

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Tuberculides*

Tuberculids

JOÃO CLÁUDIO BARROSO PEREIRA

* Trabalho apresentado sob forma de comunicação oral no XVIII Congresso de Pneumologia e II Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia-Vila da Feira, Novembro de 2002.

RESUMO

Tuberculides representam uma forma de reação de hipersensibilidade a antigénios bacterianos, libertados de um foco de infecção distante. A maioria dos pacientes são caracterizados por apresentarem PPD forte reactivador e evidência de passado de tuberculose ou

ABSTRACT

Tuberculids represent a form of hypersensitivity reaction to tuberculosis antigens released from a distant focus of infection. Most patients are characterized by displaying a markedly positive Mantoux skin test and evidence of past tuberculosis infection or contacts of patients with tuber-

Médico do Sector CRA – Dip. do Hospital Municipal Nelson de Sá EARP – Prefeitura Municipal de Petrópolis - Rio de Janeiro-Brasil.
Médico tisiologista do Centro de Saúde Santa Maria - Prefeitura Municipal de Belford Roxo - Rio de Janeiro - Brasil.

Director do Hospital Municipal Nelson de Sá EARP – Dr. Sandro Tadeu Macedo.
Hospital Municipal Nelson de Sá EARP - Rua Paulino Afonso, 455 - Bairro Bingen – Petrópolis - Rio de Janeiro - Brasil.

Director Médico do Centro de Saúde Santa Maria – Dr. Sardinha.
Centro de Saúde Santa Maria - Avenida Estrela Branca 117, Bairro de Santa Maria - Belford Roxo - Rio de Janeiro - Brasil.

Recebido para publicação/Received for publication: 03.03.18

Aceite para publicação/Accepted for publication: 03.10.11

contactante. O tratamento é baseado na terapia de dessensibilização com tuberculina, drogas antituberculosas e corticosteróides.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (1): 97-105

Palavras-chave: Tuberculides, hipersensibilidade a tuberculose, terapia de dessensibilização tuberculínica.

culosis. The treatment is based on tuberculin desensitizing therapy, antituberculosis drugs and corticosteroids.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (1): 97-105

Keys-word: Tuberculids, hypersensitivity to tuberculosis, tuberculin desensitizing therapy

Este trabalho é dedicado aos amigos e Professores Drs. Afonso B Tarantino e Eduardo Bethlem, da UNIRIO que muito me auxiliaram e estimularam.

A hiperergia tuberculínica, ou tuberculide, resulta de uma reacção alérgica à tuberculina, tipo hipersensibilidade tardia, à distância de um provável foco tuberculoso, com quantidade muito reduzida de bacilos, incapaz de provocar doença, porém podendo libertar tuberculina na circulação.^{1,2} As tuberculides são doenças raras que ocorrem em menos de 5% dos casos activos de tuberculose, inclusive em populações com alta prevalência de casos de tuberculose.³ Jorge Lima Hetzel, da UFRGS, observou tuberculides em apenas 0,3% dos casos inscritos na Unidade de Tuberculose 3 da Santa Casa de Misericórdia do Rio Grande do Sul, entre Setembro de 1985 a Abril de 1987.²

IMUNOPATOLOGIA

A sua imunopatologia ainda é tema de controvérsia.³ Sabe-se que os organismos infectados pelo *Micobacterium tuberculosis* tornam-se sensíveis a tuberculina, adquirindo hipersensibilidade às tubérculo-proteínas, apresentando

uma variação de reacções, desde pápulas induradas até lesões inflamatórias necróticas. Tuberculina não é antigénio, mas hapteno, e produz somente reacções na derme, diante de infecção pelo bacilo de Koch ou contacto prévio com o bacilo.¹

