

## Avaliação da utilidade diagnóstica da fibrobroncoscopia óptica na tuberculose pulmonar BAAR negativa na prática clínica de rotina\*

Evaluation of the diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy for smear-negative pulmonary tuberculosis in routine clinical practice

Alonso Soto, Daniela Salazar, Vilma Acurio, Patricia Segura, Patrick Van der Stuyft

### Resumo

Avaliamos o rendimento diagnóstico da fibrobroncoscopia óptica no diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em pacientes atendidos em um hospital de referência em Lima, Peru. Dos 611 pacientes submetidos ao procedimento, 140 (23%) foram diagnosticados com tuberculose com base nas amostras de LBA. Ser mais jovem e do sexo masculino foi associado a culturas positivas. Além disso, 287 pacientes realizaram baciloscopia de escarro após a broncoscopia, e os resultados aumentaram o rendimento diagnóstico em 22% em relação às amostras de LBA. Concluimos que amostras de LBA e de escarro pós-broncoscopia tiveram um bom rendimento diagnóstico nos pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa.

**Descritores:** Tuberculose pulmonar/diagnóstico; Broncoscopia; Escarro.

### Abstract

We evaluated the diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in patients treated at a referral hospital in Lima, Peru. Of the 611 patients who underwent the procedure, 140 (23%) were diagnosed with tuberculosis based on the analysis of BAL samples. Being young and being male were significantly associated with positive cultures. In addition, 287 patients underwent post-bronchoscopic sputum smear testing for AFB, the results of which increased the diagnostic yield by 22% over that obtained through the analysis of BAL samples alone. We conclude that the analysis of BAL samples and post-bronchoscopic sputum samples provides a high diagnostic yield in smear-negative patients suspected of having pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** Tuberculosis, pulmonary/diagnosis; Bronchoscopy; Sputum.

Em países de renda baixa ou média, a fibrobroncoscopia é tipicamente indicada para a identificação de condições infecciosas.<sup>(1)</sup> Entretanto, o acesso ao procedimento é limitado em locais com recursos limitados, e o procedimento tem riscos; portanto, a seleção dos pacientes deve ser muito precisa a fim de se evitar riscos desnecessários aos pacientes e a sobrecarga da equipe médica e de laboratórios. Uma indicação comum da fibrobroncoscopia é para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa (TPBN). A decisão de se realizar esse procedimento geralmente é baseada na premissa de que a carga bacilar é maior nas amostras

retiradas diretamente das secreções brônquicas do que naquelas do escarro. Contudo, a avaliação dessa aplicação específica da fibrobroncoscopia é limitada, e poucos estudos foram realizados na América Latina. Além disso, segundo diretrizes estabelecidas pelo Programa de Controle de Tuberculose Nacional Peruano (PCTNP),<sup>(2)</sup> o uso de broncoscopia não está indicado no arsenal diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de TPBN; o curso de ação sugerido é aguardar os resultados da cultura de escarro antes da consulta com um especialista, que irá decidir se o tratamento deve ser iniciado ou não. A avaliação pragmática do rendimento diagnóstico da

\* Estudo realizado no Departamento de Epidemiologia Geral e Controle de Doenças, Instituto de Medicina Tropical, Antuérpia, Bélgica, e no Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru.

Endereço para correspondência: Alonso Soto. Institute of Tropical Medicine, Nationalstraat 155 B-2000. Antwerp, Belgium. Tel. 32 3 247 62 55. E-mail: sotosolari@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação Damian.

Recebido para publicação em 13/08/2012. Aprovado, após revisão: 24/09/2012.

broncoscopia é, portanto, um elemento chave na geração de recomendações baseadas em evidências para o uso do procedimento em casos de TPBN. O objetivo do nosso estudo foi avaliar o valor diagnóstico da fibrobroncoscopia em pacientes com dois resultados negativos de baciloscopia e suspeita clínica de tuberculose pulmonar na prática clínica de rotina.

