

Tuberculose pleural: mecanismos de disseminação, diagnóstico e tratamento

Pleural tuberculosis: mechanisms of dissemination, diagnosis, and treatment

SOUZA, Narrana Magalhães de ¹; SANTOS, Erlane Silva²; ROCHA, Natália Conceição³

^{1,2} Discente do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

³ Professora Mestre do Curso de Biomedicina da Universidade

natalia.rocha@usf.edu.br

RESUMO: A tuberculose pleural é a segunda forma de tuberculose mais comum depois da pulmonar, representando 8,7% dos casos de tuberculose no Brasil e acometendo principalmente jovens e pessoas com HIV positivo. A disseminação para a pleura acontece geralmente pela via hematogênica ou por rompimento de cavidades infectadas dentro do pulmão. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os sintomas, diagnóstico e tratamento da tuberculose pleural. Os sintomas da tuberculose pleural podem ser semelhantes aos da pneumonia, o que pode levar a um diagnóstico errado. Os exames para tuberculose pleural podem ser menos sensíveis do que os exames para tuberculose pulmonar, pois a infecção está localizada no revestimento dos pulmões. O tratamento da tuberculose pleural é semelhante ao da tuberculose pulmonar, mas pode ser mais longo.

Palavras-chave: Tuberculose; tuberculose pleural; *Mycobacterium tuberculosis*

ABSTRACT: Pleural tuberculosis is the second most common form of tuberculosis after pulmonary tuberculosis, representing 8.7% of tuberculosis cases in Brazil, and mainly affecting young people and people with HIV. Spread to the pleura usually occurs through the hematogenous route or by rupture of infected cavities within the lung. The objective of this study was to conduct a literature review on the symptoms, diagnosis, and treatment of pleural tuberculosis. The symptoms of pleural tuberculosis can be similar to those of pneumonia, which can lead to an incorrect diagnosis. Tests for pleural tuberculosis may be less sensitive than tests for pulmonary tuberculosis, as the infection is located in the lining of the lungs. Treatment for pleural tuberculosis is similar to that for pulmonary tuberculosis, but it can be longer.

Keywords: Tuberculosis; Pleural tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*

INTRODUÇÃO

Descoberto em 1882 pelo médico patologista Robert Koch, o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch, pertence à família *Mycobacteriaceae*. Esses microrganismos são aeróbios estritos e são parasitas intracelulares obrigatórios, uma vez que infectam e se multiplicam dentro de macrófagos. Sua taxa de multiplicação é relativamente lenta, ocorrendo a cada 25 a 32 horas. Essas bactérias são notáveis por sua forma fina e ligeiramente curva, com medidas aproximadas de 0,3 a 0,6 µm de diâmetro e 1,0 a 4,0 µm de comprimento (TRABULSI-ALTERTHUM, 2015).



O *M. tuberculosis* não possui flagelos e não forma esporos. Sua característica distintiva é a presença de uma parede celular única, rica em um ácido graxo de cadeia longa ramificada chamado ácido micólico e também contém arabinogalactanos. Essa parede celular desempenha um papel importante como fator de resistência aos antibióticos, tornando a bactéria desafiadora de tratar (TRABULSI-ALTERTHUM, 2015).

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis complex* (Mtb), que é um conjunto de espécies do gênero *Mycobacterium* geneticamente semelhantes, que podem causar a tuberculose em seres humanos. Fazem parte deste complexo o *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* e *M. pinnipedi* sendo o *M. tuberculosis* o mais frequente (BRASIL, 2023). A doença é transmitida pelo contato com pessoas infectadas, principalmente por meio da dispersão de gotículas e aerossóis gerados por espirros e tosse. As gotículas expelidas rapidamente se tornam secas e transformam-se em partículas menores, com menos de 5-10 µm de diâmetro. Essas partículas menores, conhecidas como núcleos de Wells, podem permanecer suspensas no ar por muitas horas e têm a capacidade de alcançar os alvéolos pulmonares, onde podem se multiplicar e iniciar a chamada primo-infecção (BRASIL, 2023).

