LESÕES GRANULOMATOSAS EXTRAPULMONARES: CITOPATOLOGIA E INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE *Mycobacterium tuberculosis*

Catarina Frizzera Musso, Adriano Lima Stelzer Bindaco, Giovana Carvalho Schmitd, Moisés Palaci, Leonardo Oliveira Trivilin

Universidade Federal do Espírito Santo, Núcleo de Doenças Infecciosas, Centro de Ciências da Saúde, Av. Mal. Campos, 29047-105, 1468 - Maruípe, Vitória - ES, Brasil, catarinafmusso@gmail.com, adrianopatologia13@gmail.com, gicarvalhos05@gmail.com, mpalaci@ndi.ufes.br, leotrivilin@gmail.com.

Resumo
A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa transmitida por vias aéreas, cujo agente etiológico é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, podendo apresentar formas extrapulmonares de difícil diagnóstico. Assim, objetivou-se avaliar os achados citopatológicos de lesões granulomatosas extrapulmonares e sua relação com os resultados de baciloscopia, cultura e PCR obtidos durante a investigação diagnóstica dos mesmos pacientes. Para isso, foram analisados os achados citopatológicos de pacientes atendidos entre 2020 e 2026 na Unidade de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes e foram também consultados retrospectivamente os seus dados no sistema *TB Notes.* Com isso, observou-se que entre os resultados laboratoriais no sistema *TB Notes*, a PCR apresentou o maior percentual de casos positivos. Entretanto, observou-se diferenças na distribuição dos resultados positivos entre os métodos. Por fim, os resultados reforçam a importância da integração dos achados citopatológicos com métodos microbiológicos e moleculares na investigação etiológica de lesões granulomatosas extrapulmonares.
Palavras-chave: Citopatologia. Tuberculose. Granuloma. *Mycobacterium tuberculosis.* Diagnóstico.

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas - Morfologia.

Introdução

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa transmitida por vias aéreas e causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (BRASIL, 2026). Apesar dos esforços das autoridades de saúde para o controle da doença (diagnóstico e tratamento) em vários países, inclusive no Brasil, a tuberculose continua sendo uma enfermidade de alta morbidade e mortalidade. Segundo dados da Organização Pan-Americana de Saúde, estima-se que na região das Américas, cerca de 350 mil pessoas adoeceram por tuberculose e aproximadamente 30 mil morreram por essa causa em 2024 (OPAS, 2024). Portanto, a detecção precoce do bacilo da tuberculose é fundamental para prevenir a disseminação da infecção e erradicar a doença.

O desafio diagnóstico é significativo, sobretudo, em formas extrapulmonares da doença, que apresentam características histopatológicas que podem mimetizar outras enfermidades granulomatosas (como sarcoidose e infecções fúngicas), dificultando a confirmação etiológica (Lee, 2015). Desse modo, a identificação de *M. tuberculosis* nessas lesões pode exigir a associação de diferentes métodos diagnósticos, uma vez que as técnicas apresentam limitações relacionadas à carga bacilar, à viabilidade dos microrganismos e às características das amostras (CDC, 2024). Nesse contexto, a investigação microbiológica por meio da baciloscopia e da cultura, associada à avaliação citopatológica e aos métodos moleculares, pode contribuir para aumentar a possibilidade de confirmação da etiologia tuberculosa.

Entre os métodos utilizados, a citopatologia permite a caracterização morfológica das lesões granulomatosas e, assim como a baciloscopia de escarro direto, utiliza a coloração de Ziehl-Neelsen, para identificar bacilos álcool-ácido resistentes. A cultura microbiológica, por sua vez, baseia-se no crescimento de micobactérias viáveis, sendo o meio de Löwenstein-Jensen o mais comum, e os métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), permitem a detecção de sequências específicas do material genético de *M. tuberculosis* (II CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 2004). Dessa forma, a utilização conjunta dessas técnicas pode fornecer informações complementares para a investigação diagnóstica da tuberculose extrapulmonar.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os achados citopatológicos de lesões granulomatosas extrapulmonares e sua relação com os resultados de baciloscopia, cultura e PCR para *Mycobacterium tuberculosis* obtidos durante a investigação diagnóstica dos mesmos pacientes.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), sob parecer nº 8.238.972. O estudo foi realizado a partir da consulta aos registros citopatológicos arquivados na Unidade de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM/UFES) e aos dados laboratoriais disponíveis no sistema *TB Notes*.

Foram incluídos pacientes atendidos entre julho de 2020 e abril de 2026 no ambulatório de punção aspirativa por agulha fina da Unidade de Anatomia Patológica do HUCAM, que apresentavam registro citopatológico de lesão granulomatosa extrapulmonar. As informações referentes à citopatologia foram obtidas retrospectivamente a partir dos registros e materiais arquivados no setor de Anatomia Patológica, incluindo os laudos e os resultados das análises citopatológicas previamente realizadas como parte da rotina diagnóstica institucional. Não foram realizadas novas coletas, confecção de lâminas, *cell blocks, cotton blocks* ou processamento adicional das amostras para a realização deste estudo.