O estudo foi realizado no Hospital Nacional Hipólito Unanue, um hospital de referência em Lima, Peru. Nos distritos servidos pelo hospital, a incidência de tuberculose é alta, atingindo 300/100.000 habitantes em algumas áreas.<sup>(3)</sup> O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Revisamos os resultados da baciloscopia direta e de culturas de micobactérias de aspirados brônquicos de pacientes adultos que foram submetidos à fibrobroncoscopia entre janeiro de 2008 e dezembro de 2009 por suspeita clínica de tuberculose e que tinham ao menos dois resultados negativos na baciloscopia. Os procedimentos foram realizados por pneumologistas treinados. As amostras obtidas por LBA foram descontaminadas, coradas com Ziehl-Neelsen e cultivadas em meio Ogawa, de acordo com as diretrizes nacionais.<sup>(2)</sup> O diagnóstico de tuberculose pulmonar foi definido por pesquisa de BAAR ou cultura para *M. tuberculosis* positiva em amostras de LBA ou de escarro obtidas até duas semanas antes ou após o procedimento. Uma análise secundária foi realizada para comparar os resultados de LBA com os resultados da cultura do escarro antes do procedimento (se disponível) e com a análise da amostra de escarro após a broncoscopia. O incremento no rendimento diagnóstico foi definido como o número de diagnósticos adicionais divididos pelo número de casos diagnosticados vezes 100, e isso foi calculado para os três procedimentos.

Durante o período do estudo, 632 pacientes realizaram fibrobroncoscopia. Desses, 21 foram excluídos: 6 por terem resultados positivos na baciloscopia de escarro antes do procedimento, 6 por terem amostras contaminadas, e 9 por apresentarem dados incompletos. Portanto, 611 pacientes foram incluídos na análise. A média de idade dos pacientes foi de 41,98 ± 17,09 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,5%). Foi diagnosticada tuberculose pulmonar em 140 pacientes (22,9%). Em comparação com os outros pacientes, aqueles diagnosticados com tuberculose eram mais jovens (31,8 vs. 45,2 anos;

$p < 0,001$ ) e mais frequentemente do sexo masculino (65% vs. 54%;  $p = 0,02$ ).

A pesquisa de BAAR nas amostras de LBA foi positiva em 68 (49%) dos pacientes com tuberculose (Tabela 1). Culturas positivas confirmaram o diagnóstico em 72 casos adicionais, dando um incremento ao rendimento diagnóstico de 106% em relação à pesquisa de BAAR em amostras de LBA. Havia resultados de pesquisa de BAAR no escarro após a broncoscopia em 278 pacientes. A comparação entre a pesquisa de BAAR em escarro após a broncoscopia e aquela em amostras de LBA está apresentada na Tabela 2. O aumento no rendimento diagnóstico da pesquisa de BAAR em escarro após a broncoscopia foi de 19% em relação àquela em amostras de LBA. Foram obtidos resultados de cultura de amostras após a broncoscopia em 30 pacientes. Das 30 culturas, 11 foram positivas nas amostras de LBA e de escarro após a broncoscopia, 3 foram positivas somente nas amostras de escarro após a broncoscopia, e 2 foram positivas somente nas amostras de LBA.

Havia resultados de cultura de escarro antes do procedimento em 56 pacientes. Desses 56 pacientes, 14 foram diagnosticados com tuberculose pulmonar, sendo que 8 com base somente nas culturas de amostras de LBA e

**Tabela 1** – Comparação entre o rendimento diagnóstico da pesquisa de BAAR e aquele da cultura em amostras de LBA em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa. Lima, Peru, 2008-2009.

Método		Cultura		
		Positiva	Negativa	Total
BAAR	Positiva	61	7	68
	Negativa	72	471	543
	Total	133	478	611

**Tabela 2** – Comparação do rendimento diagnóstico da pesquisa direta de BAAR em amostras de LBA e em amostras de escarro pós-broncoscopia em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa. Lima, Peru, 2008-2009.