A tuberculose pulmonar é a forma clássica de manifestação da doença. No entanto, o bacilo também pode infectar outros tecidos, como a pleura, linfonodos, líquido, ossos e rins; e essa forma é denominada tuberculose extrapulmonar. A tuberculose pleural é a segunda forma de infecção mais frequente, logo após a pulmonar. Pode ocorrer como resultado de uma infecção primária nos pulmões ou como resultado da reativação da forma latente do *M. tuberculosis*. A tuberculose pleural é mais comum em jovens e em indivíduos HIV positivos (ANTONANGELO *et al*, 2019).

No Brasil, a TB pleural constitui 8,7% dos casos de tuberculose. As manifestações clínicas da tuberculose pleural incluem tosse não produtiva, dor torácica, cansaço, perda de peso inexplicável, fraqueza muscular, febre alta, dispneia e sudorese (ANTONANGELO *et al*, 2019).

Esse artigo tem como objetivo elucidar o mecanismo pelo qual a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* chega à pleura e causa a formação de derrame pleural, os fatores que contribuem para a TB pleural e métodos diagnósticos para a detecção dessa forma da doença.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para a realização desta revisão bibliográfica envolveu uma abordagem sistemática de busca e análise da literatura existente. O período de busca foi delimitado entre os anos de 2015 e 2023, com o objetivo de abranger estudos recentes e relevantes sobre o tema. As seguintes plataformas de pesquisa foram utilizadas: PubMed, Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (SciELO). As palavras-chave selecionadas para a busca foram "Tuberculose", "Tuberculose pleural", "Diagnóstico de tuberculose".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e características clínicas



Estima-se que, em 2015, países como a Índia, Indonésia, Nigéria, China, Paquistão e África do Sul tenham representado 60% dos novos casos de tuberculose no mundo, enquanto os países das Américas representaram 3,0%. A prevalência da tuberculose pleural pode variar consideravelmente em diferentes partes do mundo. Ela é mais comum em áreas onde a tuberculose em geral é endêmica, como em partes da África, Ásia e América Latina (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2023).

Apesar de o Brasil estar entre os 30 países com alta taxa de TB, em 2017, segundo a OMS, o Brasil se destacou por ter alcançado as metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) relacionadas à mortalidade e incidência da TB. Isso contribuiu para a redução da taxa de TB globalmente, consolidando a posição do Brasil como o país com a maior detecção de casos de tuberculose. Esse êxito foi possível devido à melhoria na economia brasileira, às iniciativas governamentais focadas na redução das desigualdades na saúde e à abrangência universal do Sistema Único de Saúde (SUS) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2023).

No entanto, é importante ressaltar que durante a pandemia da COVID-19 houve um aumento nos casos de tuberculose em todo o Brasil, com a taxa passando de 34,9 casos por 100 mil habitantes em 2021 para 36,4 casos por 100 mil habitantes em 2022 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2023).

Segundo o relatório de 2022 da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre tuberculose global, estima-se que 10,6 milhões de indivíduos foram diagnosticados com tuberculose (TB) em 2021, representando um aumento de 4,5% em relação a 2020. Além disso, 1,6 milhão de pessoas perderam suas vidas devido à TB, incluindo 187 mil que também eram portadoras do HIV (OPAS, 2022).

Esse mesmo relatório revela que a carga de tuberculose resistente a medicamentos (DR-TB) aumentou em 3% de 2020 para 2021, com a identificação de 450 mil novos casos resistentes à rifampicina (RR-TB) em 2021. Vale notar que os serviços de saúde destinados ao tratamento da tuberculose foram substancialmente impactados pela pandemia de COVID-19 em 2021, com consequências particularmente graves para a resposta a essa doença (OPAS, 2022).

A tuberculose constitui um sério problema de saúde pública e pode afetar pessoas de todas as idades, mas ela é mais comum entre a população em situação de rua, indivíduos que viajam ou migram de áreas com alta incidência de tuberculose, pessoas com co-infecção por HIV, indivíduos imunossuprimidos, não imunizados com a BCG e exposição a uma pessoa infectada por TB (LYON e ROSSMAN, 2017).