A reacção tuberculínica é do tipo hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos T, que desempenham um importante papel de co-efector de respostas do hospedeiro ao *Micobacterium*.⁴ Os linfócitos T CD4 são os principais efectores na imunidade celular, nos processos relacionados com a tuberculose. Estas células auxiliam na amplificação da resposta imunológica do hospedeiro pela activação de células efectoras e pelo recrutamento adicional de células imunes até ao local da doença.⁴ Os linfócitos T CD4 *helper* podem ser separados em pelo menos duas classes fenotípicas^{4,5}:

Linfócitos CD4 Th1: possuem capacidade de produzir certas citocinas, IFN- γ e IL2, sendo capazes de actuar em outras células inflamatórias e fagocíticas (macrófagos e monó-

citosis), inibindo o crescimento patogénico da bactéria. A classe fenotípica Th1 caracteriza uma imunidade protectora e relaciona-se com a hipersensibilidade tuberculínica. Sanchez *et al.*, no seu estudo de 45 pacientes com tuberculose pulmonar e 16 pacientes-controlos com PPD forte reator, concluiu que na amostragem dos pacientes com tuberculose havia predomínio de uma resposta tipo Th2 no sangue periférico, enquanto nos pacientes com tuberculina positiva predominava a resposta tipo Th1.⁴

Linfócitos CD4 Th2: relacionam-se com a capacidade de produzir IL4, IL5, IL10. Esta classe fenotípica está envolvida na produção de IgE e recrutamento de eosinófilos, e a reacção dessa classe fenotípica geralmente representa uma imunidade prejudicial, como por exemplo na lepra lepromatosa.⁴

Os linfócitos T CD8 podem estar envolvidos na lise das células infectadas e indução da apoptose destas células alvo, possuindo um importante papel na imunidade protectora.^{4,5} Há evidências correlacionando os linfócitos T CD8 com a secreção de certas citocinas, tais como IFN- γ e IL4 que têm importante papel no equilíbrio dos linfócitos CD4 Th1 e Th2 nos pulmões dos pacientes portadores de tuberculose.^{4,5}

Já os linfócitos T γ/δ desempenham uma função na resposta imune inicial ao *Micobacterium*, sendo encontrados no sangue periférico de pacientes com PPD forte reator e contactantes frequentes de casos activos.⁴ Ueta e cols. estudaram os contactantes saudáveis e compararam-nos aos que não tiveram contacto com pacientes com tuberculose e observaram que os contactantes saudáveis com PPD forte reator tinham maior percentagem de linfócitos γ/δ no sangue periférico do que os que não tiveram contacto constante com casos activos.⁴ Tazi e cols. mostraram que pacientes com tuberculose activa não apresentaram aumentos de linfócitos T γ/δ , como percentagem dos linfócitos totais circulantes, quando

comparado com o grupo-controlo de pacientes com PPD não reactivo. Estes linfócitos podem ser capazes de estabelecer uma imunidade protectora nos pacientes com infecção latente.⁴

Uma vez instalada a sensibilidade tuberculínica, esta pode persistir ou oscilar quando estiver diante de um novo contacto. A alergia é mantida pela repetição de reinfecções exógenas. Caso não haja novos contactos e casos, a sensibilidade tuberculínica pode atenuar-se com o passar do tempo, ou seja, pela esterilização bacteriológica dos focos residuais, ou simplesmente porque os linfócitos T sensibilizados se tenham compartimentado por falta de novos estímulos antigénicos, não estando disponíveis em número suficiente na circulação para acorrer ao ponto da introdução do PPD. Neste caso, a reacção dérmica só é conseguida com o corpo bacilar integral, avirulento, morto, que é a BCG, a fim de manter fixa a dose antigénica. Isto denomina-se «estado de hipossensibilidade» ou alergia infratuberculínica, descrita por Arlindo de Assis. A hipoalergia ou hipossensibilidade tuberculínica é um tipo de reacção que se manifesta abaixo do limiar incitante da tuberculina, demonstrado apenas com antígeno bacteriano completo.

Alguns factores podem alterar a sensibilidade tuberculínica, fazendo com que a mesma varie de um espectro de hipossensibilidade ou hipoalergia até hipersensibilidade tuberculínica, objecto de estudo deste trabalho.

