2016.

DIAS, M. F. R. G.; BERNARDES FILHO, F.; QUARESMA, M. V.; NASCIMENTO, L. V. do; NERY, J. A. da C.; AZULAY, D. R. Update on cutaneous tuberculosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 6, p. 925–938, dez. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000600925&lng=en&tng=en>. Acesso em: 2 dez. 2017.

DICKO, A.; FAYE, O.; FOFANA, Y.; SOUMOUTERA, M.; BERTHÉ, S.; TOURÉ, S.; TRAORÉ, B.; GUINDO, B.; TALL, K.; KEITA, A.; KÉITA, L.; COULIBALY, K.; KEITA, S. [Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali]. **The Pan African Medical Journal**, v. 27, p. 102, 2017.

DIÓGENES, M. J.; MEIRELES, T. E. F.; CABRAL, S. E. X.; CARVALHO, F. F.; SILVA, M. A. B.; ALMEIDA, E. P.; JAMACURU, W. F. Tuberculose cutânea avaliação retrospectiva (1981 a 1990). **Tuberculose cutânea avaliação retrospectiva (1981 a 1990)**, v. 71, n. 2, p. 107–113, 1996. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/997/Tuberculose-cutanea-avaliacao-retrospectiva--1981-a-1990->>>. Acesso em: 10 dez. 2017.

DONGRE, A. M.; SANGHAVI, S. A.; KHOPKAR, U. S. Papulonecrotic Tuberculid at the Site of Tuberculin Test in a Patient with Concomitant Erythema Induratum and Papulonecrotic Tuberculid. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 79, n. 2, p. 248–251, abr. 2013.

EL FEKIH, N.; FAZAA, B.; KERKENI, N.; SFIA, M.; ZEGLAOUI, F.; ZERMANI, R.; BOUACHA, H.; KAMOUN, M. R. [Tuberculous lupus]. **Medecine Et Maladies Infectieuses**, v. 39, n. 6, p. 409–412, jun. 2009.

ERNST, J. D. The Immunological Life Cycle of Tuberculosis. **Nature Reviews. Immunology**, v. 12, n. 8, p. 581–591, 13 jul. 2012.

EWING, J. A. Detecting Alcoholism. The CAGE Questionnaire. **JAMA**, v. 252, n. 14, p. 1905–1907, 12 out. 1984.

FARIÑA, M. C.; GEGUNDEZ, M. I.; PIQUÉ, E.; ESTEBAN, J.; MARTÍN, L.; REQUENA, L.; BARAT, A.; FERNÁNDEZ GUERRERO, M. Cutaneous Tuberculosis: A Clinical, Histopathologic, and Bacteriologic Study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 33, n. 3, p. 433–440, set. 1995.

FARRELL, A. M.; ROBERTS, N. M.; WALSH, J. C.; STAUGHTON, R. C. A Painful Rash with AIDS. **Lancet (London, England)**, v. 347, n. 8998, p. 372, 10 fev. 1996.

FERNANDES, C.; MALTEZ, F.; LOURENÇO, S.; MORGADO, A.; PROENÇA, R. Papulonecrotic Tuberculid in a Human Immunodeficiency Virus Type-1 Patient with Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 18, n. 3, p. 369–370, maio 2004.

FITZGERALD, D. W.; STERLING, T. R.; HAAS, D. W. Mycobacterium tuberculosis. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (Ed.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015. 2p. 2787–2818.

FÖRSTRÖM, L.; HANNUKSELA, M. Antituberculous Treatment of Erythema Induratum Bazin. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 50, n. 2, p. 143–147, 1970.

FRANKEL, A.; PENROSE, C.; EMER, J. Cutaneous Tuberculosis: A Practical Case Report and Review for the Dermatologist. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 2, n. 10, p. 19–27, out. 2009.

GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. F.; MONTEAGUDO-SÁNCHEZ, B.; MARIÑO-CALLEJO, A. [Cutaneous tuberculosis: a 15-year descriptive study]. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica**, v. 26, n. 4, p. 205–211, abr. 2008.

GARG, R. K.; SOMVANSHI, D. S. Spinal Tuberculosis: A Review. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 34, n. 5, p. 440–454, 2011.

GILCHRIST, H.; PATTERSON, J. W. Erythema Nodosum and Erythema Induratum (Nodular Vasculitis): Diagnosis and Management. **Dermatologic Therapy**, v. 23, n. 4, p. 320–327, ago. 2010.

GOLDEN, M. P.; VIKRAM, H. R. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. **American Family Physician**, v. 72, n. 9, p. 1761–1768, 1 nov. 2005.

GUERY, R.; MERAT, C.; BLANCHET, D.; AZNAR, C.; LABBE, S.; DJOSSOU, F. Coinfection with Tuberculosis and Paracoccidioidomycosis in French Guiana: A Common Misdiagnosis. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 10, p. e436–439, out. 2015.

GUPTA, V. Papulonecrotic Tuberculid with Scrofuloderma: An Uncommon Association. **Journal of clinical and diagnostic research**, v. 9, n. 2, p. WD03-04, fev. 2015.

HAMADA, M.; URABE, K.; MOROI, Y.; MIYAZAKI, M.; FURUE, M. Epidemiology of Cutaneous Tuberculosis in Japan: A Retrospective Study from 1906 to 2002. **International Journal of Dermatology**, v. 43, n. 10, p. 727–731, out. 2004.

HANDOG, E. B.; GABRIEL, T. G.; PINEDA, R. T. V. Management of Cutaneous Tuberculosis. **Dermatologic Therapy**, v. 21, n. 3, p. 154–161, jun. 2008.

HELD, M. F. G.; HOPPE, S.; LAUBSCHER, M.; MEARS, S.; DIX-PEEK, S.; ZAR, H. J.; DUNN, R. N. Epidemiology of Musculoskeletal Tuberculosis in an Area with High Disease Prevalence. **Asian Spine Journal**, v. 11, n. 3, p. 405–411, jun. 2017.

HIGH, W. A.; EVANS, C. C.; HOANG, M. P. Cutaneous Miliary Tuberculosis in Two Patients with HIV Infection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 5 Suppl, p. S110-113, maio 2004.

HIJJAR, M. A.; CAMPOS, H. da S.; FEITOSA, J. do V. P. Tuberculose. In: COURA, J. R. (Ed.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 2p. 1424–1463.

HINRICHSEN, S.; MOURA, L.; ARRAES, L.; REIS, L.; LAMPREA, D.; GAVA, R. Tuberculose cutânea e AIDS: relato de um caso. **Anais Brasileiros De Dermatologia**,

v. 71, n. 6, 1996. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br//detalhe-artigo/1208>>.

HO, C. K.; HO, M. H.; CHONG, L. Y. Cutaneous Tuberculosis in Hong Kong: An Update. **Hong Kong Medical Journal**, v. 12, n. 4, p. 272–277, ago. 2006.

HSIAO, P.-F.; TZEN, C.-Y.; CHEN, H.-C.; SU, H.-Y. Polymerase Chain Reaction Based Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Tissues Showing Granulomatous Inflammation without Demonstrable Acid-Fast Bacilli. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 4, p. 281–286, abr. 2003.

HUDSON, C. P.; WOOD, R.; O'KEEFE, E. A. Cutaneous Miliary Tuberculosis in the AIDS Era. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1484, dez. 1997.

INOUE, T.; FUKUMOTO, T.; ANSAI, S.; KIMURA, T. Erythema Induratum of Bazin in an Infant after Bacille Calmette-Guerin Vaccination. **The Journal of Dermatology**, v. 33, n. 4, p. 268–272, abr. 2006.

JACINTO, S. S.; DE LEON, P. L.; MENDOZA, C. Cutaneous Tuberculosis and Other Skin Diseases in Hospitalized, Treated Pulmonary Tuberculosis Patients in the Philippines. **Cutis**, v. 72, n. 5, p. 373–376, nov. 2003.

JORDAAN, H. F.; SCHNEIDER, J. W.; ABDULLA, E. A. Nodular Tuberculid: A Report of Four Patients. **Pediatric Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 183–188, jun. 2000.

KAUR, S.; THAMI, G. P.; KANWAR, A. J.; MOHAN, H. Scrofuloderma with Multiple Organ Involvement in a 5-Year-Old Child. **Pediatric Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 328–331, 1 ago. 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1525-1470.2001.01956.x/full>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

KHADER, S. A.; COOPER, A. M. IL-23 and IL-17 in Tuberculosis. **Cytokine**, v. 41, n. 2, p. 79–83, fev. 2008.

KIM, G.-W.; PARK, H.-J.; KIM, H.-S.; CHIN, H.-W.; KIM, S.-H.; KO, H.-C.; KIM, M.-B.; KIM, B.-S. Simultaneous Occurrence of Papulonecrotic Tuberculid and Erythema Induratum in a Patient with Pulmonary Tuberculosis. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 256–259, abr. 2013.

KIVANÇ-ALTUNAY, I.; BAYSAL, Z.; EKMEKÇI, T. R.; KÖSLÜ, A. Incidence of Cutaneous Tuberculosis in Patients with Organ Tuberculosis. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 3, p. 197–200, mar. 2003.

KOGA, T.; KUBOTA, Y.; KIRYU, H.; NAKAYAMA, J.; MATSUZOE, D.; SHIRAKUSA, T. Erythema Induratum in a Patient with Active Tuberculosis of the Axillary Lymph Node: IFN-Gamma Release of Specific T Cells. **European journal of dermatology: EJD**, v. 11, n. 1, p. 48–49, fev. 2001.

KUMAR, B.; MURALIDHAR, S. Cutaneous Tuberculosis: A Twenty-Year Prospective Study. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 3, n. 6, p. 494–500, jun. 1999.

LAI-CHEONG, J. E.; PEREZ, A.; TANG, V.; MARTINEZ, A.; HILL, V.; MENAGÉ, H. du P. Cutaneous Manifestations of Tuberculosis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 461–466, jul. 2007.

LAWN, S. D.; ZUMLA, A. I. Tuberculosis. **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9785, p. 57–72, 2 jul. 2011.

LEBEL, M.; LASSONDE, M. Erythema Induratum of Bazin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 14, n. 5 Pt 1, p. 738–742, maio 1986.

LEONE, S.; NICASTRI, E.; GIGLIO, S.; NARCISO, P.; IPPOLITO, G.; ACONE, N. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Mycobacterium Tuberculosis Infection: A Systematic Review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. e283-291, abr. 2010.

LI, J. Y.; LO, S. T.; NG, C. S. Molecular Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Tissues Showing Granulomatous Inflammation without Demonstrable Acid-Fast Bacilli. **Diagnostic Molecular Pathology: The American Journal of Surgical Pathology, Part B**, v. 9, n. 2, p. 67–74, jun. 2000.

LIBRATY, D. H.; BYRD, T. F. Cutaneous Miliary Tuberculosis in the AIDS Era: Case Report and Review. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 23, n. 4, p. 706–710, out. 1996.

LJUBENOVIC, M. S.; LJUBENOVIC, D. B.; BINIC, I. I.; JANKOVIC, A. S.; JANCIC, S. A. Cutaneous Tuberculosis and Squamous-Cell Carcinoma. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 86, n. 3, p. 541–544, jun. 2011.

LONGMAN, C. F.; CAMPION, T.; BUTLER, B.; SUARIS, T. D.; KHANAM, A.; KUNST, H.; TIBERI, S.; O'KEEFFE, S. A. Imaging Features and Diagnosis of Tuberculosis of the Breast. **Clinical Radiology**, v. 72, n. 3, p. 217–222, mar. 2017.

LOTH, E. A.; CASTRO, S. V. de; SILVA, J. R. da; GANDRA, R. F. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 5, p. 636–637, out. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822011000500023&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 28 dez. 2017.

LUCAS, S. Bacterial diseases. In: LEVER, W. F.; ELDER, D. E. (Ed.). **Lever's histopathology of the skin**. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 561–565.

MARCO, A.; SOLÉ, R.; RAGUER, E.; ARANDA, M. Tuberculous gumma or metastatic tuberculous abscess as initial diagnosis of tuberculosis in an immunocompetent patient: an unusual presentation. **Revista Española de Sanidad Penitenciaria**, v. 16, n. 2, p. 59–62, out. 2014. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1575-06202014000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 11 dez. 2017.

MARCOVAL, J.; ALCAIDE, F. Evolution of Cutaneous Tuberculosis over the Past 30 Years in a Tertiary Hospital on the European Mediterranean Coast. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 38, n. 2, p. 131–136, mar. 2013.

MARINOPOULOS, S.; LOURANTOU, D.; GATZIONIS, T.; DIMITRAKAKIS, C.; PAPASPYROU, I.; ANTSAKLIS, A. Breast Tuberculosis: Diagnosis, Management and Treatment. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 3, n. 11, p. 548–550, 2012.

MASCARÓ, J. M.; BASELGA, E. Erythema Induratum of Bazin. **Dermatologic Clinics**, v. 26, n. 4, p. 439–445, v, out. 2008.

MCLACHLAN, I.; VISSER, W. I.; JORDAAN, H. F. Skin Conditions in a South African Tuberculosis Hospital: Prevalence, Description, and Possible Associations. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 11, p. 1234–1241, nov. 2016.

MCNUTT, N. S.; MORENO, A.; CONTRERAS, F. Inflammatory diseases of the subcutaneous fat. In: ELDER, D.; ELENITSAS, R.; JOHNSON, B. L. (Ed.). **Lever's histopathology of the skin**. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 529–531.

MEGGIORINI, M. L.; VITOLO, D.; RUSSO, A.; TRINCHIERI, V.; DE FELICE, C. Breast Tuberculosis: Rare but Still Present in Italy--a Case of Mycobacterium Breast Infection. **Breast Disease**, v. 33, n. 4, p. 177–182, 2012 2011.

MEHMOOD, N.; NAWAZ, A.; KHAN, U. A. Tuberculous mastitis-presentation and outcome in our setup. **Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 245–250, 2009.

MEHTA, M.; ANJANEYAN, G.; RATHOD, K.; VORA, R. V. Multifocal Cutaneous Tuberculosis in Immunocompetent Individual. **Journal of clinical and diagnostic research**, v. 9, n. 12, p. WD01-02, dez. 2015.

MEINTJES, G.; LAWN, S. D.; SCANO, F.; MAARTENS, G.; FRENCH, M. A.; WORODRIA, W.; ELLIOTT, J. H.; MURDOCH, D.; WILKINSON, R. J.; SEYLER, C.; JOHN, L.; VAN DER LOEFF, M. S.; REISS, P.; LYNEN, L.; JANOFF, E. N.; GILKS, C.; COLEBUNDERS, R.; INTERNATIONAL NETWORK FOR THE STUDY OF HIV-ASSOCIATED IRIS. Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Case Definitions for Use in Resource-Limited Settings. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 8, n. 8, p. 516–523, ago. 2008.

MELLO, F. C. de Q.; SOUZA, G. R. M. de; MARINHO, J. M. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em adultos. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Ed.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: Araújo Silva Farmacêutica, 2011. p. 59–71.