Clinicamente, o paciente com tuberculose pleural tende a apresentar dor torácica e febre, o que pode levar a um diagnóstico equivocado de pneumonia. Além disso, podem ocorrer perda de peso e fraqueza (decorrente da falta de apetite) e suores noturno, podendo persistir por até três meses ou mais (LYON e ROSSMAN, 2017).

*Mecanismo de disseminação do *M.tuberculosis* para a pleura*

A infecção por MTB ocorre principalmente através de três etapas:

1. Por meio da inalação de aerossóis contaminados expelidos pelo hospedeiro durante episódios de tosse, espirro ou mesmo fala, indivíduos saudáveis inalam essas gotículas contendo Mtb, que subsequentemente alcançam os alvéolos pulmonares, após a inalação, os bacilos da tuberculose podem infectar o epitélio mucoso e alveolar e se multiplicarem (BRASIL, 2019).



2. Através da TB pulmonar primária, após a inalação, as bactérias que normalmente se instalam nos pulmões, vão para o espaço pleural por ruptura de um foco parenquimatoso subpleural onde causam uma infecção pulmonar primária. Nessa fase inicial, o sistema imunológico tenta combater a infecção, e muitas vezes as bactérias são controladas ou ficam inativas (LO CASCIO *et al*, 2021) .
3. Reativação da doença em pessoas que já tiveram tuberculose: O MTB pode permanecer inativo no corpo por longos períodos, dentro de uma estrutura chamada tubérculo. Quando o sistema imunológico está enfraquecido, como devido a uma condição médica subjacente, estresse, má nutrição ou outros fatores, o MTB pode reativar-se e disseminar-se para a pleura. Isso leva à inflamação pleural e ao acúmulo de líquido, resultando em um derrame pleural (LO CASCIO *et al*, 2021) .

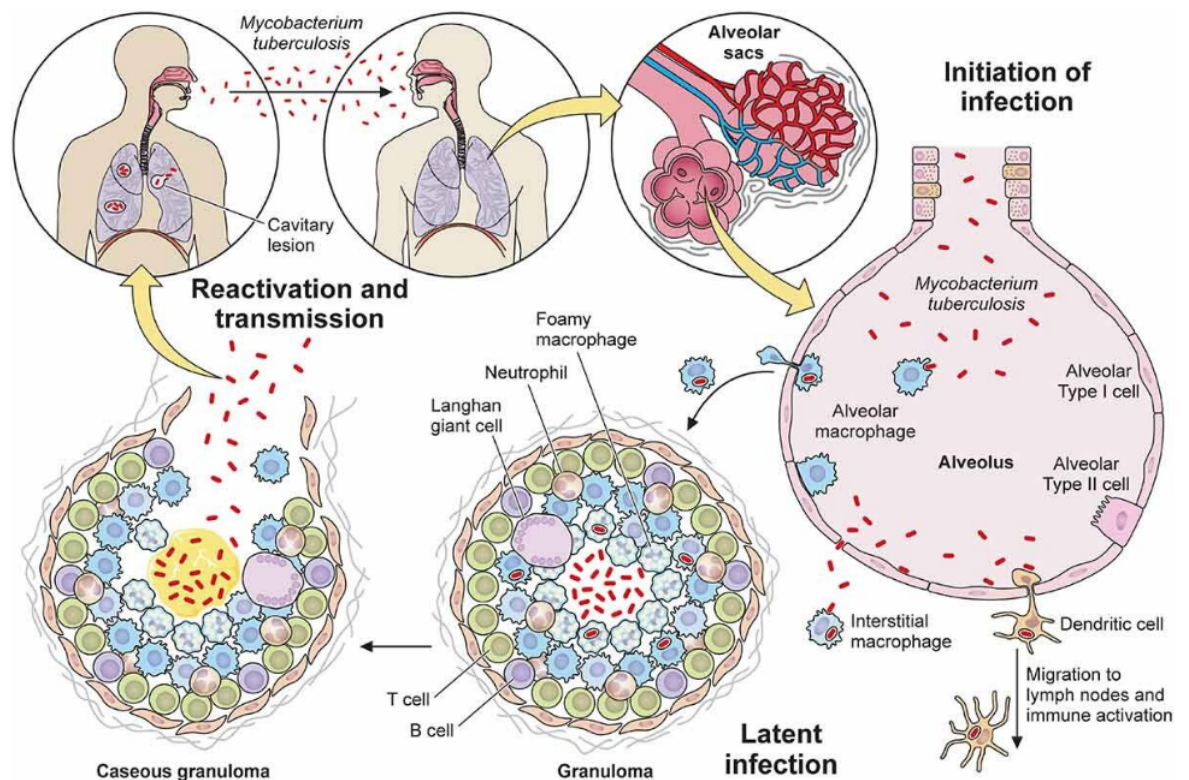
Devido ao contato constante com microrganismos, a região alveolar é rica em células do sistema imunológico, principalmente macrófagos alveolares, polimorfonucleares e células dendríticas. A chegada de linfócitos ocasiona uma hipersensibilidade tardia com o auxílio de células T auxiliares tipo 1 ao MTB. Esta resposta imunológica conduzida pelas células T auxiliares tipo 1 acabam liberando adenosina desaminase (ADA) e interferon-gama (IFN) (LO CASCIO *et al*, 2021).