Foram analisados os achados citopatológicos relacionados às lesões granulomatosas extrapulmonares, incluindo o padrão morfológico e os resultados de pesquisas complementares realizadas durante a investigação diagnóstica, como coloração de Ziehl-Neelsen para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e coloração para pesquisa de fungos. Quando disponíveis nos registros, também foram considerados os diagnósticos ou hipóteses etiológicas estabelecidos ou sugeridos pela avaliação citopatológica.

Para a investigação da presença de *Mycobacterium tuberculosis*, foram consultados retrospectivamente os dados secundários dos mesmos pacientes registrados no sistema *TB Notes*. A consulta incluiu os resultados de cultura para micobactérias, baciloscopia e reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis*, realizados durante a investigação diagnóstica dos pacientes. Os dados foram provenientes dos registros dos laboratórios de referência que utilizam o sistema *TB Notes*, incluindo o Laboratório de Micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (NDI-UFES) e o Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo (LACEN-ES).

Os resultados obtidos no arquivo da Unidade de Anatomia Patológica foram posteriormente confrontados com os resultados de cultura, baciloscopia e PCR disponíveis no *TB Notes* para os mesmos pacientes. Ressalta-se que os exames laboratoriais registrados no *TB Notes* não necessariamente foram realizados no mesmo material biológico utilizado para a avaliação citopatológica da lesão extrapulmonar, mas correspondiam à investigação diagnóstica de tuberculose realizada durante o acompanhamento dos respectivos pacientes.

Foram excluídos os casos sem registro suficiente para caracterização da lesão granulomatosa ou sem identificação que permitisse o cruzamento dos dados citopatológicos com os registros laboratoriais disponíveis no *TB Notes.*

As variáveis analisadas incluíram localização anatômica da lesão, padrão citopatológico, resultado da pesquisa de BAAR, resultado da pesquisa de fungos, etiologia sugerida ou estabelecida pela citopatologia e resultados de PCR, cultura e baciloscopia para *Mycobacterium tuberculosis*. Os dados foram organizados em banco de dados e analisados de forma descritiva, sendo calculadas frequências absolutas e relativas.

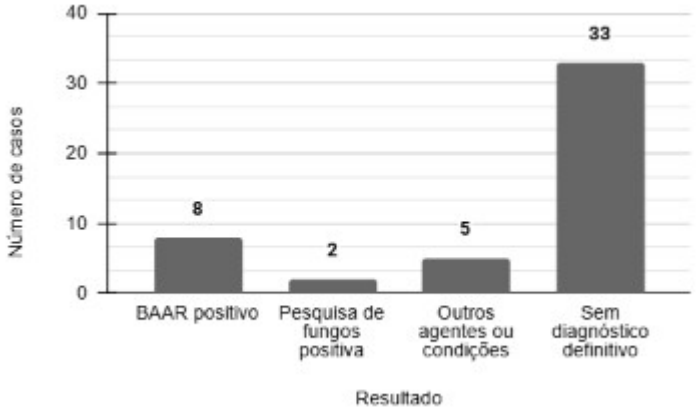
Resultados

Foram incluídos 48 pacientes com lesões granulomatosas extrapulmonares atendidos no ambulatório de punção aspirativa por agulha fina da Unidade de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM). As amostras foram obtidas entre julho de 2020 e abril de 2026. Das 48 lesões avaliadas, 47 (97,9%) estavam localizadas em linfonodos e uma (2,1%) em partes moles.

Em relação aos achados citopatológicos, os principais padrões morfológicos identificados foram linfadenite granulomatosa não necrosante, supurativa e necrosante, sendo o último o mais predominante. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) pela coloração de Ziehl-Neelsen apresentou resultado positivo em oito casos (16,67%) e a pesquisa de fungos foi positiva em dois casos (4,17%) do total da amostra (Figura 1). As doenças fúngicas sugestivas nesses casos foram a histoplasmose e a candidíase.

Além desses achados, foram identificados casos nos quais a etiologia do processo granulomatoso foi atribuída a outros agentes ou condições, sendo estes 10,42% da totalidade (Figura 1) incluindo dois casos de linfadenite lepromatosa, um caso consistente com leishmaniose, um caso de sarcoidose e um caso de inflamação granulomatosa do tipo corpo estranho. Em 33 pacientes (68,75%), não foi possível estabelecer ou sugerir uma etiologia específica com base nos achados citopatológicos (Figura 1).