MERT, A.; OZARAS, R.; OZTURK, R.; TABAK, F.; BILIR, M.; AKTUGLU, Y. Cutaneous Tuberculosis: An Evaluation of 7 Cases. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 34, n. 7, p. 552–554, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 26 nov. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica - Dados**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/741-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/11485-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 6 dez. 2017a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números.**, 2016b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/21/Apresentacao-sobre-os-principais-indicadores-da-tuberculose.pdf>>. Acesso em: 26 nov. 2017c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 26 nov. 2017d.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico - Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil**, 2017a. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>>. Acesso em: 6 dez. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico HIV/Aids 2017**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>. Acesso em: 28 dez. 2017b.

MOON, S.-H.; SHIN, M.-K.; LEE, M.-H. Case of Simultaneous Occurrence of Papulonecrotic Tuberculid and Erythema Induratum. **The Journal of Dermatology**, v. 40, n. 2, p. 138–139, fev. 2013.

MOTTA, A.; FELICIANI, C.; TOTO, P.; DE BENEDETTO, A.; MORELLI, F.; TULLI, A. Lupus Vulgaris Developing at the Site of Misdiagnosed Scrofuloderma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 17, n. 3, p. 313–315, maio 2003.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 21, n. 1, 2011. Disponível em:

<<http://rmmg.medicina.ufmg.br/index.php/rmmg/article/view/337/325>>. Acesso em: 7 dez. 2017.

MUTO, J.; KURODA, K.; TAJIMA, S. Papular Tuberculides Post-BCG Vaccination: Case Report and Review of the Literature in Japan. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 31, n. 4, p. 611–612, jul. 2006.

NASCIMENTO, L. V. **Tuberculose Cutanea Indurativa**, 1982. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] – Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1982.

NAWAZ, A.; KHAN, M. I. Tuberculous mastitis-presentation and outcome in our setup. **Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 245–250, 2009.

PACHECO, C.; SILVA, E.; MIRANDA, J.; DUARTE, R. Cutaneous Tuberculosis as Metastatic Tuberculous Abscess. **Jornal Brasileiro de Pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 41, n. 2, p. 200–202, abr. 2015.

PADMAVATHY, L.; LAKSHMANA, R.; ETHIRAJAN, N.; MANOHAR, U.; KRISHNASWAMY, B. K. Scrofuloderma: A Clinicopathological and Epidemiological Study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 74, n. 6, p. 700, dez. 2008.

PALACI, M.; MELLO, F. C. de Q. Métodos Laboratoriais em tuberculose. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Ed.). **Tuberculosis**. Rio de Janeiro: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2011. p. 41–48.

PANDHI, D.; REDDY, B. S. N.; CHOWDHARY, S.; KHURANA, N. Cutaneous Tuberculosis in Indian Children: The Importance of Screening for Involvement of Internal Organs. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 18, n. 5, p. 546–551, set. 2004.

PANIAGO, A. M. M.; AGUIAR, J. I. A.; AGUIAR, E. S.; CUNHA, R. V. da; PEREIRA, G. R. de O. L.; LONDERO, A. T.; WANKE, B. Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 4, p. 455–459, jul. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822003000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 28 dez. 2017.

PEIRSE, M.; HOUSTON, A. Extrapulmonary Tuberculosis. **Medicine**, v. 45, n. 12, p. 747–752, dez. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303917302487>>. Acesso em: 8 dez. 2017.

PIZZARIELLO, G.; FERNÁNDEZ PARDAL, P.; D'ATRI, G.; NOVAC, V.; URANGA, A. Espectro clínico de tuberculosis cutánea. **Revista argentina de dermatología**, v. 89, n. 3, p. 177–187, set. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-300X2008000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 14 dez. 2017.

PRASAD, P. V. S.; AMBUJAM, S.; PAUL, E. K.; VELIATH, B. K. A. Multifocal tuberculous verrucosa cutis: an unusual presentation. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 49, p. 229–230, 2002.

PUNEET; TIWARY, S. K.; RAGINI, R.; SINGH, S.; GUPTA, S. K.; SHUKLA, V. K. Breast Tuberculosis: Still Common In India. **The Internet Journal of Tropical Medicine**, v. 2, n. 2, 31 dez. 2004. Disponível em: <<http://ispub.com/IJTM/2/2/5834>>. Acesso em: 8 dez. 2017.

PURI, N. A CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH CUTANEOUS TUBERCULOSIS. **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 5, p. 550–552, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221221/>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

R CORE TEAM. **R: The R Project for Statistical Computing**. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 26 nov. 2017.

RADEMAKER, M.; LOWE, D. G.; MUNRO, D. D. Erythema Induratum (Bazin's Disease). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 21, n. 4 Pt 1, p. 740–745, out. 1989.

RAJA, A. Immunology of Tuberculosis. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 120, n. 4, p. 213–232, out. 2004.

RAJAN, J.; MATHAI, A. T.; PRASAD, P. V. S.; KAVIARASAN, P. K. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 3, p. 332–334, maio 2011.

RAMESH, J.; KUMAR, J. Cutaneous tuberculosis. **Expert Review of Dermatology**, v. 5, n. 4, p. 417–431, 2010.

RAVIGLIONE, M. C.; O'BRIEN, R. J. Tuberculose. In: FAUCI, A. S.; BRAUNWALD, E.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L.; LOSCALZO, J.; HARRISON, T. R. (Ed.). **Harrison medicina interna**. 17.ed ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008. 1p. 1006–1020.

REGNIER, S.; OUAGARI, Z.; PEREZ, Z. L.; VEZIRIS, N.; BRICAIRE, F.; CAUMES, E. Cutaneous Miliary Resistant Tuberculosis in a Patient Infected with Human Immunodeficiency Virus: Case Report and Literature Review. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 34, n. 8, p. e690-692, dez. 2009.

REQUENA L; YUS ES; KUTZNER H. Distúrbios do tecido subcutâneo. In: **Fitzpatrick tratado de dermatologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. 1p. 569–585.

RHODES, J.; CACCETTA, T. P.; TAIT, C. Lupus Vulgaris: Difficulties in Diagnosis. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 54, n. 2, p. e53-55, maio 2013.

ROHATGI, P. K.; PALAZZOLO, J. V.; SAINI, N. B. Acute Miliary Tuberculosis of the Skin in Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 26, n. 2 Pt 2, p. 356–359, fev. 1992.

SALGAME, P. Host Innate and Th1 Responses and the Bacterial Factors That Control Mycobacterium Tuberculosis Infection. **Current Opinion in Immunology**, v. 17, n. 4, p. 374–380, ago. 2005.

SALVATO, M. A.; FERREIRA, P. C. G.; DUARTE, A. J. M. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. **Estudos Econômicos (São Paulo)**, v. 40, n. 4, p. 753–791, 2010.

SANT'ANNA, F. M.; VELASQUE, L.; COSTA, M. J.; SCHMALTZ, C. A.; MORGADO, M. G.; LOURENÇO, M. C.; GRINSZTEJN, B.; ROLLA, V. C. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Used Concomitantly with Rifampicin in Patients with Tuberculosis and AIDS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 362–366, out. 2009.

SANTOS, J. B. D.; FIGUEIREDO, A. R.; FERRAZ, C. E.; OLIVEIRA, M. H. de; SILVA, P. G. da; MEDEIROS, V. L. S. de. Cutaneous Tuberculosis: Epidemiologic, Etiopathogenic and Clinical Aspects - Part I. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 89, n. 2, p. 219–228, abr. 2014a.

SANTOS, J. B. D.; MEDEIROS, J.; ANA ROBERTA FIGUEIREDO; FERRAZ, C. E.; OLIVEIRA, M. H. de; SILVA, P. G. da. Tuberculose cutânea: diagnóstico, histopatologia e tratamento - Parte II*. **An Bras Dermatol**, v. 89, 2014b. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br//detalhe-artigo/102077>>.

SCHNEIDER, J. W.; JORDAAN, H. F. The Histopathologic Spectrum of Erythema Induratum of Bazin. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 19, n. 4, p. 323–333, ago. 1997.

SEGURA, S.; PUJOL, R. M.; TRINDADE, F.; REQUENA, L. Vasculitis in Erythema Induratum of Bazin: A Histopathologic Study of 101 Biopsy Specimens from 86 Patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 5, p. 839–851, nov. 2008.

SELLAMI K; BOUDAYA S; CHAABANE H; AMOURI M; MASMOUDI A; MSEDDEI M; TURKI H. Twenty-Nine Cases of Lupus Vulgaris. **Med Mal Infect**, v. 46, n. 2, p. 93–5, 03PY - 2016 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.12.007>>.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A. Extrapulmonary Tuberculosis. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 120, n. 4, p. 316–353, out. 2004.

SHARMA, S.; SEHGAL, V. N.; BHATTACHARYA, S. N.; MAHAJAN, G.; GUPTA, R. Clinicopathologic Spectrum of Cutaneous Tuberculosis: A Retrospective Analysis of 165 Indians. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 37, n. 6, p. 444–450, jun. 2015.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; FILHO, T.; QUEIROZ, F. de; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; MORETTI, M. L. Guideliness in paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 297–310, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822006000300017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 31 jan. 2018.

SHIMIZU, A.; TAKAHASHI, A.; NEGISHI, I.; TAMURA, A.; ISHIKAWA, O. The Close Association of Lymphadenitis Tuberculosa and Erythema Induratum of Bazin in Japanese Patients. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 207, n. 4, p. 426–427, 2003.

SILVA, G. A. R. da; MOTTA, R. N.; CARVALHO, R. de S.; LUPI, O.; AZEVEDO, M. C. V. M. de; FERRY, F. R. de A. Cutaneous tuberculous gummas in a patient with polymyositis*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 98–101, fev. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0365-05962013000100098&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 10 dez. 2017.

SILVA, M. T. T.; ANTUNES, S. L. G.; ROLLA, V. C.; GALHARDO, M. C. G.; SANT'ANA, F. M.; DO VALLE, A. F. Distal Painful Peripheral Neuropathy Associated with Erythema Induratum of Bazin. **European Journal of Neurology**, v. 13, n. 12, p. e5-6, dez. 2006.

SPELTA, K.; DINIZ, L. M. Cutaneous Tuberculosis: A 26-Year Retrospective Study in an Endemic Area of Tuberculosis, Vitória, Espírito Santo, Brazil. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, v. 58, p. 49, 11 2016.

STACK, R. J.; BICKLEY, L. K.; COPPEL, I. G. Miliary Tuberculosis Presenting as Skin Lesions in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, n. 5 Pt 2, p. 1031–1035, nov. 1990.

STOCKAMP, N. W.; PAUL, S.; SHARMA, S.; LIBKE, R. D.; BOSWELL, J. S.; NASSAR, N. N. Cutaneous Tuberculosis of the Penis in an HIV-Infected Adult. **International journal of STD & AIDS**, v. 24, n. 1, p. 57–58, jan. 2013.

SUTHAR, C.; RANA, T.; SINGH, U. B.; SINGH, M.; RAMESH, V.; SHARMA, V. K.; RAMAM, M. MRNA and DNA PCR Tests in Cutaneous Tuberculosis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 79, n. 1, p. 65–69, fev. 2013.

SWAMINATHAN, S.; PADMAPRIYADARSINI, C.; NARENDRAN, G. HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Update. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 50, n. 10, p. 1377–1386, 15 maio 2010.

TAN, S. H.; TAN, B. H.; GOH, C. L.; TAN, K. C.; TAN, M. F.; NG, W. C.; TAN, W. C. Detection of Mycobacterium Tuberculosis DNA Using Polymerase Chain Reaction in Cutaneous Tuberculosis and Tuberculids. **International Journal of Dermatology**, v. 38, n. 2, p. 122–127, fev. 1999.

TAPPEINER, G. Tuberculosis and infections with atypical mycobacteria. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; BARBARA A GILCHREST; PALLER, A. S.; LEFFEL, D. J. (Ed.). **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. 7th. ed. New York: Mc Graw Hill, 2008. 1p. 1768–1775.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 323–334, 2007.

TERRANOVA, M.; PADOVESE, V.; FORNARI, U.; MORRONE, A. Clinical and Epidemiological Study of Cutaneous Tuberculosis in Northern Ethiopia. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 217, n. 1, p. 89–93, 2008.

TEWARI, M.; SHUKLA, H. S. Breast Tuberculosis: Diagnosis, Clinical Features & Management. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 122, n. 2, p. 103–110, ago. 2005.

THAMI, G. P.; KAUR, S.; KANWAR, A. J.; MOHAN, H. Lichen Scrofulosorum: A Rare Manifestation of a Common Disease. **Pediatric Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 122–126, abr. 2002.

TIBERI, S.; CARVALHO, A. C. C.; SULIS, G.; VAGHELA, D.; RENDON, A.; MELLO, F. C. de Q.; RAHMAN, A.; MATIN, N.; ZUMLA, A.; PONTALI, E. The Cursed Duet Today: Tuberculosis and HIV-Coinfection. **Presse Medicale (Paris, France: 1983)**, v. 46, n. 2 Pt 2, p. e23–e39, mar. 2017.

TRAVASSOS, C.; WILLIAMS, D. R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 660–678, jun. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2004000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 12 jan. 2018.

VAN ZYL, L.; DU PLESSIS, J.; VILJOEN, J. Cutaneous Tuberculosis Overview and Current Treatment Regimens. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 95, n. 6, p. 629–638, dez. 2015.

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**, v. 31, n. 2, p. 134–139, abr. 2011.

VASHISHT, P.; SAHOO, B.; KHURANA, N.; REDDY, B. S. N. Cutaneous Tuberculosis in Children and Adolescents: A Clinico-histological Study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 21, n. 1, p. 40–47, jan. 2007.

VERMA, R.; VASUDEVAN, B.; PRAGASAM, V.; BADAD, A. A Case of Extensive Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Indian Journal of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 422, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103297/>>. Acesso em: 15 dez. 2017.

VERMA, S.; VERMA, G.; SHANKER, V.; TEGTA, G. R.; SHARMA, A.; PANDEY, M. L. Facial Lupus Vulgaris of Bilateral Periorbital Skin and Conjunctiva: A Case Report and Brief Review. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 33, n. 1, p. 168–171, mar. 2015.

VIEITES, B.; SUAREZ-PENARANDA, J. M.; PEREZ DEL MOLINO, M. L.; VAZQUEZ-VEIGA, H.; PARDO, F.; DEL RIO, E.; SANCHEZ-AGUILAR, D.; FORTEZA, J. Recovery of Mycobacterium Tuberculosis DNA in Biopsies of Erythema Induratum-Results in a Series of Patients Using an Improved Polymerase Chain Reaction

Technique. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 6, p. 1394–1396, jun. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2005.06650.x>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

VINODKUMAR, S.; MATHANRAJ, S.; KUMAR, N. N.; VENUGOPAL, J.; BASU, D. Miliary Pulmonary Tuberculosis with Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 80, n. 3, p. 266, 5 jan. 2014. Disponível em: <<http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2014;volume=80;issue=3;spage=266;epage=267;aulast=VinodKumar;type=0>>. Acesso em: 4 mar. 2018.

VON HUTH, S.; ØVREHUS, A. L.; LINDAHL, K. H.; JOHANSEN, I. S. Two Cases of Erythema Induratum of Bazin--a Rare Cutaneous Manifestation of Tuberculosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 38, p. 121–124, set. 2015.