Espectro de variação da sensibilidade tuberculínica:

Hipossensibilidade \Rightarrow Não reator \Leftrightarrow Reator \Leftrightarrow Hipersensibilidade

Os factores que diminuem a sensibilidade tuberculínica são:

Formas graves de tuberculose como a miliar e a broncopulmonar caseosa na fase terminal, sarampo, coqueluche, escarlatina, linfoma de

Hodgkin, SIDA, lepra lepromatosa, uso de corticóides, imunossuppressores, desnutrição, caquexia, gravidez.^{1,2,6}

Os factores que aumentam a sensibilidade tuberculínica são :

Novos contactos e reactivação de focos pulmonares latentes^{1,6}

Condições nas quais a sensibilidade tuberculínica se encontra exacerbada:

Uveíte tuberculosa, conjuntivite flictenular, corioretinite, eritema nodoso, eritema indurado de Bazin, tuberculide papulonecrótica, reumatismo de Poncet, febre a esclarecer.^{1,2,7}

É importante lembrar que as atenuações e dessensibilizações tuberculínicas são conseguidas através de:

- Tuberculina injectada em pequenas quantidades, doses crescentes e sucessivas com intervalos semanais;
- BCG por via oral;
- PPD oferecido por outras vias, inclusive via endovenosa (em cobaias).¹ No nosso meio, o método mais empregado para se conseguir dessensibilizar pacientes com tuberculides é a dessensibilização tuberculínica que obtém excelente resposta, como será discutido posteriormente.^{1,2,7,8}

Rich observou, no seu postulado, que a alergia e imunidade são processos independentes, dissociáveis e simultâneos, sendo a alergia mais prejudicial do que benéfica. Podem ser desencadeadas simultaneamente, pois o corpo bacilar possui na sua estrutura as fracções antigénicas que as produzem.¹ A hipersensibilidade não implica imunidade específica e a imunidade estabelece-se sem concomitante desenvolvimento da hiper-

sensibilidade. A resistência ou imunidade adquirida permanece intacta, mesmo depois de abolida a hipersensibilidade pela dessensibilização. Quando houver resistência ou imunidade adquirida baixa, mesmo mantendo-se a alergia inalterada, haverá maiores hipóteses de se desenvolver tuberculose doença.¹

Postulado de Rich aplicado à tuberculose:

O estabelecimento da lesão L depende de factores desfavoráveis que estão no numerador: N (número de bacilos) mais V (virulência) mais H (hipersensibilidade). Já os factores favoráveis se encontram no denominador R (resistência) vezes a soma de n (resistência natural) mais a (resistência adquirida). O risco de surgir tuberculose doença está na razão directa do número e virulência dos germes associados à hipersensibilidade e na razão indirecta da resistência natural orgânica e imunidade adquirida.¹

Postulado de Rich:

$$L \Leftrightarrow \frac{\uparrow N + \uparrow V + H}{\downarrow R (n+a)}$$

L representa a tuberculose. No numerador, as condições desfavoráveis N (número de bacilos que se encontra aumentado), V(virulência também aumentada), H (hipersensibilidade inalterada). No denominador os factores favoráveis R(n+a) (resistência e resistência natural e adquirida) estão comprometidos, levando a TB doença.^{1,2} Numa representação hipotética da fórmula de Rich para tuberculides, pode considerar-se:

$$L \Leftrightarrow \frac{\downarrow N + \downarrow V + \uparrow H}{R (n+a)}$$

L representa tuberculide. No numerador, os factores desfavoráveis: N (número de bacilos diminuídos ou até mesmo ausentes, carga bacilar diminuída ou nula) mais V (virulência também diminuída) mais H (hipersensibilidade exacerbada caracterizando a hipersensibilidade tuberculínica). No denominador, os factores favoráveis Resistência e resistência natural e adquirida inalteradas.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS TUBERCULIDES