Essas células iniciam uma resposta imune inata para combater a infecção, mas as bactérias da tuberculose demonstram a capacidade de invadir essas células, tornando-as reservatórios dos bacilos, conforme demonstrado na figura 1 (LO CASCIO *et al*, 2021).

Como resposta à presença desses bacilos, o sistema imunológico forma a estrutura conhecida como granuloma tuberculoso, ou tubérculo. Esses granulomas representam aglomerados de células do sistema imunológico, como células gigantes tipo Langhans, neutrófilos, linfócitos e fibroblastos, que se reúnem com o propósito de restringir a disseminação da bactéria. Frequentemente, esses granulomas se desenvolvem nos pulmões, onde a infecção teve início (LO CASCIO *et al*, 2021).

Figura 1. Etapas da infecção por Mtb. O MTB entra no corpo humano através das vias aéreas e ativa o sistema imunológico inato no espaço alveolar. Macrófagos e células dendríticas capturam os bacilos e os apresentam aos linfócitos, que recrutam novas células e ativam a imunidade adaptativa. Juntos, os sistemas imunológicos inato e adaptativo colaboram para erradicar a bactéria ou restringir sua replicação por meio da formação do granuloma.





Fonte: RAHLVES.K.C, DIAS.B.R.S, CAMPOS.P.C *et al.*, 2023.

Em circunstâncias específicas, o MTB consegue escapar dos granulomas, ingressando na corrente sanguínea ou no sistema linfático. A partir desse ponto, essas bactérias têm a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo, incluindo a pleura. Outra possibilidade em que as micobactérias também podem chegar ao espaço pleural é através de um empiema pleural tuberculoso.

No empiema pleural tuberculoso, esse processo ocorre a partir da ruptura de um abscesso pulmonar tuberculoso contendo secreção purulenta, para dentro do espaço pleural. Clinicamente, é impossível diferenciar de um empiema pleural por bactéria comum. No entanto, diferente da tuberculose pleural, a cultura e baciloscopia direta nesse caso costuma fechar o diagnóstico, pois o líquido do empiema tuberculoso é rico em bacilos.

Fatores contribuintes para a formação de tuberculose pleural

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da tuberculose pleural envolvem uma combinação de aspectos relacionados à exposição à bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, ao sistema imunológico do indivíduo e outros elementos. Embora esses fatores possam variar de acordo com a população e a região, geralmente incluem:

- Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*;
- Exposição prévia à tuberculose;
- Tabagismo;
- Migração;



- Idade (crianças e idosos devido à imunidade enfraquecida ou ainda em desenvolvimento);
- Sistema imunológico comprometido, como em indivíduos com HIV/AIDS;
- Pacientes submetidos a tratamentos imunossupressores ou com doenças que afetam a imunidade.