Figura 1 - Principais resultados obtidos com o método citopatológico no processo de investigação de tuberculose em lesões extrapulmonares.

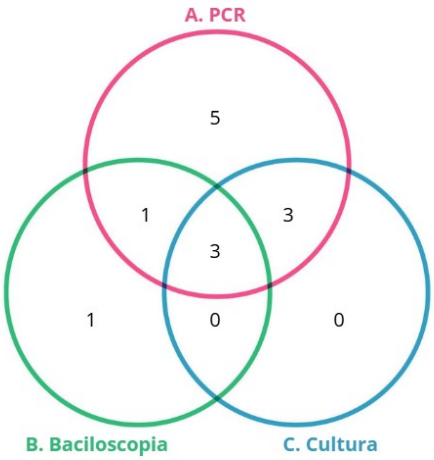


Fonte: elaborado pelo próprio autor (2026).

Na investigação laboratorial para *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 2), realizada por meio da consulta retrospectiva aos registros dos mesmos pacientes no sistema *TB Notes*, foram identificados 12 resultados positivos na técnica PCR, correspondendo a 25,0% da amostra total. Entretanto, 17 pacientes com laudo citopatológico da lesão extrapulmonar não apresentavam registro de realização de PCR, cultura ou baciloscopia no sistema, sendo, portanto, considerados casos sem informação laboratorial registrada. Entre esses 17 pacientes, três apresentavam BAAR positivo na avaliação citopatológica e um apresentava pesquisa de fungos positiva. Entre os casos positivos n PCR, alguns apresentaram simultaneamente resultados positivos na cultura microbiológica, enquanto outros apresentaram cultura negativa ou resultado não registrado.

A baciloscopia de escarro direto para tuberculose foi positiva em apenas 5 casos, representando 10,42% dos pacientes. Por fim, a cultura para micobactérias apresentou resultado positivo em 6 dos 48 casos, correspondendo a um percentual de 12,5%. A positividade foi observada principalmente nos casos que também apresentaram PCR positivo. Em três dos casos, foram identificados simultaneamente baciloscopia positiva, PCR positivo e cultura positiva, enquanto outros apresentaram positividade molecular e microbiológica mesmo diante de baciloscopia negativa (Tabela 1).

Figura 2 - Diagrama de Venn representando a distribuição dos casos que testaram positivo para *M. tuberculosis* no PCR, na baciloscopia e na cultura.



Fonte: elaborado pelo próprio autor (2026).

Tabela 1 - Resultados laboratoriais obtidos no *TB Notes* para a testagem de *M. tuberculosis* na PCR, na baciloscopia e na cultura.

Método	Positivo	Negativo	Não realizada	Sem registro	Total
PCR	12	17	2	17	48
Cultura	6	20	6	17	48
Baciloscopia	6	23	3	17	48

Fonte: elaborado pelo próprio autor (2026).

Os resultados demonstram a ocorrência de positividade para *Mycobacterium tuberculosis* por diferentes métodos laboratoriais entre pacientes com lesões granulomatosas extrapulmonares, incluindo casos nos quais os exames microbiológicos e moleculares apresentaram resultados concordantes e casos de positividade isolada ou discordante entre os métodos.

Discussão

No presente estudo, foram avaliados 48 pacientes com lesões granulomatosas extrapulmonares, predominantemente provenientes de linfonodos, com o objetivo de investigar a presença de *Mycobacterium tuberculosis* por diferentes métodos diagnósticos. Entre os resultados laboratoriais registrados, a PCR apresentou o maior número de resultados positivos, com 12 casos positivos (25%), em comparação à baciloscopia, positiva em 5 casos (10,42%), à pesquisa de Baar, positiva em 8 casos (16,67%) e à cultura para micobactérias, positiva em 6 casos (12,5%). A maior positividade observada pela PCR em amostras que não são extrapulmonares pode ser explicada pelas características próprias da tuberculose extrapulmonar, frequentemente associada a menor carga bacilar (Johnson; Ellner, 2006). Enquanto a baciloscopia depende da presença de quantidade suficiente de bacilos álcool-ácido resistentes para sua visualização microscópica, a PCR baseia-se na amplificação de sequências específicas do material genético do agente, permitindo a detecção mesmo quando a quantidade de micobactérias presentes na amostra é reduzida (Valones, et al., 2009).

A diferença entre os resultados da PCR e da baciloscopia pode ser observada, porque dos cinco casos com baciloscopia positiva, quatro também apresentaram PCR positivo, e um dos positivos não tinha registro de realização do exame molecular. Além disso, foram identificados casos nos quais a PCR foi positivo apesar de resultados negativos ou não registrados para a cultura, o que é compatível com a maior capacidade dos métodos moleculares de identificar o agente em situações de baixa carga bacilar. Assim, a ausência de bacilos identificáveis pela microscopia não deve ser interpretada isoladamente como ausência de infecção por *M. tuberculosis*.