As manifestações clínicas mais comuns das síndromas de hiperergia tuberculínica são:

Oftalmológicas: uveíte; ceratoconjuntivite flictenular; corioretinite;^{1,2,8,9}

Dermatológicas: eritema indurado de Bazin; eritema nodoso; tuberculides papulonecróticas; líquen escrofuloso;^{1,2,3,9}

Articulares: reumatismo alergobacteriano de Poncet;^{2,8}

Sistémicas: febre.^{2,8}

O acompanhamento clínico de casos permitiu observar alguns pontos comuns para diagnóstico de tuberculides:

- Passado de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, ou contactante domiciliar, na grande maioria dos casos;
- PPD forte rector com ou sem reacção flictenular;
- Hipossensibilização ou dessensibilização como forma de diagnóstico e tratamento;
- No diagnóstico diferencial sempre pensar em tuberculose extrapulmonar;

Tuberculides oftalmológicas: foram as ocorrências mais comuns de tuberculides observadas no Serviço de Pneumologia da Policlínica do Rio

de Janeiro¹ e no Serviço de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio Grande do Sul, Unidade de Tuberculose³. A tuberculide oftálmica pode ser aguda ou subaguda. A forma aguda apresenta-se como conjuntivite flictenular dolorosa e a subaguda pode acometer qualquer parte do tracto uveal, sendo mais frequente a uveíte anterior^{8,10}.

O seu diagnóstico baseia-se na evidência clínica: queixa de diminuição da acuidade visual, fotofobia, dor e sensação de corpo estranho intraocular; presença ou não de lesão granulomatosa ocular; relato de passado de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar; história de contactante domiciliar de tuberculose; PPD rector forte acima de 15 mm, tendo ou não reacção flictenular; telerradiografias de tórax em incidências pósterio-anterior e perfil normais; baciloscopias de escarro e culturas com teste de sensibilidade do escarro negativas; sorologias negativas para sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose e sarcoidose em pacientes imunocompetentes, ou seja, afastando possíveis causas de doenças granulomatosas oftalmológicas, além de tuberculose pulmonar e, ou extrapulmonar. Trata-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão.^{7,8,10}

Os principais diagnósticos diferenciais da tuberculide oftálmica são: toxoplasmose e sífilis.^{1,2,8,10}

De um modo geral, para o seu tratamento empregam-se: dessensibilização tuberculínica, tuberculostáticos e corticóides.^{1,2,7}

Tuberculides cutâneas: as formas cutâneas de tuberculide obedecem a classificação de Wolff-Tappeiner:¹¹

Tuberculides verdadeiras são aquelas nas quais *M. tuberculosis* ou *M. bovis* parecem desempenhar um papel importante na sua génese. Fazem parte deste grupo: tuberculides papulonecróticas, líquen escrofuloso.¹¹

Tuberculides facultativas relacionam-se com as condições nas quais *M. tuberculosis* ou *M. bovis* podem ser um dos muitos causadores.

Fazem parte deste grupo: eritema indurado de Bazin, eritema nodoso.¹¹

Tuberculides verdadeiras

Tuberculide papulonecrótica: Apresenta-se como lesões iniciais eritematosas e papulosas que podem tornar-se pustulosas e sofrer ulceração central, formando pápulas crostosas hemorrágicas. Localizam-se, preferencialmente, nas superfícies extensoras dos membros inferiores, principalmente joelhos, cotovelos, nádegas e porção inferior do tronco. As lesões cutâneas podem estar associadas as reacções de hipersensibilidade tuberculínica, como ceratoconjuntivite flictenular^{3,11}. O seu diagnóstico é baseado na queixa clínica dermatológica, sugerindo ao exame presença ou não de granulomas nas lesões, associado a PPD fortemente positivo (PPD>15mm), flictenular ou não.

O seu diagnóstico diferencial é feito com outras formas de vasculites, ptiíase liquenóide aguda e poliarterite nodosa.