Esses fatores aumentam a suscetibilidade à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e a probabilidade de desenvolver tuberculose pleural (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; ANTONANGELO *et al*, 2019).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico diferencial da tuberculose pleural exige uma avaliação clínica minuciosa, incluindo histórico médico, exame físico, análise de fluido pleural e exames de imagem. O uso de biomarcadores em amostras de líquido pleural tem apresentado grandes resultados no diagnóstico diferencial, já que os testes microbiológicos, como a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (Corados por Ziehl-Neelsen ou auramina) de escarro e líquido pleural, culturas de escarro em meio sólido (Lowenstein-Jensen ou Ogawa) e líquido pleural, têm apresentado baixa sensibilidade devido a vários fatores, como por exemplo, baixa carga bacteriana, dificuldade na coleta do líquido pleural e presença de outras micobactérias atípicas (MNT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

O padrão-ouro para diagnóstico da TB pleural é a determinação da concentração de adenosina deaminase (ADA), uma enzima envolvida na resposta imune. Níveis elevados de ADA no líquido pleural têm sido associados à tuberculose pleural. A determinação da concentração de ADA no líquido pleural por meio de um ensaio laboratorial pode ser um indicador útil da doença, embora outros distúrbios também possam levar a níveis elevados de ADA. Dois biomarcadores que demonstraram eficiência na detecção de ADA no líquido pleural, através de ensaios imunoenzimáticos, são a interleucina-27 (IL-27) e o interferon- γ (PORCEL, 2018).

Tabela 1. Principais métodos diagnósticos para tuberculose pleural, alterações esperadas, taxas de sensibilidade e especificidade.

Método	Material	Alterações esperadas	Sensibilidade%	Especificidade%
Toracocentese	Líquido pleural	Límpido de cor citrino ou amarelo palha, mas pode ser turvo e amarelo (purulento) nos casos de empiema	99%	95%
Bioquímica	Líquido pleural	Dosagem de proteínas totais com valor aumentado até 50g/ml indicando presença de exsudato, glicose inferior ao nível sérico, e pH normal, DHL do líquido pleural	-	-



mais de 2/3 do limite superior da normalidade, ou, acima de 500 U/L				
Histologia	Fragmento pleural	Granuloma tuberculoso, com necrose caseosa	80%	-
Citologia	Líquido pleural	Predominância de linfócitos	60 a 90%	-
Cultura	Líquido pleural, fragmento pleural ou pulmonar, escarro	Aspecto macroscópico: colônia acromógena, geralmente de cor creme, colônia rugosa com aspecto de couve-flor, seca e opaca.	31%	100%
Baciloscopia	Líquido pleural, escarro, ou esfregaço da colônia isolada	Bacilos isolados, ou em paliçada com um aspecto de corda ou grumos compactos assemelhando-se a um borrão de corantes, de cor rosa fúcsia.	4% no líquido pleural, 11% no escarro	-
ADA	Líquido pleural	Aumento do nível de (ADA) no líquido pleural, sendo seu valor de referência superior a 40 U/L	88% a 100%	81% a 97%
Raio X (Figura 2)	Tórax.	Obliteração dos seios costofrênicos (derrame pleural). Opacificação periférica, lentiforme e com ângulos obtusos.	-	-
Interferon γ	Líquido pleural	≥ 75 pg/mL	89%	97%
Interleucina 27	Líquido pleural	Não há cutoff definido	94%	92%
Testes moleculares	Líquido pleural	Deteção de DNA do <i>M. tuberculosis complex</i>	51,4%	22,7%

Legenda: - Sem sensibilidade e/ou especificidade atribuída, pois complementam o diagnóstico.

Fonte: TYAGI et al., 2017; PORCEL et al., 2018; ANTONANGELO et al., 2019; LO CASCIO et al., 2021; WEN et al., 2023.

Figura 2. Radiografia de tórax evidenciou o derrame pleural unilateral, com obliteração dos seios costofrênicos. Opacificação periférica, lentiforme e com ângulos obtusos.





Fonte: ANTONANGELO *et al*, 2019.