Tipo de amostra		Escarro pós-broncoscopia		
		Positiva	Negativa	Total
BAAR	Positiva	15	16	31
	Negativa	6	241	247
	Total	21	257	278

3 com base somente nas culturas de escarro pré-procedimento. Nos outros 3 pacientes, ambas as culturas foram positivas.

Nossos resultados mostram que, em pacientes com suspeita de TPBN, o rendimento diagnóstico de pesquisa de BAAR e culturas em amostras de LBA é alto, tendo o potencial de diagnosticar tuberculose em 1 a cada 4 pacientes submetidos à fibrobroncoscopia. Isso pode até ser uma subestimativa, considerando-se que somente utilizamos meios sólidos, que apresentam baixa sensibilidade em comparação a outros meios.<sup>(4,5)</sup> Outro estudo na América Latina em uma área com alta prevalência de HIV também demonstrou um bom rendimento diagnóstico do procedimento.<sup>(6)</sup> Entretanto, o procedimento não incluiu o arsenal diagnóstico para TPBN recomendado pelo PCTNP<sup>(2)</sup> ou da Organização Mundial da Saúde.<sup>(4)</sup>

Um achado notável do presente estudo foi a alta frequência de tuberculose em homens jovens. Isso provavelmente não significa que o procedimento seja melhor para esse grupo etário, mas pode refletir a alta prevalência de tuberculose em tais indivíduos.

Outro resultado interessante foi a alta positividade de amostras de escarro após a broncoscopia, que aumentou o rendimento diagnóstico em aproximadamente 20%. Embora a análise de amostras de escarro pós-broncoscopia já demonstrara um bom rendimento diagnóstico em outras áreas fora da América Latina, o relato do aumento desse rendimento em estudos anteriores era próximo a 7%.<sup>(7)</sup> É interessante notar também que amostras de escarro pós-broncoscopia são normalmente enviadas para pesquisa de BAAR e não para cultura. Nos poucos pacientes que tiveram esse tipo de amostra cultivado, as culturas parecem ter aumentado o rendimento diagnóstico. Entretanto, devido ao tamanho reduzido da nossa amostra, não podemos extrapolar essa hipótese. Outras limitações do estudo foram a natureza retrospectiva da pesquisa dos dados, que pode gerar vieses pela falta de dados, e o período relativamente curto de seguimento (que pode não ter permitido o diagnóstico de casos adicionais de TPBN entre aqueles com resultados negativos na pesquisa de BAAR e cultura de amostras de LBA). Além disso, não pudemos realizar biópsias transbrônquicas, as quais demonstraram aumentar a sensibilidade do procedimento em 25-40%.<sup>(8,9)</sup> A menos que seja contraindicada, acreditamos que a biópsia

transbrônquica deva ser realizada em todos os pacientes submetidos à fibrobroncoscopia para o diagnóstico de tuberculose.

É preocupante que, na prática clínica de rotina (apesar das recomendações do PCTNP que estipula que, após duas amostras de escarro negativas, deve-se realizar cultura), pouquíssimos pacientes tiveram culturas de escarro realizadas antes da fibrobroncoscopia. Isso pode ser devido à falta de métodos rápidos para o teste de amostras de escarro e à crença de que as amostras de LBA são superiores às de escarro. Além disso, outros métodos de otimização do rendimento da baciloscopia não são realizados na prática clínica de rotina no Peru. Especificamente, a indução de escarro mostrou ser um método eficaz para o diagnóstico de tuberculose, com uma alta taxa de concordância com a broncoscopia,<sup>(6)</sup> e um número significativo de procedimentos podem ser evitados.