VORA, R. V.; DIWAN, N. G.; RATHOD, K. J. Tuberculosis Verrucosa Cutis with Multifocal Involvement. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 7, n. 1, p. 60–62, fev. 2016.

WANG, H.; WU, Q.; LIN, L.; CUI, P. Cutaneous Tuberculosis: A Diagnostic and Therapeutic Study of 20 Cases. **The Journal of Dermatological Treatment**, v. 22, n. 6, p. 310–314, dez. 2011.

WANG, X.; BARNES, P. F.; DOBOS-ELDER, K. M.; TOWNSEND, J. C.; CHUNG, Y.; SHAMS, H.; WEIS, S. E.; SAMTEN, B. ESAT-6 Inhibits Production of IFN-Gamma by Mycobacterium Tuberculosis-Responsive Human T Cells. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 182, n. 6, p. 3668–3677, 15 mar. 2009.

WEEDON, D.; STRUTTON, G. Bacterial and rickettsial infections. In: **Skin pathology**. 2. ed., reprinted ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. p. 617–647.

WEI, C. Y.; LEE, C. N.; CHU, C. H.; HWANG, J. J.; LEE, C. P. Determination of the Sensitivity and Specificity of PCR Assays Using Different Target Dnas for the Detection of Mycobacterium Tuberculosis. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 15, n. 7, p. 396–405, jul. 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Global tuberculosis report 2017**. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 26 nov. 2017.

YADAV, P.; MENDIRATTA, V.; NIKITA; CHANDER, R. Concurrent Lichen Scrofulosorum and Papulonecrotic Tuberculid in a Patient with Tubercular Lymphadenitis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 80, n. 5, p. 483, out. 2014.

YATES, V. Mycobacterial infections. In: BURNS, T.; BREATHNACH, S.; COX, N.; GRIFFITHS, C. (Ed.). **Rook's textbook of dermatology**. 8th. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2010. 2p. 31.1-30.

YATES, V. M.; ORMEROD, L. P. Cutaneous Tuberculosis in Blackburn District (U.K.): A 15-Year Prospective Series, 1981-95. **The British Journal of Dermatology**, v. 136, n. 4, p. 483–489, abr. 1997.

YEN, A.; FEARNEYHOUGH, P.; RADY, P.; TYRING, S.; DIVEN, D. Erythema Induratum of Bazin as a Tuberculid: Confirmation of Mycobacterium Tuberculosis DNA Polymerase Chain Reaction Analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 99–101, jan. 1997.

ZAWIRSKA, A.; ADAMSKI, Z.; STAWICKA, E.; SCHWARTZ, R. A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Developing in Lupus Vulgaris Exfoliatus Persistent for 40 Years. **International Journal of Dermatology**, v. 48, n. 2, p. 125–127, fev. 2009.

ZHANG, L.-J. Combination of Laboratory Diagnostic Tests for Cutaneous Tuberculosis. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 271–272, set. 2016.

ZHANG, Q. Immunology of Tuberculosis. **World Journal of Experimental Medicine**, v. 2, n. 4, p. 70, 2012. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/2220-315X/full/v2/i4/70.htm>>. Acesso em: 7 dez. 2017.

ZOUHAIR, K.; AKHDARI, N.; NEJJAM, F.; OUAZZANI, T.; LAKHDAR, H. Cutaneous Tuberculosis in Morocco. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 3, p. 209–212, maio 2007.

ANEXOS

ANEXO A - CONSULTA DE ACOMPANHAMENTO NO PROTOCOLO DE TUBERCULOSE

DUM:

Sinais vitais: Peso Altura FC FR PA

Tipo de diagnóstico:

Forma clínica:

Tratamento TB:

Adesão: 0 = NÃO e 1 = SIM
faltou alguma consulta []
tomou remédio todos os dias []
número de dias sem tomar remédio []
quais medicamentos não foram tomados?

Sorologia anti-HIV:

Tratamento antirretroviral em uso:

Doenças que ocorreram desde a última consulta e tratamentos utilizados para essas doenças com data de início e fim:

Resultado de exames micobacteriológicos:

Resultados de exames clinicamente significativos:

Eventos adversos:

Medicações concomitantes:

Sinais e sintomas: 0 = NÃO e 1 = SIM
Insônia [] Início/término
Cefaléia [] Início/término
Convulsões [] Início/término
Parestesia [] Início/término
Tremores [] Início/término
Redução da acuidade visual [] Início/término
Dor ocular [] Início/término

Odinofagia [] Início/término
 Rouquidão [] Início/término
 Emagrecimento [] Início/término
 >10% do peso habitual []
 Febre [] Início/término
 Calafrios [] Início/término
 Sudorese [] Início/término
 Fraqueza [] Início/término
 Anorexia [] Início/término
 Dispneia [] Dispneia aos esforços [] Início/término
 Dispneia de repouso [] Início/término
 Tosse [] Início/término
 Escarro purulento [] Início/término
 Hemoptóicos/ Hemoptise [] Início/término
 Dor torácica [] Início/término
 Náusea [] Início/término
 Vômitos [] Início/término
 Dor abdominal [] Início/término
 Constipação [] Início/término
 Diarréia [] Início/término
 Alterações genitourinário [] Início/término
 Disúria [] Início/término
 Polaciúria [] Início/término
 Noctúria [] Início/término
 Artralgia [] Início/término
 Mialgia [] Início/término
 Rash [] Início/término
 Linfadenomegalia [] Início/término
 Outros sintomas [] qual?

Exame físico:

estado geral
 estado de nutrição
 dermatológico []
 hematopoiético/linfático []
 linfonodos: []
 localizados [] generalizado []
 cervical [] submandibular [] axilar [] supraclavicular [] inguinal/femoral []
 generalizado [] mediastinal [] abdominal []
 características da adenomegalia:
 olhos ouvido garganta []
 aparelho respiratório []
 consolidação []
 sibilos []
 derrame pleural []
 coração []
 abdomen [] hepatomegalia [] esplenomegalia []
 genitourinario []
 osteomuscular []
 neurologico []

extremidades:

edema [] localização:

baqueteamento digital []

Índice de Karnofsky (consulte a tabela abaixo):

(%)	Descrição
100	Atividade normal
90	Atividades normais com pequenos sinais e sintomas de doença
80	Atividades normais com esforços, alguns sinais e sintomas de doença
70	Incapaz de atividades normais, mas é autônomo.
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar-se na maior parte do dia
50	Requer assistência permanente e freqüentes cuidados médicos
40	Necessidade de assistência especializada
30	Gravemente doente, confinado ao leito
20	Necessidade de hospitalização e de tratamento intensivo
10	Moribundo, doença rapidamente progressiva

É um caso de reação paradoxal?

Exames solicitados:

Conduta:

Data da próxima consulta:

ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Maria Clara Gutierrez Galhardo, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado: **"Evolução clínica e terapêutica dos pacientes com tuberculose cutânea atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz – RJ, entre 2000 e 2016"**, comprometo-me em manter a confidencialidade e a privacidade dos participantes do projeto. As identidades dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade. Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, ____ / ____ / _____

Maria Clara Gutierrez Galhardo

ANEXO C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Evolução clínica e terapêutica dos pacientes com tuberculose cutânea atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz – RJ, entre 2000 e 2016.

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre a tuberculose cutânea. Este estudo visa obter mais conhecimentos sobre esta infecção causada por uma micobactéria chamada *Mycobacterium tuberculosis* que acomete não somente os pulmões, mas que também afeta a pele podendo mesmo ser fatal se não tratada.

Sua participação neste estudo será de comparecer às consultas marcadas e responder a um questionário a cada vez que você vier, além de realizar exames complementares para o diagnóstico e tratamento da tuberculose. Os exames realizados durante este estudo são aqueles necessários para o diagnóstico da sua doença e, portanto, necessários para sua cura.

A obtenção de outros materiais clínicos como líquido pleural, peritoneal, cefalorraquidiano, gânglios e outros só serão feitos mediante a indicação clínica. Os objetivos desse estudo serão o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento da tuberculose. No sangue coletado serão realizados hemograma e dosagens bioquímicas e cultura para micobactérias. Será também pesquisada a presença da micobactéria no escarro e em outros materiais clínicos. Caso seja encontrada essa micobactéria no seu corpo o tratamento específico para a doença lhe será prontamente oferecido.

Os resultados obtidos nesse estudo serão ditos a você e considerados estritamente confidenciais, podendo, no entanto ser divulgados na forma de comunicação científica, mas não será permitida a sua identificação, o que garante a sua privacidade. Os resultados desse estudo poderão não o beneficiar diretamente, mas poderão no futuro beneficiar outras pessoas com essa doença.

Serão coletados na primeira avaliação, 15, 30, 60, 120 e 180 dias após o início do tratamento, 20 ml de sangue (por punção na veia do antebraço) e amostras de escarro. A retirada do sangue poderá ser realizada por médico, enfermeiro ou técnico do INI. A coleta do sangue poderá causar dor e resultar, em alguns casos, numa mancha arroxeadada (equimose) que pode durar de 3 a 15 dias.

Todos os cuidados apropriados serão tomados com uso de seringa e gaze descartáveis e álcool, para limpeza local.

As radiologias de tórax serão feitas na avaliação inicial, 30, 60 e 120 dias após o início do tratamento. O médico responsável deve te explicar o conteúdo dessas informações quando você não for capaz de compreender e deve se colocar à disposição para responder todas as suas perguntas sempre que você tiver novas dúvidas. Você tem a liberdade de consultar outros pesquisadores envolvidos nesse estudo.

Sua participação é inteiramente voluntária. E você pode, a qualquer momento, desistir de participar do estudo sem prejuízo para o seu tratamento e acompanhamento.

Você receberá uma via assinada desse termo de consentimento assinado por você e pelo pesquisador. Assim, você está consentindo voluntariamente em participar deste estudo, permitindo, portanto que os procedimentos sejam realizados em você. Ao assinar este documento, você não abrirá mão de nenhum direito legal.

Nome do participante em letra legível

Data

Assinatura do participante

Nome do Pesquisador Responsável

Data

Assinatura do Pesquisador Responsável

Nome do representante legal

Data

Assinatura do representante legal

Se este termo de consentimento tiver sido lido para o paciente porque ele é incapaz de ler o documento, uma testemunha imparcial e sem vínculo com a pesquisa

ou com o investigador deve estar presente durante o consentimento e assinar a seguinte declaração: Declaro que as informações contidas no presente termo de consentimento e outras informações escritas foram explicadas ao paciente de maneira precisa e parecem ter sido por ele compreendidas. O paciente concordou em participar do estudo de livre e espontânea vontade.

Nome da testemunha imparcial	Data
------------------------------	------

Assinatura da testemunha imparcial

Se tiver alguma dúvida sobre a sua participação no estudo ou alguma outra dúvida sobre seus direitos como participante de pesquisa clínica entre em contato com:

Maria Clara Gutierrez Galhardo.
Instituto Nacional de infectologia Evandro Chagas - Fiocruz
Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia _ Lapidlin - Derm
Av. Brasil, 4365 – Manguinhos, Rio de Janeiro – RJ - CEP 21040-900
Telefone: (21) 3865-9578 / Telefone de Emergência: (21) 98729-4222
E-mail: maria.clara@ini.fiocruz.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INI será capaz de orientar e defender os seus interesses como voluntário da pesquisa. Em caso de dúvidas, você poderá consultá-lo:

Coordenadora do CEP: Dra. Lea Camilo Coura
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos, Rio de Janeiro- RJ - CEP 21040-900
Telefone: (21) 3865-9585
E-mail: CEP@ini.fiocruz.br

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução clínica e terapêutica dos pacientes com tuberculose cutânea atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, FIOCRUZ, RJ, entre 2000 e 2016.

Pesquisador: MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57208016.9.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.667.721

Apresentação do Projeto:

A tuberculose cutânea (TBC) é uma forma rara extrapulmonar causada pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*, eventualmente pelo *M. óbvios* e mais raramente pelo bacilos Calmette-Guerin (BCG). A infecção pode se dar através da via exógena (cancro tuberculoso, tuberculose verrucosa e alguns casos de lúpus vulgar) ou por via endógena (maioria dos casos de lúpus vulgar, tuberculose gomosa, escrofuloderma, tuberculose miliar e tuberculose orificial). As tuberculides são formas de hipersensibilidade e se apresentam como papulonecrotica, líquen escrofulosorum ou tuberculide liquenoide e o eritema endureado de Bazin. Estima-se que a TBC represente 1-2% dos casos de tuberculose (TB) extrapulmonar. No entanto, apesar da alta prevalência da TB no Brasil, desconhece-se a real frequência da TBC devido a variedade das apresentações clínicas, a falta de familiaridade com elas e principalmente devido a escassez de estudos clínicos da TBC, sendo a maioria relato de casos clínicos isolados. Faz-se imprescindível um estudo de casuística da doença. Desde o ano 2000, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - Fiocruz, passou a ser Centro de Referência de tuberculose no Rio de Janeiro, com cerca de 1000 casos já atendidos. Por isso, o objetivo desse estudo é a avaliação clínica, epidemiológica, laboratorial e evolutiva de pacientes com TBC atendidos no INI. O período do estudo será de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Os pacientes suspeitos de tuberculose

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.667.721

cutânea serão submetidos a coleta de material, por meio de biopsia da lesão e ou aspirado de exsudato com drenagem de fistulas cutâneas. Os materiais coletados serão encaminhados aos laboratórios de Anatomia Patológica e Bacteriologia do INI. No laboratório de Anatomia Patológica serão realizados cortes histológicos para colorações de rotina (Hematoxilina e Eosina) e técnicas especiais que permitam a visualização do bacilo (Wade) e outros microrganismos (PAS Grocott, Gram, entre outras). Para a cultura será utilizado o meio de cultura Lowenstein Jensen. A avaliação clínica e coleta de dados ocorre através de uma ficha padrão com dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e resultados de exames laboratoriais, preenchidas a cada consulta médica durante todo o tratamento da TB (inclusão 15 dias após o tratamento, 30 dias, 60 dias, 120 e 180 dias). Utilizara fundamentalmente a base de dados do INI e a consulta ao prontuário médico quando necessário (Anexo 3). Teste tuberculínico, assim como exames laboratoriais (hemograma completo, glicose, creatinina, ureia, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase e transaminases séricas) e de imagem (Radiografia de tórax) são realizados. Restante conforme a indicação clínica. Os dados a serem coletados de TBC no sistema de notificação e vigilância dos casos de TB, será mediante a contato prévio com as devidas secretarias municipal e estadual do Rio de Janeiro. Serão incluídos pacientes com formas clínicas compatíveis com TBC com uma ou mais das três situações laboratoriais: 1- isolamento de *M. tuberculosis* a partir de exsudato, aspirado ou fragmento de pele; 2- visualização do agente nos espécimes oriundos da pele; e, 3- exame histopatológico de pele com presença de granuloma tuberculoide; Nos casos suspeitos de tuberculides também serão considerados os casos histopatológicos de paniculite granulomatosa lobular e os com histopatológico de necrose dérmica acompanhada de infiltrado granulomatoso e vasculite, ambos associados a teste tuberculínico reator (> 10 mm). Serão critérios de exclusão, os que não terminaram o tratamento anti-TB. As variáveis obtidas a partir de revisão de registros dos prontuários médicos -- Idade, sexo, cor (autodeclarada), renda, escolaridade, ocupação, procedência, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, associação com outras formas clínicas de apresentação da tuberculose, comorbidade, resultado da baciloscopia, cultura, alterações histopatológicas, presença de bacilos nos cortes histológicos, ocorrência de reações adversas e suspensão dos medicamentos, avaliação da adesão e tratamentos realizados. Nos pacientes HIV, linfócitos T CD4+ em valor absoluto e porcentagem, carga viral de HIV em valor absoluto e logaritmo, início da terapia antirretroviral, evolução para cura e recidiva -- serão armazenadas em um banco de dados (Excel) e analisadas utilizando os programas estatísticos SPSS e/ou R-Project. Todos os testes de hipótese serão realizados levando em consideração um nível de significância de 5%. As estimativas de incidências, razão de chances e seus respectivos intervalos