Doenças similares

A tuberculose pleural pode ser confundida com várias doenças e condições, como infecções respiratórias bacterianas e virais, insuficiência cardíaca, pneumonia por MNT e lúpus eritematoso sistêmico (SILVA, 2019).

Tratamento da Tuberculose Pleural

O tratamento da tuberculose pleural é semelhante ao tratamento da tuberculose pulmonar. De acordo com as recomendações da OMS, o tratamento é feito com a combinação dos antibióticos rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, e tem duração de no mínimo 6 meses. No Brasil, o tratamento é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2023).

Um dos grandes desafios encontrados no processo de restabelecimento da saúde do paciente tuberculoso é a baixa adesão ao tratamento, devido a alguns aspectos fisiológicos, como efeitos colaterais intensos causados pelo uso prolongado dos antibióticos, ou psicológicos e sociais, como no caso de pessoas em situação de rua, população carcerária, doenças mentais, emocionais ou físicas, etilistas e usuários de entorpecentes. Esse comportamento, além de prolongar ainda mais o tempo de tratamento, aumenta as chances de resistência bacteriana aos antibióticos, minimizando as chances de cura (BRASIL, 2011; RABAHI *et al*, 2017).

Existem duas categorias principais de tuberculose resistente: Tuberculose multirresistente (MDR-TB, do inglês multidrug-resistant tuberculosis) ou tuberculose extremamente resistente (XDR-TB, do inglês extensively drug-resistant tuberculosis) é uma forma de doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que não responde aos medicamentos usados no tratamento da tuberculose. Isso ocorre devido à resistência adquirida por bactérias a esses medicamentos, o que torna o tratamento da doença mais desafiador e prolongado (HATAMI *et al*, 2022).



No caso da MDR-TB, sua resistência é decorrente ao uso dos dois principais medicamentos utilizados para o tratamento de TB, sendo estes: rifampicina e isoniazida, já a XDR-TB é uma forma ainda mais grave da doença, na qual as bactérias são resistentes não apenas à isoniazida e rifampicina, mas também a pelo menos um dos medicamentos de segunda linha, como a bedaquilina (HATAMI *et al*, 2022).

Opções terapêuticas como o uso de bedaquilina tem revelado resultados satisfatórios, esses estudos forneceram informações detalhadas sobre 3.929 pacientes que passaram por tratamentos com regimes que incluíam o medicamento bedaquilina. A eficácia dos tratamentos com bedaquilina variou nos estudos observacionais, com uma taxa de sucesso combinada de 74,7%. Nos estudos experimentais, a taxa de sucesso combinada foi ainda mais alta, atingindo 86,1% (HATAMI *et al*, 2022).

Para minimizar a ocorrência de abandono do tratamento, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) instituiu o protocolo de tratamento diretamente observado (TDO), que consiste em supervisionar, desde o início do tratamento, a ingestão das doses, com o objetivo de garantir a adesão, continuidade e sucesso do tratamento (RABAH *et al*, 2017).

CONCLUSÃO

A tuberculose pleural é uma doença difícil de diagnosticar e tratar. A coleta do líquido pleural é complexa, e o *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da doença, cresce lentamente, apresenta mecanismos de virulência e pode apresentar resistência a antibióticos. Além disso, os pacientes nem sempre aderem ao tratamento corretamente. Por isso, é importante investir em pesquisas para desenvolver métodos diagnósticos menos invasivos e mais sensíveis, em novos medicamentos antituberculosos e em políticas públicas de saúde que garantam o acesso ao tratamento para as pessoas mais vulneráveis, que representam a maioria dos casos.

O aumento dos níveis de adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural é um indicador útil para o diagnóstico inicial da tuberculose pleural, mas não é exclusivo dessa doença. O diagnóstico definitivo requer a combinação de diversos métodos, como análise do líquido pleural, cultura e testes moleculares. Em um cenário global em que a tuberculose ainda é um problema de saúde pública, o entendimento aprofundado da tuberculose pleural e a melhoria contínua das estratégias de diagnóstico e tratamento são essenciais para a mitigação da doença.