Dada a baixíssima proporção de pacientes com resultados de culturas de escarro (antes ou imediatamente após a broncoscopia), não podemos tirar conclusões sobre a sua utilidade. Entretanto, nossos resultados sugerem que os dois tipos de cultura adicionam valor a LBA. Acreditamos que devam ser realizadas culturas em amostras de escarro (antes e após a broncoscopia) e de LBA, embora a utilidade dessa abordagem ainda não esteja validada e, do ponto de vista operacional, esse fato pode sobrecarregar os laboratórios. De fato, os laboratórios normalmente não realizam mais de uma cultura por paciente. Entretanto, considerando-se que poucos pacientes são submetidos à fibrobroncoscopia e que o rendimento diagnóstico desse procedimento invasivo deve ser maximizado, acreditamos que valha a pena realizar a cultura dessas amostras. Pesquisas futuras quanto ao valor desses tipos de amostras devem ser realizadas sob condições operacionais a fim de se avaliar sua verdadeira contribuição. Além disso, o uso de meios líquidos e de métodos moleculares, que podem melhorar a sensibilidade da análise de amostras broncoscópicas, também deve ser investigado.<sup>(10)</sup>

Em resumo, a fibrobroncoscopia é um procedimento com um bom rendimento diagnóstico em pacientes com suspeita de TPBN em locais de alta incidência, como o nosso. É razoável a realização de testes em pelo menos uma amostra de escarro após a broncoscopia em conjunto com a amostra de LBA. A realização rotineira de

cultura em amostras de escarro pré-broncoscopia (incluindo amostras de escarro induzido) e em amostras de escarro pós-broncoscopia parece ser útil e deve ser objeto de estudos futuros.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Lely Solari a revisão e o aconselhamento na redação deste manuscrito.

## Referências

1. Sawy MS, Jayakrishnan B, Behbehani N, Abal AT, El-Shamy A, Nair MG. Flexible fiberoptic bronchoscopy. Diagnostic yield. Saudi Med J. 2004;25(10):1459-63. PMID:15494822.
2. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis. Lima: Ministerio de Salud; 2006.
3. Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis. Situación de la tuberculosis en el Perú. Informe de gestión. Lima: Ministerio de Salud; 2008.
4. World Health Organization. Improving the Diagnosis and Treatment of Smear-Negative Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis Among Adults and Adolescents: Recommendations for HIV-Prevalent and Resource-Constrained Settings. Geneva: Stop TB Department; 2007.
5. Soto A, Agapito J, Acuña-Villaorduña C, Solari L, Samalvides F, Gotuzzo E. Evaluation of the performance of two liquid-phase culture media for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a national hospital in Lima, Peru. Int J Infect Dis. 2009;13(1):40-5. PMID:18555721. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.023>
6. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2238-40. PMID:11112145.
7. George PM, Mehta M, Dhariwal J, Singanayagam A, Raphael CE, Salmasi M, et al. Post-bronchoscopy sputum: improving the diagnostic yield in smear negative pulmonary TB. Respir Med. 2011;105(11):1726-31. PMID:21840695. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.014>
8. Jacomelli M, Silva PR, Rodrigues AJ, Demarzo SE, Seicento M, Figueiredo VR. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. J Bras Pneumol. 2012;38(2):167-73. PMID:22576423.
9. Bammann RH, Fernandez A, Vásquez CM, Araújo MR, Leite KR. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose: papel da biópsia transbrônquica em imunocompetentes e em HIV-positivos. J Pneumol. 1999;25(4):207-12.
10. Min JW, Yoon HI, Park KU, Song JH, Lee CT, Lee JH. Real-time polymerase chain reaction in bronchial aspirate for rapid detection of sputum smear-negative tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(7):852-8. PMID:20550768.

## Sobre os autores

### Alonso Soto

Assistente de Pesquisa Pré-Doutor. Departamento de Epidemiologia Geral e Controle de Doenças, Instituto de Medicina Tropical, Antuérpia, Bélgica; e Internista. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru.

### Daniela Salazar

Residente em Pneumologia. Universidade Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

### Vilma Acurio

Médica. Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru.

### Patricia Segura

Pneumologista. Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru.

### Patrick Van der Stuyft

Professor. Departamento de Epidemiologia Geral e Controle de Doenças, Instituto de Medicina Tropical, Antuérpia, Bélgica; e Professor. Departamento de Saúde Pública, Universidade de Gent, Gent, Bélgica.