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.667.721

de confiança serão calculados para avaliação da associação dos fatores relacionados aos desfechos de interesse: Desfecho Primário: cura clínica; e, desfecho Secundário: tempo de tratamento. Tabelas de contingência e/ou modelos de regressão logística serão utilizados. Testes de normalidade serão aplicados para avaliar a distribuição da população do estudo para cada variável analisada. No que se refere aos dados que necessitem de análise comparativa, o teste t ou de Mann-Whitney (na dependência do padrão de distribuição) será utilizado para as variáveis quantitativas e o teste 2 (qui-quadrado) ou teste exato de Fisher para as qualitativas. Será, então, um estudo descritivo de série de casos de pacientes com TBC atendidos pelo Centro de Referência por levantamento de prontuário do período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 e avaliação prospectiva de casos novos durante o ano de 2016. Espera-se, dessa forma, contribuir para uma compreensão mais precisa dos aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos da TBC no nosso meio na presença ou não de outras comorbidades.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliação dos aspectos clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos dos casos de TBC atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, no período compreendido de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Objetivo Secundário: 1) Descrever os aspectos sociodemográficos, epidemiológicos e clínico-evolutivos da TBC; 2) Avaliar o tempo de duração de doença, a presença de comorbidades, a coinfeccao pelo HIV e outras doenças endêmicas; 3) Relatar os métodos de diagnóstico empregados, a resposta ao tratamento e a ocorrência de recidivas; 4) Acessar o sistema de notificação e vigilância dos casos de TB no Rio de Janeiro com o objetivo de estimar a frequência de casos de TBC; e, 5) Descrever os aspectos anatomopatológicos dos fragmentos de biopsias cutâneas realizadas de TBC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados. Segundo a pesquisadora, Riscos: Além dos riscos inerentes das coletas de espécimes clínicos protocolares nos diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes os voluntários que consentirem a sua participação no estudo proposto terão o risco de perda de confidencialidade de suas informações clínicas de prontuários que serão armazenadas sob a responsabilidade da pesquisadora principal conforme termo assinado e anexo a esse protocolo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de extrema relevância.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 1.667.721

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3 do arquivo "Termos.docx"); "Termo de Compromisso e Confidencialidade"; e, "Pedido de Autorização para Dispensa de Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

Recomendações:

A seguinte recomendação PODE ser seguida pela pesquisadora responsável pelo estudo no momento da ressubmissão do mesmo:

(1) Substituir o texto "Não há riscos. Os procedimentos realizados, assim como o tratamento, estão incluídos dentro de uma rotina de atendimento ao paciente.", na avaliação de risco dos voluntários de pesquisa, por "Além dos riscos inerentes das coletas de espécimes clínicos (coleta de sangue, biópsia, etc.) protocolares nos diagnóstico e acompanhamento clínico de pacientes com formas ativas de TB no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, os voluntários que consentirem sua participação no estudo proposto terão apenas mais o risco de perda de confidencialidade de suas informações clínicas de prontuários que serão armazenadas sob minha responsabilidade; conforme termo assinada e anexo a esse protocolo.", ou similar.

R: Retirado: Não há riscos. Os procedimentos realizados, assim como o tratamento, estão incluídos dentro de uma rotina de atendimento ao paciente. Substituído: Além dos riscos inerentes das coletas de espécimes clínicos protocolares nos diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes os voluntários que consentirem a sua participação no estudo proposto terão o risco de perda de confidencialidade de suas informações clínicas de prontuários que serão armazenadas sob a responsabilidade da pesquisadora principal conforme termo assinado e anexo a esse protocolo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As seguintes recomendações DEVEM ser seguidas pela pesquisadora responsável pelo estudo no momento da ressubmissão do mesmo:

(1) Esclarecer se os voluntários de pesquisa com diagnóstico de tuberculose cutânea atendidos no Instituto Nacional de Infectologia entre 2010 e 2015 (ou princípio de 2016), coorte retrospectiva, a serem incluídos no atual estudo serão, por assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), convidados a participar do estudo, assim como para a coorte prospectiva, ou se por motivo de dificuldade de contato ou outros, prevê-se a dispensa de TCLE nesses casos?

(2) No caso de resposta AFIRMATIVA para a pendência (1), será necessário o encaminhamento de formulário de pedido de dispensa de TCLE para os casos retrospectivos a serem incluídos no

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 1.667.721

estudo, com justificativa, para nova avaliação desse comitê; modelo desse documento encontra-se disponível no CEP-IPEC;

(3) No caso de resposta AFIRMATIVA para a pendência (1), alterar na PB a informação referente à pergunta "Propoe dispensa do TCLE?" de "não" para "sim";

(4) No caso de resposta NEGATIVA para a pendência (1), comunicar imediatamente ao CEP-IPEC de sua intenção de recrutar os casos de TB cutânea retrospectivos, se possível por comunicação escrita e assinada, e considerar o estudo aprovado.

R1: A coorte retrospectiva, a ser incluída no atual estudo prevê-se a dispensa de TCLE e por isso foi anexado somente o TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE. Entretanto, por solicitação deste CEP, estamos anexando o FORMULÁRIO DE PEDIDO DE DISPENSA DE TCLE para os casos retrospectivos a serem incluídos no estudo, com a devida justificativa, para avaliação.

R2: Modificado na PB a informação sobre dispensa de TCLE. Substituído para "SIM. Na coorte retrospectiva que se constituirá anterior à data da aprovação do CEP. Na coorte prospectiva, só entrarão no estudo àqueles que assinarem o TCLE".

Uma vez esclarecidas as pendências e atendidas as recomendações, por entendermos que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos a aprovação do protocolo, com dispensa de TCLE para os voluntários de pesquisa retrospectivamente à data de aprovação do CEP, com a previsão de produção de relatórios semestrais (parciais ou final), de acordo com a Res. CNS no. 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_706563.pdf	21/07/2016 13:10:31		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaparecer1640479.docx	21/07/2016 13:10:06	MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	DISPENSATCLE.pdf	21/07/2016 13:02:26	MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.667.721

Ausência	DISPENSATCLE.pdf	21/07/2016 13:02:26	MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoPB.pdf	20/06/2016 21:42:48	Danielle Mann	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termos.docx	09/06/2016 11:58:25	Danielle Mann	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	09/06/2016 11:55:49	Danielle Mann	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	09/06/2016 11:54:53	Danielle Mann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado.docx	09/06/2016 11:51:01	Danielle Mann	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Agosto de 2016

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo-Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO E – ARTIGO

Cutaneous tuberculosis in HIV infection at a referral center in Rio de Janeiro, Brazil

Danielle Mann¹, Flávia Marinho Sant'Anna², Carolina Arana Stanis Schmaltz², Dayvison Francis Saraiva Freitas¹, Valeria Cavalcanti Rolla², Solange Cesar Cavalcante², Maria Clara Gutierrez Galhardo¹

Keywords: cutaneous tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, AIDS, IRIS.

1 - Laboratory of Clinical Research in Dermatology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 2 – Clinical Research Laboratory on Mycobacteriosis, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Abstract

Introduction

Cutaneous tuberculosis (CTB) is a rare extrapulmonary form of tuberculosis (TB), with pleomorphic clinical presentation. Despite the increase in the number of cases of TB associated with HIV infection, few cases of CTB have been reported.

Objective

To describe the cases of CTB among HIV patients from a cohort of tuberculosis patients followed at a referral center in the city of Rio de Janeiro, Brazil.

Material and Methods

A description of a series of 15 CTB and HIV cases based on secondary data during the period from 2000 to 2016. CTB was based on isolation of *M. tuberculosis* in culture or clinical response to anti-tuberculous treatment associated with positive smear or histopathology findings related to CTB from the affected skin or adjacent lymph node.

Results

Scrofuloderma was presented in 12 (80%) patients, secondary to lymph node involvement in 11 cases and to a paraspinal cold abscess in one. Scrofuloderma lymph node involvement was associated with a papulonecrotic tuberculide in one case and with pulmonary TB in seven cases (46.6%). Solitary tuberculous gumma was present in three (20%) patients. The diagnosis of CTB was based on the identification of *Mycobacterium tuberculosis* in culture in 9 patients (60%) or based on clinical response to anti-tuberculous treatment associated with positive smear of clinical specimens or to lymph node histopathology findings in 6 (40%) patients. The median CD4 cell count was 262 cells/ μ l. All patients were cured at the end of the

treatment with a median time of 6 months for healing the lesions. However, 5 needed a longer time (median of 9 months). Three patients presented immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) unmasking.

Conclusions

CTB associated with HIV infection was presented as either localized form or in association with pulmonary TB. Scrofuloderma from TB peripheral lymph nodes is established fast due to its proper characteristics of phlogose, exsudation and fistulization. However, other subacute and chronic skin lesions, such as gumma and cold abscess are not currently considered of value for TB diagnosis. Then, subacute and chronic skin lesions in HIV patients, in any immunological status, should consider CTB as a differential diagnosis and may represent a good opportunity for an early diagnosis of active TB, including when internal organs are involved.

Author summary

Cutaneous tuberculosis (CTB) is a rare extrapulmonary form of tuberculosis (TB), with pleomorphic clinical presentation. Despite the increase in the number of cases of TB associated with HIV infection, few cases of CTB have been reported. The objective of this study was to describe the cases of CTB among HIV patients from a cohort of TBs patients followed at a referral center in the city of Rio de Janeiro, Brazil.

Introduction

The association between tuberculosis (TB) and the human immunodeficiency virus (HIV) is still an important issue for public health worldwide. Individuals with HIV infection are 26 times more likely to present active TB than those people without (TIBERI et al., 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

According to the WHO Global TB Report for 2017, about 10.4 million people became ill with TB in 2016 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Brazil is in the 20th position in the classification of disease burden and the 19th in TB/HIV co-infection among countries that represent 87% of the world's cases of TB (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) with an incidence rate of TB and TB/HIV of 42 / 100,000 and 5.2/100,000 inhabitants respectively and with a general mortality rate of 2.6/100,000 and with HIV/TB of 0.9/ 100,000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Cutaneous tuberculosis (CTB) is a rare extrapulmonary form of TB and remains one of the least studied. It is estimated that 14% of TB patients present the extrapulmonary form and, among these, 1-2% as cutaneous presentation (SANTOS et al., 2014a).The skin involvement

may result from exogenous inoculation, spread from an adjacent focus or be secondary to lymphohematogenous dissemination (TAPPEINER, 2008; YATES, 2010). The clinical presentations are pleomorphic and are classified as tuberculous chancre, warty TB, lupus vulgaris, tuberculous gumma, acute miliary TB, orificial TB and scrofuloderma. There are also the tuberculides, considered immunologic reactions to *Mycobacterium tuberculosis*, classified as papulonecrotic tuberculide, lichen scrofulosorum and erythema induratum of Bazin (TAPPEINER, 2008; FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009; YATES, 2010).

Despite the increasing number of TB cases associated with HIV infection, few cases of CTB have been reported. We found 87 cases of CTB and HIV described in 12 papers in the literature since the beginning of the HIV epidemic up to and including November, 2017 (ARIANAYAGAM; ASH; JONES, 1994; HINRICHSEN et al., 1996; FERNANDES et al., 2004; HIGH; EVANS; HOANG, 2004; AKHRAS; MCCARTHY, 2007; TERRANOVA et al., 2008; REGNIER et al., 2009b; YATES, 2010; VARSHNEY; GOYAL, 2011; AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016; MCLACHLAN; VISSER; JORDAAN, 2016; SPELTA; DINIZ, 2016a). This study describes the cases of CTB among HIV infected patients followed at a referral center for TB and HIV and a team of dermatologists (in partnership) in the city of Rio de Janeiro, Brazil.

Material and Methods

A description of a series of 15 CTB and HIV cases based on secondary data of a prospective ongoing cohort study conducted at INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, since 2000. INI/ Fiocruz hospital is regarded as a center of reference for infectious diseases. During this period, 601 cases of TB and HIV were attended. We reviewed the electronic medical records (EMR) of all cases classified as CTB during the period from 2000 to 2016.

The inclusion criteria were: age ≥ 18 years with a) isolation of *M. tuberculosis* in culture of the affected skin or contiguous focus (by biopsy or aspiration); or b) clinical response to anti-tuberculous treatment associated with positive smear or histopathology showing chronic granulomatous infiltrate with necrosis of clinical specimens from the affected skin or contiguous focus (by biopsy or aspiration). The exclusion criterion was a lack of information in the medical records.

The clinical specimen that underwent TB diagnosis was submitted to a microbiologic examination that included acid-fast bacilli (AFB) detection through the Ziehl-Neelsen technique and culture in Lowenstein-Jensen medium and histopathology stained with hematoxylin-eosin and Wade. In the case of biopsy specimens, they were divided into 2 fragments: one was fixed in 10% buffered formalin, embedded in paraffin, and stained with

hematoxylin eosin and Wade for histopathological examination; and the other was kept in sterile saline, triturated, and then submitted for microbiologic examination.

All patients were submitted and monitored by a previously defined protocol that included routine laboratory tests of blood cell count (serum levels of creatinine, urea, uric acid, liver enzymes, albumina); CD4 cell count, HIV viral load, hepatitis B and C serology; chest X-ray; sputum smear and mycobacteria cultures. Tuberculin skin test (TST) was also performed and was considered as positive when induration was ≥ 5 mm. The beginning of follow-up was defined as the date of the first prescription of anti-tuberculous therapy and subsequent follow-up was scheduled for 15, 30, 60, 90, 120 and 180 days and, in cases that the cure was not achieved after 6 months, additional follow-up was required. Routine laboratory tests were done in each follow-up visit. CD4 cell count and HIV viral load at baseline and after introduction of combined antiretroviral therapy (cART) to evaluate the virologic control and immune reconstitution immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Sputum smear and mycobacteria cultures were repeated monthly up to is negativation.