REFERÊNCIAS

ANTAS, P.; BORCHERT, J.; PONTE, C.; LIMA, J.; GEORG, I.; BASTOS, M.; TRAJMAN, A. Interleucina-6 e -27 como potenciais novos biomarcadores para tuberculose pleural humana independente de estado imunológico. **Microbes and Infection**. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2023.105238>>. Acesso em 2023.

ANTONANGELO, L.; FARIA, C.S.; SALES, R.K. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. **Expert Review of Respiratory Medicine**. DOI:10.1080/17476348.2019.1637737. 2019. Acesso em: 09/2023.



BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Tuberculose 2023. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**. Ministério da Saúde. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>. Acesso em: 09/2023.

BRASIL. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf. Acesso em: 10/2023.

BRASIL. Tuberculose. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose>. Acesso em: 10/2023

BRASIL. **Tratamento e prevenção**. Ministério da Saúde. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/tratamento-e-prevencao#:~:text=O%20tratamento%20da%20tuberculose%20dura,%2C%20isoniazida%2C%20pirazinamida%20e%20etambutol.>>. Acesso em: 10/2023.

HATAMI, H.; SOTGIU, G.; BOSTANGHADIRI, N.; ABADI, S.S.D.; MESGAPOUR, B.; GOUDARZI H.; MIGLIORI, G.B.; NASIRI, M.J. Esquemas terapêuticos com bedaquilina e tuberculose multirresistente: revisão sistemática e metanálise. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2022. DOI:10.36416. Acesso em: 10/2023.

LO CASCIO, C.M.; KAUL, V.; DHOORIA, S.; AGRAWAL, A.; CHADDHA, U. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: A review. **Respiratory Medicine**, v 188. DOI:<<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106607>> 2021. Acesso em: 09/2023.

LYON, S.M.; ROSSMAN, M.D. Pulmonary tuberculosis. **Microbiol Spectrum**. DOI:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016. 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0032-2016>. Acesso em: 09/2023.

RABAH, M.F.; FERREIRA, A.C.G. TANNUS-SILVA, D.G.S.; JÚNIOR, J.L.R.S.; CONDE, M.B. Tratamento da tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** 43(06). 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>. Acesso em: 10/2023.

RAHLWES, K.C.; DIAS, B.R.S.; CAMPOS, P.C.; ALVAREZ-ARGUEDAS, S.; SHILOH, M.U. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. **Taylor & Francis**. 2023. DOI: 10.1080/21505594.2022.2150449. Acesso em: 09/2023.

SHAW, J.A.; DIACON, A.H.; KOEGELENBERG, C.F.N. Tuberculous pleural effusion. **Respirology**. 2019. DOI: 10.1111/resp.13673. Acesso em: 09/2023.

SILVA, Renan Jeremias da. Avaliação de biomarcadores da resposta imune celular e humoral na tuberculose pleural. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34525>. Acesso em: 10/2023.



TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM F. Tuberculose: a doença. **Microbiologia**, 6a ed. São Paulo: **Editora Atheneu**. 2015. p 481-490.
Acesso em:09/2023.

TYAGI, S.; SHARMA, N.; TYAGI,J.S.; HALDAR,S. Challenges in pleural tuberculosis diagnosis: existing reference standards and nucleic acid tests. **Future medicine**. 2017. DOI: 10.2217/fmb-2017-0028. Acesso em: 09/2023.

WEN, X.H.; HAN, Y.L.; CAO, X.S.; ZHAO, W.; YAN,Z.; YAN, L.; WEN, J.X.; HU, Z. Valor diagnóstico dos testes de amplificação de ácidos nucleicos para derrame pleural tuberculoso. **Future Medicine**. 2023. <https://doi.org/10.2217/fmb-2023-0025>. Acesso em: 10/23.

PORCEL, JM. Biomarkers in diagnostics in pleural diseases: A 2018 review. **Therapeutics Advances in Respiratory Disease**. 2018 vol 12. DOI: 10.1177/1753466618808660. Acesso em 10/2023.