A cultura apresentou positividade em seis casos, correspondendo a 12,5% da amostra. Apesar de constituir importante método microbiológico, sua capacidade de detecção pode ser prejudicada por depender da presença de micobactérias viáveis e de condições adequadas para seu crescimento

(CDC, 2024). No presente estudo, nota-se que todos os casos com cultura positiva também apresentaram positividade para outros métodos. Em três pacientes, houve concordância entre baciloscopia, PCR e cultura, enquanto outros apresentaram positividade molecular e cultural mesmo diante de baciloscopia negativa.

Quanto à citopatologia, houve positividade em oito casos, o que representa 16,67% da amostra. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes é um método rápido e acessível, mas as principais limitações desse método é a baixa sensibilidade no diagnóstico da tuberculose, principalmente em amostras paucibacilares, e a inviabilidade de distinguir entre bacilos vivos e mortos, o que dificulta a identificação de falhas precoces no tratamento ou resistência a medicamentos (Ghosh, et al., 2025). Esses resultados reforçam que os métodos não apresentam desempenho necessariamente equivalente em todos os casos e que a associação entre diferentes técnicas pode aumentar a possibilidade de confirmação etiológica.

Foram identificados padrões de linfadenite granulomatosa não necrosante, supurativa e necrosante na citopatologia, sendo este último predominante. Entretanto, 33 dos 48 casos, ou seja, 68,75% da amostra permaneceu sem etiologia elucidada ou sem sugestão de uma doença específica. Além dos quadros consistentes com tuberculose, foram observadas outras possíveis causas de granulomas, incluindo histoplasmose, candidíase, hanseníase, leishmaniose, sarcoidose e reação granulomatosa do tipo corpo estranho. Dessa forma, observa-se que a histopatologia apresenta grande importância na caracterização da lesão e no diagnóstico diferencial, mas a confirmação etiológica frequentemente requer métodos complementares.

Os resultados deste estudo reforçam o papel dos métodos moleculares, especialmente da PCR, na detecção de *M. tuberculosis*, evidenciado pela maior positividade observada em comparação à baciloscopia e à cultura. Paralelamente, a elevada proporção de casos cuja etiologia permaneceu indefinida demonstra que ainda existem limitações diagnósticas importantes. Assim, a perspectiva mais adequada para o diagnóstico das lesões granulomatosas extrapulmonares é a integração dos métodos, e não a substituição de uma técnica por outra, deve-se buscar unir informações morfológicas, microbiológicas e moleculares. Essa abordagem pode ampliar a detecção de casos paucibacilares, melhorar o diagnóstico diferencial das doenças granulomatosas e contribuir para uma confirmação mais rápida e precisa da tuberculose extrapulmonar.

Conclusão

Conclui-se que foram observadas diferenças na distribuição dos resultados positivos entre os métodos avaliados, reforçando a importância da integração das informações citopatológicas, microbiológicas e moleculares na investigação de pacientes com lesões granulomatosas extrapulmonares e suspeita de tuberculose. Entre os resultados laboratoriais registrados no *TB Notes*, a PCR apresentou o maior número de resultados positivos, enquanto a citopatologia também contribuiu para a identificação de BAAR e para a caracterização de diferentes possíveis etiologias dos processos granulomatosos.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose.** Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose. Acesso em: 20 ago. 2026.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)**.** 5. **Bacteriological Examination – Culture**. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: https://www.cdc.gov/tb/webcourses/TB101/page17045.html. Acesso em: 24 ago. 2026.

DE TUBERCULOSE, II Consenso Brasileiro. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. Supl 1, 2004.

Dia Mundial de Combate à Tuberculose 2026: atenção primária à saúde é a chave para uma resposta mais acessível e centrada nas pessoas. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/24-3-2026-dia-mundial-combate-tuberculose-2026-atencao-primaria-saude-e-chave-para-uma. Acesso em: 20 ago. 2026.

GHOSH, M. et al. Advancements in tuberculosis diagnostics: An update. **Microbial Pathogenesis**, v. 207, p. 107843, 2025.

JOHNSON, J. L.; ELLNER, J. J. Tuberculosis and atypical mycobacterial infections. In: **Tropical infectious diseases**. Elsevier Inc., 2006. p. 394-427.

LEE, J. Y. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. **Tuberculosis and respiratory diseases**, v. 78, n. 2, p. 47, 2015.

VALONES, M. A. A. et al. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 40, n. 1, p. 1-11, 2009.

Agradecimentos

À Universidade Federal do Espírito Santo, à Unidade de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM/UFES) pelo acesso aos registros citopatológicos e dados necessários ao estudo e ao Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI/UFES) pelo acesso ao software *TB Notes.*