Patients included in the study were managed following Brazilian guidelines for TB and HIV treatment (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011, 2013). The diagnosis of HIV infection was established by the detection of specific antibodies by serology using an immune-enzymatic method (ELISA) test plus a confirmation with immune-fluorescence or western-blot, as recommended by the Brazilian Ministry of Health (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013, 2016d). Paradoxical IRIS was considered as a documented worsening of signs or symptoms of CTB during appropriate anti-tuberculous treatment and following the initiation of antiretroviral therapy, not explained by any other disease or by an adverse effect of drug therapy, despite improved immune function. Unmasking IRIS was considered when the patient was not receiving treatment for TB when cART was initiated and then presented CTB within 3 months of starting cART with heightened intensity of clinical manifestations. Patients received a regimen of three drugs for TB (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide - RHZ) until 2009 in Brazil and, after that, ethambutol was added in a fixed dose combination (RHZE) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Clinical cure was defined as the presence of healed lesions and no signs of clinical activity. Usually, the standard treatment is for 6 months, however if there were signs of clinical activity the treatment was maintained until clinical cure. Sociodemographic, clinical, laboratory, first positive HIV serology and cART data were collected from the patient's EMR. The data obtained were stored in Microsoft Excel® version 2016 and the statistical program R-Project version 3.3.3 (R CORE TEAM, 2017) was used for descriptive analysis like frequencies

to categorical variables and summary measures (mean, median and range) to continuous variables. The Shapiro-Wilk test showed that the variable time to signs of clinical improvement followed normality, considering p-value <0.05.

This study was approved by the Ethics Committee of Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI)/Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz) (CAE: 57208016.9.0000.5262) and an informed consent form was obtained from all patients that had entered in the cohort study since 2016. This study is based on secondary data, all cases with cutaneous TB were revised by the group of TB laboratory and Dermatology. Before the revision, a statement of responsibility was signed by the principal investigator ensuring the confidentiality of the data.

Results

In this study the diagnosis of CTB was based on the identification of *M. tuberculosis* in culture in 9 patients (60%); or based on clinical response to anti-tuberculous treatment and positive smear (26.7%, n=4) or lymph node histopathology (13.3%, n=2) findings in 6 (40%) patients.

There was a predominance of males (60%) ranging in age from 24 to 52 years (median of 33 years), and non-white individuals (73.3%) (Table 1). Ten (66.7%) patients were from the municipality of Rio de Janeiro and five (33.3%), from other cities in the state. Ten (66.7%) patients had monthly income of up to US\$571 per month and for 5 (33.3%) the data was missing. Twelve (80%) patients had completed at least 9 years of schooling, 2 (13.3%) studied less than 9 years and for one, data was not available. At the time of CTB diagnosis, two (13.3%) patients had a history of excessive alcohol consumption and one (6.6%), of illicit drug use. One (case 6) had a previous history of pulmonary TB and one (case 5) had other relatives with TB. No patients had received previous treatment for TB latent infection. All patients, but two (cases 1 and 6), presented constitutional symptoms, such as weight loss (86.7%), fever (80%), adynamia (66.7%) and sweating (40%).

CTB presented as scrofuloderma in 12 (80%) and as solitary tuberculous gumma in 3 (20%) patients (Table 2). Scrofuloderma was associated with lymph node involvement in 11 cases (10 in the cervical region and one supraclavicular lymph node) and case 14 also presented papules, pustules, crusts and atrophic scars on the back, clinically diagnosed as papulonecrotic tuberculide (Figs 1A and 2B). In Case 4, scrofuloderma was associated with skeletal TB, evidenced by lytic lesions of the vertebral bodies from T9 to L2 and with paravertebral mass in tomography. The patient had paresthesia in the right thigh for several months.

Three patients that presented gumma were females, and their lesions were isolated, small sized, similar to furuncle and of transitory character, which were partially resolved with the diagnostic aspiration (Fig 2). In two patients, the lesions were localized in the subcutaneous of the mammary region which were classified as mammary TB.

In seven cases (46.6%) the CTB was associated with pulmonary TB (sputum positive culture in six and one diagnosed by alteration in their chest X-ray that improved with the treatment), but 4 (57.1%) had no respiratory symptoms. Typical chest radiography findings were present in five patients (bilateral diffuse or perihilar and pericardial and/or micro-nodular, nodular, reticular and mixed infiltrates) and the other two had normal radiographic examinations. TST was not performed for all patients because it was not available in Brazil during some periods. It was positive in 3 (case 2: 10 mm; case 3: 49 mm and case 11: 18 mm) of 6 patients tested (cases 1, 4 and 10 were negative). Eight cases were classified as disseminated TB.

Median CD4 cell counts was 262 cells/ μ l (ranging from 6 to 1,846) (Table 1). Seven patients (46.6%) presented the diagnosis of CTB and HIV infection at the same time (cases 5, 7, 9, 10, 11, 14 and 15).

Median time from the onset of CTB symptoms and the initiation of anti-tuberculous therapy was 3 months (ranging from 0.6 to 12 months). Eight patients received the three-drug regimen (RHZ) and seven patients received the four-drug regimen (RHZE). Ten patients were treated for six months and 5 needed a longer treatment time for healing the lesions: case 7 (10 months); case 15 (8 months); and cases 4, 6 and 13 (9 months). Ten patients (66.7%) presented adverse reactions, mainly gastrointestinal, but only 2 cases (7 and 12) required temporary suspension of the drugs (due pruritus and hepatotoxicity, respectively). For both, the reintroduction of the drug was successful. All patients were cured at the end of treatment. Nine patients (60%) were receiving cART before the appearance of CTB and 3 of them (2, 12 and 15) presented unmasking IRIS. These 3 patients had the onset of symptoms of CTB up to 2 months after the initial use of cART associated with an increase in CD4 cell count and a decrease in HIV viral load (of at least 2.9 \log_{10}). (Table 2). Case 12, due to the important inflammatory adenomegaly associated with IRIS, required the use of prednisone for 8 months.

Discussion

In this study, the 15 cases of CTB represented 2.5% of the cases of TB/HIV cases in the INI, attended in a period of 17 years. Different from other opportunistic illnesses, TB can occur in patients with HIV in a wide variation of CD4 counts, from those with preserved immunity to different degrees of cellular immunity impairment.

Scrofuloderma from lymph node was the predominant clinical form of CTB, as previous described (TERRANOVA et al., 2008; VARSHNEY; GOYAL, 2011). Scrofuloderma corresponds to an involvement and rupture of the skin over a focus of contiguous TB. However, it can occur from other sites, such as glands, tear ducts, epididymis, among others (YATES, 2010). Cervical lymphadenitis is the most frequent form of extrapulmonary TB and signs of worsening, such as node enlargement with pain, suppuration, sinus formation and appearance of new nodules, can occur in 25 to 30% of cases, during and after treatment (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). Paraspinal cold abscess is the second most common focus of scrofuloderma and it is a complication of vertebral TB in 50% of the cases (FITZGERALD DW; STERLING TR; HAAS DW, 2015). Skeletal system involvement represents 1–3% of all TB cases, and nearly 30% of these are patients with HIV (GARG; SOMVANSHI, 2011; HELD et al., 2017). Although case 4 presented neurologic symptoms (paresthesia), the diagnosis of CTB was before that of Pott's disease.

Tuberculous gumma was described in few patients. Gumma is a rare form of hematogenous TB that arises from the reactivation of latent focus, usually in a moment when the host has low resistance or in immunosuppressed patients, resulting in single or multiple lesions (FRANKEL; PENROSE; EMER, 2009; YATES, 2010). It occurs more in extremities, but in two cases presented here were localized in the mammary region. Breast TB is a very rare form of extrapulmonary TB even in endemic areas of the world. The clinical presentation of BTB is usually associated with pain in the breast, breast lump, nipple discharge or abscess, as seen in our cases (TEWARI; SHUKLA, 2005; LONGMAN et al., 2017). TB gummas shares clinical and histologic features with scrofuloderma, but with different mechanisms of infection.

Papulonecrotic tuberculide is associated with other sites of TB in up to 75% of the cases and generally represents a good immunological response to *M. tuberculosis* (ALSINA et al., 2000; AKHRAS; MCCARTHY, 2007; YATES, 2010). Case 14 presented scrofuloderma and papulonecrotic tuberculide (Fig. 1) that promptly improved under anti-tuberculous therapy. There have been previous reports of this occurrence in patients with HIV with varying CD4 counts and viral loads (FARRELL et al., 1996; ALSINA et al., 2000; AKHRAS; MCCARTHY, 2007). Farrell et al. (FARRELL et al., 1996) suggested that the presence of tuberculide associated with HIV infection may be related to immune dysregulation with paradoxical activation of immune responses.

It calls our attention that the patients who presented a longer CTB evolution period (12 months) were from cases that were previously being followed in the cohort of HIV patients and

presented chronic skin lesions that were not considered for TB diagnosis. This highlights the importance of thinking about the CTB in order to establish the correct diagnosis soon.

Scrofuloderma and gumma presented here are considered as multibacillary forms of CTB, where the bacillus is facilitated and are associated with an immune response of the host most deficient to the bacillus. In eight of these cases, CTB did not present as only extrapulmonary disease, but also as disseminated TB. This emphasizes the need to investigate pulmonary disease even among those without respiratory symptoms or other focus, if there is a clinical suspicious.

In this study, other forms of CTB were not observed, probably due to the small number of patients. However this number represented the sample observed during 17 years from a referral center in a city with a high burden of TB. We did not observe miliary CTB, that is the second most reported form in advanced AIDS patients (HIGH; EVANS; HOANG, 2004; REGNIER et al., 2009b) as other as lichen scrofulosorum, warty TB and lupus vulgaris that were also reported (AZEVEDO; OLIVEIRA, 2016; SPELTA; DINIZ, 2016a).

M. tuberculosis is the most important pathogen associated with IRIS (BELL et al., 2015; CHURCH; CHOPRA; JUDSON, 2017). In this study, unmasking IRIS were observed in three patients with significant inflammatory signs. Case 15, due to the worsening of the tuberculous lymphadenitis condition, required the use of steroids to suppress the enhanced immune response until the end of treatment. Two of them presented low CD4 cell counts (<100 cells/ μ L) and high baseline viral load that are known risk factors for the development of IRIS. In a review of reported cases of TB associated with IRIS, besides lymphadenitis as manifestations of IRIS, there were also reports of skin manifestations including appearance of subcutaneous abscesses and worsening of skin lesions (2.8%) as we saw in our cases (LEONE et al., 2010).

Most patients (66.7%) responded to the standardized regimen of 6 months anti-tuberculous therapy. Although the majority (66.7%) of the patients had drug adverse reactions, all concluded the initial six months therapy, others, needed a treatment prolongation until healing of lesions. Possible factors for those who needed a longer treatment time (33.3%) were a transitory necessity of the interruption of the scheme for the sided effects of medications, IRIS and more severe forms, as disseminated TB, that required longer time to control the disease.

In this study, CTB associated with HIV infection, was presented as scrofuloderma from peripheral lymph or spine and solitary tuberculous gumma. Scrofuloderma from TB peripheral lymph nodes is diagnosed quickly due to its proper characteristics such as high visibility and symptoms. However, among patients with HIV, other subacute and chronic skin lesions are underdiagnosed and are often not valued within TB research, as we saw here in the cases of

gumma. The diagnosis of CTB may represent a good opportunity for early identification and treatment of localized or disseminated disease.

Acknowledgments

Thanks to teacher Raquel de Vasconcelos Carvalhaes de Oliveira of INI/Fiocruz for the statistical assistance.

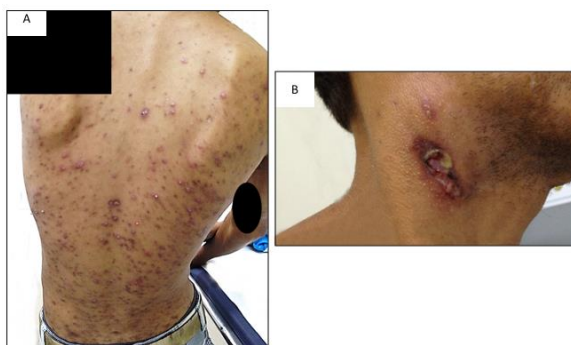


Figure 1. Patient coinfectd with HIV. a) Papulonecrotic tuberculosis on the back of the trunk. b) Scrofuloderma associated with cervical lymph node tuberculosis on the right.



Figure 2. A female patient with a single lesion of gummy tuberculosis in the left thigh associated with inflammatory immune reconstitution syndrome (PPD=21 mm e CD4=6 cells/ μ l).

Table 1: Demographic aspects, HIV laboratory parameters and combination antiretroviral therapy (cART) of the patients enrolled in this study.

Case	Age	Sex	CD4	Log	cART /time of use ^a
1	48	F	441	-	AZT, 3TC, EFV/2 years
2	33	F	6	5.453	AZT, 3TC, EFV/4 months
3	52	F	1,846	2.476	TDF ^b ,3TC, EFV/8 years
4	30	M	282	-	AZT, 3TC, EFV/1 year
5	32	M	19	5.032	No
6	51	M	571	-	AZT+3TC+EFV/15 years
7	28	F	41	5.610	No
8	33	M	329	4.681	No
9	29	M	369	3.544	No
10	46	M	84	4.546	No
11	24	F	432	4.439	No
12	43	M	9	5.084	3TC+EFV+ddI+LPV/r/2 months
13	41	F	195	-	No
14	32	M	98	4.631	No
15	28	M	242	3.361	3TC+TDF+EFV/<1 month

M, male; F- female; ART, antiretroviral; AZT, zidovudine; 3TC, lamivudine; EFV, efavirenz; ddI, didanosine; LPV/r, lopinavir/ritonavir; TDF, tenofovir.

^a Time between the onset of cART and antituberculous treatment.

^b Use of stavudine for 5 years before TDF.

Table 2. Clinical features and diagnosis of cutaneous tuberculosis of patients with HIV infection attended at INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, from 2000 to 2016.

Case	Time of evolution (months)	Material	Microbiological exam (AFB/culture)	Clinical form	Localization	Other affected site
1	ND	aspirated abscess	(+)/(-)**	gumma	left breast	
2	< 1	aspirated abscess	(+)/(+)	gumma*	left thigh	
3	12	aspirated abscess	(+)/NP**	gumma	right breast	
4	12	aspirated abscess	NP/(+)	scrofuloderma	spine paravertebral abscess	supraclavicular lymph node
5	3	aspirated lymph node abscess	(+)/(+)	scrofuloderma	cervical lymph node	
6	5	lymph node fragment	(-)/(-)***	scrofuloderma	cervical lymph node	
7	3	aspirated lymph node abscess	(+)/(+)	scrofuloderma	cervical lymph node	lung
8	ND	aspirated lymph node abscess	(+)/(+)	scrofuloderma	cervical, axillary lymph node	lung
9	2	aspirated lymph node abscess	(+)/(+)	scrofuloderma	cervical lymph node	
10	ND	lymph node fragment	(+)/NP**	scrofuloderma	supraclavicular lymph node	lung
11	4	lymph node fragment	(-)/(+)	scrofuloderma	cervical lymph node	lung
12	2	aspirated lymph node abscess	(+)/(+)	scrofuloderma*	cervical lymph node	lung
13	4	aspirated lymph node abscess	(+)/(+)	scrofuloderma	cervical lymph node	lung
14	8	lymph node fragment	(-)/(-)***	scrofuloderma/papulonecrotic tuberculide	cervical lymph node	
15	ND	aspirated lymph node abscess	(+)/(-)**	scrofuloderma*	cervical lymph node	lung

ND, no data; NP, not performed; *CTB associated to IRIS.

The diagnosis of CTB was based on clinical response to antituberculous treatment associated to smear** of clinical specimens or lymph node histopathology findings***.

References

AFGHANI, B.; STUTMAN, H. R. Diagnosis of Tuberculosis: Can the Polymerase Chain Reaction Replace Acid-Fast Bacilli Smear and Culture? **The Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 3, p. 903–905, set. 1995.

AFSAR, I.; AFSAR, F. S. Evaluation of Laboratory Diagnosis for Cutaneous Tuberculosis. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 274–278, set. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS - Busca - Anvisa**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=412446&_101_type=content&_101_groupId=33884&_101_urlTitle=boletim-brasileiro-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-brats&inheritRedirect=true>. Acesso em: 2 dez. 2017.

AGGARWAL, P.; SINGAL, A.; BHATTACHARYA, S. N.; MISHRA, K. Comparison of the Radiometric BACTEC 460 TB Culture System and Löwenstein-Jensen Medium for the Isolation of Mycobacteria in Cutaneous Tuberculosis and Their Drug Susceptibility Pattern. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 7, p. 681–687, jul. 2008.

AKHRAS, V.; MCCARTHY, G. Papulonecrotic Tuberculid in an HIV-Positive Patient. **International journal of STD & AIDS**, v. 18, n. 9, p. 643–644, set. 2007.

AKKURT, Z. M.; UÇMAK, D.; FIDAN, V.; TÜRKÇÜ, G.; KELEKÇİ, S. Tuberculide papulonecrótica: Caso clínico. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 111, n. 1, p. e5–e7, fev. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752013000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 26 dez. 2017.

ALIAAGAOGLU, C.; ATASOY, M.; ALBAYRAK, H.; OZDEMIR, S.; YANIK, M. E.; AKTAS, A. Scrofuloderma: 30 Years of Experience from Eastern Turkey: Correspondence. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 5, p. 612–613, maio 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2010.04716.x>>. Acesso em: 22 dez. 2017.

ALMAGRO, M.; DEL POZO, J.; RODRÍGUEZ-LOZANO, J.; SILVA, J. G.; YEBRAPIMENTEL, M. T.; FONSECA, E. Metastatic Tuberculous Abscesses in an Immunocompetent Patient. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 30, n. 3, p. 247–249, maio 2005.

ALMAGUER-CHÁVEZ, J.; OCAMPO-CANDIANI, J.; RENDÓN, A. [Current panorama in the diagnosis of cutaneous tuberculosis]. **Actas dermo-sifilograficas**, v. 100, n. 7, p. 562–570, set. 2009. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/19715641>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

ALSINA, M.; CAMPO, P.; TOLL, A.; MARTINEZ, E.; PALOU, J.; HERRERO, C. Papulonecrotic Tuberculide in a Human Immunodeficiency Virus Type 1-Seropositive Patient. **The British Journal of Dermatology**, v. 143, n. 1, p. 232–233, jul. 2000.

ANTINORI, S.; BINI, T.; GALIMBERTI, L.; MERONI, L.; ESPOSITO, R. Cutaneous Miliary Tuberculosis in a Patient Infected Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1484–1485, 1 dez. 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1086/516999>>.

ANTINORI, S.; GALIMBERTI, L.; TADINI, G. L.; RIDOLFO, A. L.; PARRAVICINI, C.; ESPOSITO, R.; MORONI, M. Tuberculosis Cutis Miliaris Disseminata Due to Multidrug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in AIDS Patients. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 14, n. 10, p. 911–914, out. 1995.

ARIANAYAGAM, A. V.; ASH, S.; JONES, R. R. Lichen Scrofulosorum in a Patient with AIDS. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 74–76, jan. 1994.

AZEVEDO, T. P. de; OLIVEIRA, M. L. W. de. Analysis of Cutaneous Tuberculosis Cases Reported from 2000 to 2013 at a University Hospital in Rio de Janeiro. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 373–375, jun. 2016.

BARBAGALLO, J.; TAGER, P.; INGLETON, R.; HIRSCH, R.; WEINBERG, J. Cutaneous Tuberculosis. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 3, n. 5, p. 319–328, 2002.

BARRY, C. E.; BOSHOFF, H. I.; DARTOIS, V.; DICK, T.; EHRT, S.; FLYNN, J.; SCHNAPPINGER, D.; WILKINSON, R. J.; YOUNG, D. The Spectrum of Latent Tuberculosis: Rethinking the Biology and Intervention Strategies. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 7, n. 12, p. 845–855, dez. 2009.

BASELGA, E.; MARGALL, N.; BARNADAS, M. A.; COLL, P.; DE MORAGAS, J. M. Detection of Mycobacterium Tuberculosis DNA in Lobular Granulomatous Panniculitis (Erythema Induratum-Nodular Vasculitis). **Archives of Dermatology**, v. 133, n. 4, p. 457–462, abr. 1997.

BASSIRI, A.; CHAN, N. B.; MCLEOD, A.; ROSSI, S.; PHILLIPS, P. Disseminated Cutaneous Infection Due to Mycobacterium Tuberculosis in a Person with AIDS. **CMAJ**:

Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, v. 148, n. 4, p. 577–578, 15 fev. 1993.

BAYLAN, O.; ARCA, E.; OZCAN, A.; KISA, O.; ALBAY, A.; DOGANCI, L. Polymerase Chain Reaction Based Detection of Mycobacterium Tuberculosis Complex in Lupus Vulgaris: A Case Report. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 8, n. 9, p. 1147–1150, set. 2004.

BEENA, K. R.; RAMESH, V.; MUKHERJEE, A. Lichen Scrofulosorum - a Series of Eight Cases. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 201, n. 3, p. 272–274, 2000.

BELL, L. C. K.; BREEN, R.; MILLER, R. F.; NOURSADEGHI, M.; LIPMAN, M. Paradoxical Reactions and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Tuberculosis. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 32, p. 39–45, mar. 2015.

BHUTTO, A. M.; SOLANGI, A.; KHASKHELY, N. M.; ARAKAKI, H.; NONAKA, S. Clinical and Epidemiological Observations of Cutaneous Tuberculosis in Larkana, Pakistan. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n. 3, p. 159–165, mar. 2002.

BOZZANO, F.; MARRAS, F.; DE MARIA, A. IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 2014027, 7 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.mjhid.org/article/view/2014.027>>. Acesso em: 7 dez. 2017.

BRAVO, F. G.; GOTUZZO, E. Cutaneous tuberculosis. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 173–180, 2007.

BRINCA, A.; ANDRADE, P.; VIEIRA, R.; FIGUEIREDO, A. Papulonecrotic Tuberculid: Report of a Clinical Case. **Dermatology Reports**, v. 3, n. 2, p. e29, 3 ago. 2011.

ÇAKAR, B.; ÇILEDAG, A. Retrospective Analysis of Seven Breast Tuberculosis Cases. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 5, p. 3053–3057, nov. 2016.

CHAHAR, M.; DHALI, T. K.; D'SOUZA, P. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Dermatology Online Journal**, v. 21, n. 1, 15 jan. 2015.

CHO, K. H.; LEE, D. Y.; KIM, C. W. Erythema Induratum of Bazin. **International Journal of Dermatology**, v. 35, n. 11, p. 802–808, nov. 1996.

CHOI, S. R.; KIM, J. K.; KIM, D. H.; YOON, M. S. A Case of Tuberculosis Cutis Orificialis with Perianal Involvement. **Annals of Dermatology**, v. 21, n. 4, p. 443–446, nov. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861256/>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

CHURCH, L. W. P.; CHOPRA, A.; JUDSON, M. A. Paradoxical Reactions and the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 2, mar. 2017.

CONCHA R, M.; FICH S, F.; RABAGLIATI B, R.; PINTO S, C.; RUBIO L, R.; NAVEA D, Ó.; GONZÁLEZ B, S. Tuberculosis cutánea: reporte de dos casos y revisión de la literatura. **Revista chilena de infectología**, v. 28, n. 3, p. 262–268, jun. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182011000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 10 dez. 2017.

CONDE, M.; RABAHI, M. F. O esquema e o regime de tratamento da tuberculose ativa. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Ed.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2011. p. 143–152.

CONNOLLY, L. E.; EDELSTEIN, P. H.; RAMAKRISHNAN, L. Why Is Long-Term Therapy Required to Cure Tuberculosis? **PLoS Medicine**, v. 4, n. 3, mar. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1831743/>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

CORBETT, E. L.; CROSSLEY, I.; DE COCK, K. M.; MILLER, R. F. Disseminated Cutaneous Mycobacterium Tuberculosis Infection in a Patient with AIDS. **Genitourinary Medicine**, v. 71, n. 5, p. 308–310, out. 1995.

COX, N. H.; JORIZZO, J. L.; BOURKE, J. F.; SAVAGE, C. O. S. Vasculitis, neutrophilic dermatoses and related disorders. In: BURNS, T.; ROOK, G. A. (Ed.). **Rook's textbook of dermatology: in four volumes**. 8th ed ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. 3p. 50.1-50.95.

CUERVO, S. I.; BONILLA, D. A.; MURCIA, M. I.; HERNÁNDEZ, J.; GÓMEZ, J. C. Tuberculosis of the breast. **Biomédica**, v. 33, n. 1, p. 36–41, mar. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572013000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 22 dez. 2017.

DAIKOS, G. L.; UTTAMCHANDANI, R. B.; TUDA, C.; FISCHL, M. A.; MILLER, N.; CLEARY, T.; SALDANA, M. J. Disseminated Miliary Tuberculosis of the Skin in Patients with AIDS: Report of Four Cases. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 27, n. 1, p. 205–208, jul. 1998.

DAMEVSKA, K.; GOCEV, G. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis of 60 Years Duration. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. e1266-1267, dez. 2013.

DARRÉ, T.; TCHAOU, M.; N'TIMON, B.; PATASSI, A. A.; ABOUBAKARI, A.; SONHAYE, L.; BASSOWA, A.; AMEGBOR, K.; NAPO-KOURA, G. Tuberculosis of the Breast in Togo: A Series of 28 Presumed Cases. **Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique (1990)**, v. 110, n. 4, p. 238–241, out. 2017.

DATASUS. **TabNet Win32 3.0: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 18 dez. 2017.

DEGITZ, K.; STEIDL, M.; NEUBERT, U.; PLEWIG, G.; VOLKENANDT, M. Detection of Mycobacterial DNA in Paraffin-Embedded Specimens of Lupus Vulgaris by Polymerase-Chain Reaction. **Archives of Dermatological Research**, v. 285, n. 3, p. 168–170, 1993.

DEKEYZER, S.; MOERMAN, F.; CALLENS, S.; VANDEKERCKHOVE, L. Cutaneous Metastatic Tuberculous Abscess in a Patient with Cervico-Mediastinal Lymphatic Tuberculosis. **Acta Clinica Belgica**, v. 68, n. 1, p. 34–36, fev. 2013.

DHAWAN, S. R.; VAIDYA, P. C.; BHATTACHARYA, A.; KUMAR, A.; SINGHI, P. D. Concomitant Scrofuloderma and Tuberculous Osteomyelitis of Mandible. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 12–13, p. 1482–1483, nov. 2016.

DIAS, M. F. R. G.; BERNARDES FILHO, F.; QUARESMA, M. V.; NASCIMENTO, L. V. do; NERY, J. A. da C.; AZULAY, D. R. Update on cutaneous tuberculosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 6, p. 925–938, dez. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000600925&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 2 dez. 2017.

DICKO, A.; FAYE, O.; FOFANA, Y.; SOUMOUTERA, M.; BERTHÉ, S.; TOURÉ, S.; TRAORÉ, B.; GUINDO, B.; TALL, K.; KEITA, A.; KÉITA, L.; COULIBALY, K.; KEITA, S. [Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali]. **The Pan African Medical Journal**, v. 27, p. 102, 2017.

DIÓGENES, M. J.; MEIRELES, T. E. F.; CABRAL, S. E. X.; CARVALHO, F. F.; SILVA, M. A. B.; ALMEIDA, E. P.; JAMACURU, W. F. Tuberculose cutânea avaliação retrospectiva (1981 a 1990). **Tuberculose cutânea avaliação retrospectiva (1981 a 1990)**, v. 71, n. 2, p. 107–113, 1996. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/997/Tuberculose-cutanea-avaliacao-retrospectiva--1981-a-1990->>. Acesso em: 10 dez. 2017.

DONGRE, A. M.; SANGHAVI, S. A.; KHOPKAR, U. S. Papulonecrotic Tuberculid at the Site of Tuberculin Test in a Patient with Concomitant Erythema Induratum and

Papulonecrotic Tuberculid. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 79, n. 2, p. 248–251, abr. 2013.

EL FEKIH, N.; FAZAA, B.; KERKENI, N.; SFIA, M.; ZEGLAOUI, F.; ZERMANI, R.; BOUACHA, H.; KAMOUN, M. R. [Tuberculous lupus]. **Medecine Et Maladies Infectieuses**, v. 39, n. 6, p. 409–412, jun. 2009.

ERNST, J. D. The Immunological Life Cycle of Tuberculosis. **Nature Reviews. Immunology**, v. 12, n. 8, p. 581–591, 13 jul. 2012.

EWING, J. A. Detecting Alcoholism. The CAGE Questionnaire. **JAMA**, v. 252, n. 14, p. 1905–1907, 12 out. 1984.

FARIÑA, M. C.; GEGUNDEZ, M. I.; PIQUÉ, E.; ESTEBAN, J.; MARTÍN, L.; REQUENA, L.; BARAT, A.; FERNÁNDEZ GUERRERO, M. Cutaneous Tuberculosis: A Clinical, Histopathologic, and Bacteriologic Study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 33, n. 3, p. 433–440, set. 1995.

FARRELL, A. M.; ROBERTS, N. M.; WALSH, J. C.; STAUGHTON, R. C. A Painful Rash with AIDS. **Lancet (London, England)**, v. 347, n. 8998, p. 372, 10 fev. 1996.

FERNANDES, C.; MALTEZ, F.; LOURENÇO, S.; MORGADO, A.; PROENÇA, R. Papulonecrotic Tuberculid in a Human Immunodeficiency Virus Type-1 Patient with Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 18, n. 3, p. 369–370, maio 2004.

FITZGERALD, D. W.; STERLING, T. R.; HAAS, D. W. Mycobacterium tuberculosis. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (Ed.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015. 2p. 2787–2818.

FÖRSTRÖM, L.; HANNUKSELA, M. Antituberculous Treatment of Erythema Induratum Bazin. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 50, n. 2, p. 143–147, 1970.

FRANKEL, A.; PENROSE, C.; EMER, J. Cutaneous Tuberculosis: A Practical Case Report and Review for the Dermatologist. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 2, n. 10, p. 19–27, out. 2009.

GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. F.; MONTEAGUDO-SÁNCHEZ, B.; MARIÑO-CALLEJO, A. [Cutaneous tuberculosis: a 15-year descriptive study]. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica**, v. 26, n. 4, p. 205–211, abr. 2008.

GARG, R. K.; SOMVANSHI, D. S. Spinal Tuberculosis: A Review. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 34, n. 5, p. 440–454, 2011.

GILCHRIST, H.; PATTERSON, J. W. Erythema Nodosum and Erythema Induratum (Nodular Vasculitis): Diagnosis and Management. **Dermatologic Therapy**, v. 23, n. 4, p. 320–327, ago. 2010.

GOLDEN, M. P.; VIKRAM, H. R. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. **American Family Physician**, v. 72, n. 9, p. 1761–1768, 1 nov. 2005.

GUERY, R.; MERAT, C.; BLANCHET, D.; AZNAR, C.; LABBE, S.; DJOSSOU, F. Coinfection with Tuberculosis and Paracoccidioidomycosis in French Guiana: A Common Misdiagnosis. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 10, p. e436-439, out. 2015.

GUPTA, V. Papulonecrotic Tuberculid with Scrofuloderma: An Uncommon Association. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 9, n. 2, p. WD03-04, fev. 2015.

HAMADA, M.; URABE, K.; MOROI, Y.; MIYAZAKI, M.; FURUE, M. Epidemiology of Cutaneous Tuberculosis in Japan: A Retrospective Study from 1906 to 2002. **International Journal of Dermatology**, v. 43, n. 10, p. 727–731, out. 2004.

HANDOG, E. B.; GABRIEL, T. G.; PINEDA, R. T. V. Management of Cutaneous Tuberculosis. **Dermatologic Therapy**, v. 21, n. 3, p. 154–161, jun. 2008.

HELD, M. F. G.; HOPPE, S.; LAUBSCHER, M.; MEARS, S.; DIX-PEEK, S.; ZAR, H. J.; DUNN, R. N. Epidemiology of Musculoskeletal Tuberculosis in an Area with High Disease Prevalence. **Asian Spine Journal**, v. 11, n. 3, p. 405–411, jun. 2017.

HIGH, W. A.; EVANS, C. C.; HOANG, M. P. Cutaneous Miliary Tuberculosis in Two Patients with HIV Infection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 5 Suppl, p. S110-113, maio 2004.

HIJJAR, M. A.; CAMPOS, H. da S.; FEITOSA, J. do V. P. Tuberculose. In: COURA, J. R. (Ed.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 2p. 1424–1463.

HINRICHSEN, S.; MOURA, L.; ARRAES, L.; REIS, L.; LAMPREA, D.; GAVA, R. Tuberculose cutânea e AIDS: relato de um caso. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 71, n. 6, 1996. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/1208>>.

HO, C. K.; HO, M. H.; CHONG, L. Y. Cutaneous Tuberculosis in Hong Kong: An Update. **Hong Kong Medical Journal**, v. 12, n. 4, p. 272–277, ago. 2006.

HSIAO, P.-F.; TZEN, C.-Y.; CHEN, H.-C.; SU, H.-Y. Polymerase Chain Reaction Based Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Tissues Showing Granulomatous Inflammation without Demonstrable Acid-Fast Bacilli. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 4, p. 281–286, abr. 2003.

HUDSON, C. P.; WOOD, R.; O'KEEFE, E. A. Cutaneous Miliary Tuberculosis in the AIDS Era. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 25, n. 6, p. 1484, dez. 1997.

INOUE, T.; FUKUMOTO, T.; ANSAI, S.; KIMURA, T. Erythema Induratum of Bazin in an Infant after Bacille Calmette-Guerin Vaccination. **The Journal of Dermatology**, v. 33, n. 4, p. 268–272, abr. 2006.

JACINTO, S. S.; DE LEON, P. L.; MENDOZA, C. Cutaneous Tuberculosis and Other Skin Diseases in Hospitalized, Treated Pulmonary Tuberculosis Patients in the Philippines. **Cutis**, v. 72, n. 5, p. 373–376, nov. 2003.

JORDAAN, H. F.; SCHNEIDER, J. W.; ABDULLA, E. A. Nodular Tuberculid: A Report of Four Patients. **Pediatric Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 183–188, jun. 2000.

KAUR, S.; THAMI, G. P.; KANWAR, A. J.; MOHAN, H. Scrofuloderma with Multiple Organ Involvement in a 5-Year-Old Child. **Pediatric Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 328–331, 1 ago. 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1525-1470.2001.01956.x/full>>. Acesso em: 13 dez. 2017.

KHADER, S. A.; COOPER, A. M. IL-23 and IL-17 in Tuberculosis. **Cytokine**, v. 41, n. 2, p. 79–83, fev. 2008.

KIM, G.-W.; PARK, H.-J.; KIM, H.-S.; CHIN, H.-W.; KIM, S.-H.; KO, H.-C.; KIM, M.-B.; KIM, B.-S. Simultaneous Occurrence of Papulonecrotic Tuberculid and Erythema Induratum in a Patient with Pulmonary Tuberculosis. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 256–259, abr. 2013.

KIVANÇ-ALTUNAY, I.; BAYSAL, Z.; EKMEKÇI, T. R.; KÖSLÜ, A. Incidence of Cutaneous Tuberculosis in Patients with Organ Tuberculosis. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 3, p. 197–200, mar. 2003.

KOGA, T.; KUBOTA, Y.; KIRYU, H.; NAKAYAMA, J.; MATSUZOE, D.; SHIRAKUSA, T. Erythema Induratum in a Patient with Active Tuberculosis of the Axillary Lymph Node: IFN-Gamma Release of Specific T Cells. **European journal of dermatology: EJD**, v. 11, n. 1, p. 48–49, fev. 2001.

KUMAR, B.; MURALIDHAR, S. Cutaneous Tuberculosis: A Twenty-Year Prospective Study. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 3, n. 6, p. 494–500, jun. 1999.

LAI-CHEONG, J. E.; PEREZ, A.; TANG, V.; MARTINEZ, A.; HILL, V.; MENAGÉ, H. du P. Cutaneous Manifestations of Tuberculosis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 461–466, jul. 2007.

LAWN, S. D.; ZUMLA, A. I. Tuberculosis. **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9785, p. 57–72, 2 jul. 2011.

LEBEL, M.; LASSONDE, M. Erythema Induratum of Bazin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 14, n. 5 Pt 1, p. 738–742, maio 1986.

LEONE, S.; NICASTRI, E.; GIGLIO, S.; NARCISO, P.; IPPOLITO, G.; ACONE, N. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Mycobacterium Tuberculosis Infection: A Systematic Review. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. e283-291, abr. 2010.

LI, J. Y.; LO, S. T.; NG, C. S. Molecular Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Tissues Showing Granulomatous Inflammation without Demonstrable Acid-Fast Bacilli. **Diagnostic Molecular Pathology: The American Journal of Surgical Pathology, Part B**, v. 9, n. 2, p. 67–74, jun. 2000.

LIBRATY, D. H.; BYRD, T. F. Cutaneous Miliary Tuberculosis in the AIDS Era: Case Report and Review. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 23, n. 4, p. 706–710, out. 1996.

LJUBENOVIC, M. S.; LJUBENOVIC, D. B.; BINIC, I. I.; JANKOVIC, A. S.; JANCIC, S. A. Cutaneous Tuberculosis and Squamous-Cell Carcinoma. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 86, n. 3, p. 541–544, jun. 2011.

LONGMAN, C. F.; CAMPION, T.; BUTLER, B.; SUARIS, T. D.; KHANAM, A.; KUNST, H.; TIBERI, S.; O'KEEFFE, S. A. Imaging Features and Diagnosis of Tuberculosis of the Breast. **Clinical Radiology**, v. 72, n. 3, p. 217–222, mar. 2017.

LOTH, E. A.; CASTRO, S. V. de; SILVA, J. R. da; GANDRA, R. F. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 5, p. 636–637, out. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822011000500023&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 28 dez. 2017.

LUCAS, S. Bacterial diseases. In: LEVER, W. F.; ELDER, D. E. (Ed.). **Lever's histopathology of the skin**. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 561–565.

MARCO, A.; SOLÉ, R.; RAGUER, E.; ARANDA, M. Tuberculous gumma or metastatic tuberculous abscess as initial diagnosis of tuberculosis in an immunocompetent patient: an unusual presentation. **Revista Española de Sanidad Penitenciaria**, v. 16, n. 2, p. 59–62, out. 2014. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1575-06202014000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 11 dez. 2017.

MARCOVAL, J.; ALCAIDE, F. Evolution of Cutaneous Tuberculosis over the Past 30 Years in a Tertiary Hospital on the European Mediterranean Coast. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 38, n. 2, p. 131–136, mar. 2013.

MARINOPOULOS, S.; LOURANTOU, D.; GATZIONIS, T.; DIMITRAKAKIS, C.; PAPASPYROU, I.; ANTSAKLIS, A. Breast Tuberculosis: Diagnosis, Management and Treatment. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 3, n. 11, p. 548–550, 2012.

MASCARÓ, J. M.; BASELGA, E. Erythema Induratum of Bazin. **Dermatologic Clinics**, v. 26, n. 4, p. 439–445, v, out. 2008.

MCLACHLAN, I.; VISSER, W. I.; JORDAAN, H. F. Skin Conditions in a South African Tuberculosis Hospital: Prevalence, Description, and Possible Associations. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 11, p. 1234–1241, nov. 2016.

MCNUTT, N. S.; MORENO, A.; CONTRERAS, F. Inflammatory diseases of the subcutaneous fat. In: ELDER, D.; ELENITSAS, R.; JOHNSON, B. L. (Ed.). **Lever's histopathology of the skin**. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 529–531.

MEGGIORINI, M. L.; VITOLO, D.; RUSSO, A.; TRINCHIERI, V.; DE FELICE, C. Breast Tuberculosis: Rare but Still Present in Italy--a Case of Mycobacterium Breast Infection. **Breast Disease**, v. 33, n. 4, p. 177–182, 2012 2011.

MEHMOOD, N.; NAWAZ, A.; KHAN, U. A. Tuberculous mastitis-presentation and outcome in our setup. **Ann. Pak. Inst. Med. Sci**, v. 5, n. 4, p. 245–250, 2009.

MEHTA, M.; ANJANEYAN, G.; RATHOD, K.; VORA, R. V. Multifocal Cutaneous Tuberculosis in Immunocompetent Individual. **Journal of clinical and diagnostic research**, v. 9, n. 12, p. WD01-02, dez. 2015.

MEINTJES, G.; LAWN, S. D.; SCANO, F.; MAARTENS, G.; FRENCH, M. A.; WORODRIA, W.; ELLIOTT, J. H.; MURDOCH, D.; WILKINSON, R. J.; SEYLER, C.; JOHN, L.; VAN DER LOEFF, M. S.; REISS, P.; LYNEN, L.; JANOFF, E. N.; GILKS, C.; COLEBUNDERS, R.; INTERNATIONAL NETWORK FOR THE STUDY OF HIV-ASSOCIATED IRIS. Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Case Definitions for Use in Resource-Limited Settings. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 8, n. 8, p. 516–523, ago. 2008.

MELLO, F. C. de Q.; SOUZA, G. R. M. de; MARINHO, J. M. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em adultos. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Ed.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: Araújo Silva Farmacêutica, 2011. p. 59–71.

MERT, A.; OZARAS, R.; OZTURK, R.; TABAK, F.; BILIR, M.; AKTUĞLU, Y. Cutaneous Tuberculosis: An Evaluation of 7 Cases. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 34, n. 7, p. 552–554, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 26 nov. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica - Dados**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/741-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/11485-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 6 dez. 2017a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números.**, 2016b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/21/Apresentacao-sobre-os-principais-indicadores-da-tuberculose.pdf>>. Acesso em: 26 nov. 2017c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 26 nov. 2017d.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico - Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil**, 2017a. Disponível em:

<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>>. Acesso em: 6 dez. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico HIV/Aids 2017**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>. Acesso em: 28 dez. 2017b.

MOON, S.-H.; SHIN, M.-K.; LEE, M.-H. Case of Simultaneous Occurrence of Papulonecrotic Tuberculid and Erythema Induratum. **The Journal of Dermatology**, v. 40, n. 2, p. 138–139, fev. 2013.

MOTTA, A.; FELICIANI, C.; TOTO, P.; DE BENEDETTO, A.; MORELLI, F.; TULLI, A. Lupus Vulgaris Developing at the Site of Misdiagnosed Scrofuloderma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 17, n. 3, p. 313–315, maio 2003.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 21, n. 1, 2011. Disponível em: <<http://rmmg.medicina.ufmg.br/index.php/rmmg/article/view/337/325>>. Acesso em: 7 dez. 2017.

MUTO, J.; KURODA, K.; TAJIMA, S. Papular Tuberculides Post-BCG Vaccination: Case Report and Review of the Literature in Japan. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 31, n. 4, p. 611–612, jul. 2006.

NASCIMENTO, L. V. **Tuberculose Cutanea Indurativa**. 1982. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1982.

NAWAZ, A.; KHAN, M. I. Tuberculous mastitis-presentation and outcome in our setup. **Ann. Pak. Inst. Med. Sci**, v. 5, n. 4, p. 245–250, 2009.

PACHECO, C.; SILVA, E.; MIRANDA, J.; DUARTE, R. Cutaneous Tuberculosis as Metastatic Tuberculous Abscess. **Jornal Brasileiro de Pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 41, n. 2, p. 200–202, abr. 2015.

PADMAVATHY, L.; LAKSHMANA, R.; ETHIRAJAN, N.; MANOHAR, U.; KRISHNASWAMY, B. K. Scrofuloderma: A Clinicopathological and Epidemiological Study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 74, n. 6, p. 700, dez. 2008.

PALACI, M.; MELLO, F. C. de Q. Métodos Laboratoriais em tuberculose. In: CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Ed.). **Tuberculosis**. Rio de Janeiro: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2011. p. 41–48.

PANDHI, D.; REDDY, B. S. N.; CHOWDHARY, S.; KHURANA, N. Cutaneous Tuberculosis in Indian Children: The Importance of Screening for Involvement of Internal Organs. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 18, n. 5, p. 546–551, set. 2004.

PANIAGO, A. M. M.; AGUIAR, J. I. A.; AGUIAR, E. S.; CUNHA, R. V. da; PEREIRA, G. R. de O. L.; LONDERO, A. T.; WANKE, B. Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 4, p. 455–459, jul. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822003000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 28 dez. 2017.

PEIRSE, M.; HOUSTON, A. Extrapulmonary Tuberculosis. **Medicine**, v. 45, n. 12, p. 747–752, dez. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303917302487>>. Acesso em: 8 dez. 2017.

PIZZARIELLO, G.; FERNÁNDEZ PARDAL, P.; D'ATRI, G.; NOVAC, V.; URANGA, A. Espectro clínico de tuberculosis cutánea. **Revista argentina de dermatología**, v. 89, n. 3, p. 177–187, set. 2008. Disponível em:

<http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-300X2008000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 14 dez. 2017.

PRASAD, P. V. S.; AMBUJAM, S.; PAUL, E. K.; VELIATH, B. K. A. Multifocal tuberculous verrucosa cutis: an unusual presentation. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 49, p. 229–230, 2002.

PUNEET; TIWARY, S. K.; RAGINI, R.; SINGH, S.; GUPTA, S. K.; SHUKLA, V. K. Breast Tuberculosis: Still Common In India. **The Internet Journal of Tropical Medicine**, v. 2, n. 2, 31 dez. 2004. Disponível em: <<http://ispub.com/IJTM/2/2/5834>>. Acesso em: 8 dez. 2017.

PURI, N. A CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH CUTANEOUS TUBERCULOSIS. **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 5, p. 550–552, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221221/>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

R CORE TEAM. **R: The R Project for Statistical Computing**. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 26 nov. 2017.

RADEMAKER, M.; LOWE, D. G.; MUNRO, D. D. Erythema Induratum (Bazin's Disease). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 21, n. 4 Pt 1, p. 740–745, out. 1989.

RAJA, A. Immunology of Tuberculosis. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 120, n. 4, p. 213–232, out. 2004.

RAJAN, J.; MATHAI, A. T.; PRASAD, P. V. S.; KAVIARASAN, P. K. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 3, p. 332–334, maio 2011.

RAMESH, J.; KUMAR, J. Cutaneous tuberculosis. **Expert Review of Dermatology**, v. 5, n. 4, p. 417–431, 2010.

RAVIGLIONE, M. C.; O'BRIEN, R. J. Tuberculose. In: FAUCI, A. S.; BRAUNWALD, E.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L.; LOSCALZO, J.; HARRISON, T. R. (Ed.). **Harrison medicina interna**. 17.ed ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008. 1p. 1006–1020.

REGNIER, S.; OUAGARI, Z.; PEREZ, Z. L.; VEZIRIS, N.; BRICAIRE, F.; CAUMES, E. Cutaneous Miliary Resistant Tuberculosis in a Patient Infected with Human Immunodeficiency Virus: Case Report and Literature Review. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 34, n. 8, p. e690-692, dez. 2009.

REQUENA L; YUS ES; KUTZNER H. Distúrbios do tecido subcutâneo. In: **Fitzpatrick tratado de dermatologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. 1p. 569–585.

RHODES, J.; CACCETTA, T. P.; TAIT, C. Lupus Vulgaris: Difficulties in Diagnosis. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 54, n. 2, p. e53-55, maio 2013.

ROHATGI, P. K.; PALAZZOLO, J. V.; SAINI, N. B. Acute Miliary Tuberculosis of the Skin in Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 26, n. 2 Pt 2, p. 356–359, fev. 1992.

SALGAME, P. Host Innate and Th1 Responses and the Bacterial Factors That Control Mycobacterium Tuberculosis Infection. **Current Opinion in Immunology**, v. 17, n. 4, p. 374–380, ago. 2005.

SALVATO, M. A.; FERREIRA, P. C. G.; DUARTE, A. J. M. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. **Estudos Econômicos (São Paulo)**, v. 40, n. 4, p. 753–791, 2010.

SANT'ANNA, F. M.; VELASQUE, L.; COSTA, M. J.; SCHMALTZ, C. A.; MORGADO, M. G.; LOURENÇO, M. C.; GRINSZTEJN, B.; ROLLA, V. C. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Used Concomitantly with Rifampicin in Patients with Tuberculosis and AIDS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An**

Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, v. 13, n. 5, p. 362–366, out. 2009.

SANTOS, J. B. D.; FIGUEIREDO, A. R.; FERRAZ, C. E.; OLIVEIRA, M. H. de; SILVA, P. G. da; MEDEIROS, V. L. S. de. Cutaneous Tuberculosis: Epidemiologic, Etiopathogenic and Clinical Aspects - Part I. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 89, n. 2, p. 219–228, abr. 2014a.

SANTOS, J. B. D.; MEDEIROS, J.; ANA ROBERTA FIGUEIREDO; FERRAZ, C. E.; OLIVEIRA, M. H. de; SILVA, P. G. da. Tuberculose cutânea: diagnóstico, histopatologia e tratamento - Parte II*. **An Bras Dermatol**, v. 89, 2014b. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102077>>.

SCHNEIDER, J. W.; JORDAAN, H. F. The Histopathologic Spectrum of Erythema Induratum of Bazin. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 19, n. 4, p. 323–333, ago. 1997.

SEGURA, S.; PUJOL, R. M.; TRINDADE, F.; REQUENA, L. Vasculitis in Erythema Induratum of Bazin: A Histopathologic Study of 101 Biopsy Specimens from 86 Patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 5, p. 839–851, nov. 2008.

SELLAMI K; BOUDAYA S; CHAABANE H; AMOURI M; MASMOUDI A; MSEDDEI M; TURKI H. Twenty-Nine Cases of Lupus Vulgaris. **Med Mal Infect**, v. 46, n. 2, p. 93–5, 03PY - 2016 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.12.007>>.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A. Extrapulmonary Tuberculosis. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 120, n. 4, p. 316–353, out. 2004.

SHARMA, S.; SEHGAL, V. N.; BHATTACHARYA, S. N.; MAHAJAN, G.; GUPTA, R. Clinicopathologic Spectrum of Cutaneous Tuberculosis: A Retrospective Analysis of 165 Indians. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 37, n. 6, p. 444–450, jun. 2015.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; FILHO, T.; QUEIROZ, F. de; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; MORETTI, M. L. Guideliness in paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 297–310, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822006000300017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 31 jan. 2018.

SHIMIZU, A.; TAKAHASHI, A.; NEGISHI, I.; TAMURA, A.; ISHIKAWA, O. The Close Association of Lymphadenitis Tuberculosa and Erythema Induratum of Bazin in Japanese Patients. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 207, n. 4, p. 426–427, 2003.

SILVA, G. A. R. da; MOTTA, R. N.; CARVALHO, R. de S.; LUPI, O.; AZEVEDO, M. C. V. M. de; FERRY, F. R. de A. Cutaneous tuberculous gummas in a patient with polymyositis*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 98–101, fev. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0365-05962013000100098&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 10 dez. 2017.

SILVA, M. T. T.; ANTUNES, S. L. G.; ROLLA, V. C.; GALHARDO, M. C. G.; SANT'ANA, F. M.; DO VALLE, A. F. Distal Painful Peripheral Neuropathy Associated with Erythema Induratum of Bazin. **European Journal of Neurology**, v. 13, n. 12, p. e5-6, dez. 2006.

SPELTA, K.; DINIZ, L. M. Cutaneous Tuberculosis: A 26-Year Retrospective Study in an Endemic Area of Tuberculosis, Vitória, Espírito Santo, Brazil. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, v. 58, p. 49, 11 2016.

STACK, R. J.; BICKLEY, L. K.; COPPEL, I. G. Miliary Tuberculosis Presenting as Skin Lesions in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, n. 5 Pt 2, p. 1031–1035, nov. 1990.

STOCKAMP, N. W.; PAUL, S.; SHARMA, S.; LIBKE, R. D.; BOSWELL, J. S.; NASSAR, N. N. Cutaneous Tuberculosis of the Penis in an HIV-Infected Adult. **International Journal of STD & AIDS**, v. 24, n. 1, p. 57–58, jan. 2013.

SUTHAR, C.; RANA, T.; SINGH, U. B.; SINGH, M.; RAMESH, V.; SHARMA, V. K.; RAMAM, M. MRNA and DNA PCR Tests in Cutaneous Tuberculosis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 79, n. 1, p. 65–69, fev. 2013.

SWAMINATHAN, S.; PADMAPRIYADARSINI, C.; NARENDRAN, G. HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Update. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 50, n. 10, p. 1377–1386, 15 maio 2010.

TAN, S. H.; TAN, B. H.; GOH, C. L.; TAN, K. C.; TAN, M. F.; NG, W. C.; TAN, W. C. Detection of Mycobacterium Tuberculosis DNA Using Polymerase Chain Reaction in Cutaneous Tuberculosis and Tuberculids. **International Journal of Dermatology**, v. 38, n. 2, p. 122–127, fev. 1999.

TAPPEINER, G. Tuberculosis and infections with atypical mycobacteria. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; BARBARA A GILCHREST; PALLER, A. S.; LEFFEL, D. J. (Ed.). **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. 7th. ed. New York: Mc Graw Hill, 2008. 1p. 1768–1775.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 323–334, 2007.

TERRANOVA, M.; PADOVESE, V.; FORNARI, U.; MORRONE, A. Clinical and Epidemiological Study of Cutaneous Tuberculosis in Northern Ethiopia. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 217, n. 1, p. 89–93, 2008.

TEWARI, M.; SHUKLA, H. S. Breast Tuberculosis: Diagnosis, Clinical Features & Management. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 122, n. 2, p. 103–110, ago. 2005.

THAMI, G. P.; KAUR, S.; KANWAR, A. J.; MOHAN, H. Lichen Scrofulosorum: A Rare Manifestation of a Common Disease. **Pediatric Dermatology**, v. 19, n. 2, p. 122–126, abr. 2002.

TIBERI, S.; CARVALHO, A. C. C.; SULIS, G.; VAGHELA, D.; RENDON, A.; MELLO, F. C. de Q.; RAHMAN, A.; MATIN, N.; ZUMLA, A.; PONTALI, E. The Cursed Duet Today: Tuberculosis and HIV-Coinfection. **Presse Medicale (Paris, France: 1983)**, v. 46, n. 2 Pt 2, p. e23–e39, mar. 2017.

TRAVASSOS, C.; WILLIAMS, D. R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 660–678, jun. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2004000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 12 jan. 2018.

VAN ZYL, L.; DU PLESSIS, J.; VILJOEN, J. Cutaneous Tuberculosis Overview and Current Treatment Regimens. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 95, n. 6, p. 629–638, dez. 2015.

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**, v. 31, n. 2, p. 134–139, abr. 2011.

VASHISHT, P.; SAHOO, B.; KHURANA, N.; REDDY, B. S. N. Cutaneous Tuberculosis in Children and Adolescents: A Clinicohistological Study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 21, n. 1, p. 40–47, jan. 2007.

VERMA, R.; VASUDEVAN, B.; PRAGASAM, V.; BADAD, A. A Case of Extensive Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Indian Journal of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 422,

2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103297/>>. Acesso em: 15 dez. 2017.

VERMA, S.; VERMA, G.; SHANKER, V.; TEGTA, G. R.; SHARMA, A.; PANDEY, M. L. Facial Lupus Vulgaris of Bilateral Periorbital Skin and Conjunctiva: A Case Report and Brief Review. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 33, n. 1, p. 168–171, mar. 2015.

VIEITES, B.; SUAREZ-PENARANDA, J. M.; PEREZ DEL MOLINO, M. L.; VAZQUEZ-VEIGA, H.; PARDO, F.; DEL RIO, E.; SANCHEZ-AGUILAR, D.; FORTEZA, J. Recovery of Mycobacterium Tuberculosis DNA in Biopsies of Erythema Induratum-Results in a Series of Patients Using an Improved Polymerase Chain Reaction Technique. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 6, p. 1394–1396, jun. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2005.06650.x>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

VINODKUMAR, S.; MATHANRAJ, S.; KUMAR, N. N.; VENUGOPAL, J.; BASU, D. Miliary Pulmonary Tuberculosis with Tuberculosis Verrucosa Cutis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 80, n. 3, p. 266, 5 jan. 2014. Disponível em: <<http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2014;volume=80;issue=3;spage=266;epage=267;aulast=VinodKumar;type=0>>. Acesso em: 4 mar. 2018.

VON HUTH, S.; ØVREHUS, A. L.; LINDAHL, K. H.; JOHANSEN, I. S. Two Cases of Erythema Induratum of Bazin--a Rare Cutaneous Manifestation of Tuberculosis. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 38, p. 121–124, set. 2015.

VORA, R. V.; DIWAN, N. G.; RATHOD, K. J. Tuberculosis Verrucosa Cutis with Multifocal Involvement. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 7, n. 1, p. 60–62, fev. 2016.

WANG, H.; WU, Q.; LIN, L.; CUI, P. Cutaneous Tuberculosis: A Diagnostic and Therapeutic Study of 20 Cases. **The Journal of Dermatological Treatment**, v. 22, n. 6, p. 310–314, dez. 2011.

WANG, X.; BARNES, P. F.; DOBOS-ELDER, K. M.; TOWNSEND, J. C.; CHUNG, Y.; SHAMS, H.; WEIS, S. E.; SAMTEN, B. ESAT-6 Inhibits Production of IFN-Gamma by Mycobacterium Tuberculosis-Responsive Human T Cells. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 182, n. 6, p. 3668–3677, 15 mar. 2009.

WEEDON, D.; STRUTTON, G. Bacterial and rickettsial infections. In: **Skin pathology**. 2. ed., reprinted ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. p. 617–647.

WEI, C. Y.; LEE, C. N.; CHU, C. H.; HWANG, J. J.; LEE, C. P. Determination of the Sensitivity and Specificity of PCR Assays Using Different Target Dnas for the Detection of Mycobacterium Tuberculosis. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 15, n. 7, p. 396–405, jul. 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Global tuberculosis report 2017**. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 26 nov. 2017.

YADAV, P.; MENDIRATTA, V.; NIKITA; CHANDER, R. Concurrent Lichen Scrofulosorum and Papulonecrotic Tuberculid in a Patient with Tubercular Lymphadenitis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 80, n. 5, p. 483, out. 2014.

YATES, V. Mycobacterial infections. In: BURNS, T.; BREATHNACH, S.; COX, N.; GRIFFITHS, C. (Ed.). **Rook's textbook of dermatology**. 8th. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2010. 2p. 31.1-30.

YATES, V. M.; ORMEROD, L. P. Cutaneous Tuberculosis in Blackburn District (U.K.): A 15-Year Prospective Series, 1981-95. **The British Journal of Dermatology**, v. 136, n. 4, p. 483–489, abr. 1997.

YEN, A.; FEARNEYHOUGH, P.; RADY, P.; TYRING, S.; DIVEN, D. Erythema Induratum of Bazin as a Tuberculid: Confirmation of Mycobacterium Tuberculosis DNA

Polymerase Chain Reaction Analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 99–101, jan. 1997.

ZAWIRSKA, A.; ADAMSKI, Z.; STAWICKA, E.; SCHWARTZ, R. A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Developing in Lupus Vulgaris Exfoliatus Persistent for 40 Years. **International Journal of Dermatology**, v. 48, n. 2, p. 125–127, fev. 2009.

ZHANG, L.-J. Combination of Laboratory Diagnostic Tests for Cutaneous Tuberculosis. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**, v. 59, n. 3, p. 271–272, set. 2016.

ZHANG, Q. Immunology of Tuberculosis. **World Journal of Experimental Medicine**, v. 2, n. 4, p. 70, 2012. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/2220-315X/full/v2/i4/70.htm>>. Acesso em: 7 dez. 2017.

ZOUHAIR, K.; AKHDARI, N.; NEJJAM, F.; OUAZZANI, T.; LAKHDAR, H. Cutaneous Tuberculosis in Morocco. **International journal of infectious diseases**, v. 11, n. 3, p. 209–212, maio 2007.