Há melhoria do quadro clínico e da hipersensibilidade após tratamento com dessensibilização tuberculínica e quimioterápicos.¹¹

O líquen escrofuloso é uma forma rara que pode estar usualmente associado a tuberculose ganglionar, óssea e articular. Manifesta-se como erupção assintomática, recorrente de pápulas pequenas, foliculares ou parafoliculares, eritematosas, acastanhadas, liquenóides, descamativas. Geralmente localiza-se ao redor dos folículos pilosos e ductos sudoríparos.¹¹ Hadida descreveu uma forma de líquen erosivo no lábio inferior que melhorou após terapia tuberculínica.¹²

O seu diagnóstico é feito com base na apresentação das lesões, no achado de granuloma tuberculóide e no PPD reator, podendo ou não estar associados a tuberculose activa em outros órgãos.¹¹

Já o seu diagnóstico diferencial deve ser feito com líquen plano, líquen nítido e outras erupções liquenóides.¹¹

A resposta ao tratamento quimioterápico é específica e rápida, podendo ocorrer em semanas.^{3,11,12}

Tuberculides facultativas

O *eritema nodoso* resulta de diversos estímulos antigénicos, entre os quais os antigénios do bacilo de Koch. É uma reacção cutânea inflamatória caracterizada por lesões nodulares nas áreas extensoras das pernas, mas pode acometer com menos frequência nas regiões da coxa e do antebraço¹³. O seu aparecimento pode ser geralmente acompanhado de febre, calafrios, mal-estar e leucocitose. Pode acometer crianças infectadas pelo bacilo, concomitante ao surgimento da alergia tuberculínica ou durante evolução da tuberculose primária.¹¹ A importância do eritema nodoso não é a lesão propriamente dita, mas a relação desta com outras doenças, como infecções de vias aéreas e mesmo linfoma.¹³

Diagnóstico suspeitado na presença do quadro dermatológico e no teste tuberculínico positivo. Presença de serologias negativas, excluindo: sífilis, sarcoidose e estreptococcias. Se houver granuloma tuberculóide, pensar em casos de longa evolução.^{11,13}

Diagnóstico diferencial feito com eritema indurado e vasculite nodular.¹³

O tratamento do eritema nodoso depende do seu factor causal, e ao tratar-se de provável tuberculide há uma boa resposta a quimioterápicos, dessensibilização com PPD e corticóides tópicos.^{11,13}

O *eritema indurado de Bazin* é uma lesão nodular, ulcerativa, crónica recorrente localizada nas pernas, cujo diagnóstico se baseia na constatação da lesão, PPD forte reator e no exame histológico pode haver presença de granuloma tuberculóide.¹¹

Diagnóstico diferencial com eritema nodoso e outras formas cutâneas de tuberculose.¹¹

Respondem bem aos tuberculostáticos e a dessensibilização tuberculínica.¹¹

Tuberculide articular ou reumatismo alergobacteriano de Poncet

Segundo o Prof. Hilton Seda, trata-se de um «reumatismo inflamatório crônico produzido por mecanismos alérgicos que dá provas de si, diagnosticamente, pelas reacções tuberculínicas positivas e terapêuticamente, pelo seu desaparecimento mediante dessensibilização específica.»¹⁴

Apresenta-se como quadro de artropatias com distribuição irregular, assimétrica, oligoarticular, porém às vezes poliarticular. Acomete mais frequentemente e em ordem decrescente: mãos, pulsos, joelhos, pés e tornozelos, ombros, cotovelos e coxofemurais. Há relato na literatura de tuberculide em articulação temporomandibular. O principal sintoma é dor, que provoca limitação de movimentos. Os sinais de inflamação não são exuberantes, podendo haver rubor acentuado. O derrame articular é pouco comum, geralmente de pequena monta.¹⁴ Diagnóstico suspeitado pelo relato de passado de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar ou contactante na anamnese, quadro clínico monoarticular ou poliarticular, raios X das articulações praticamente normais, com alguns sinais de tumefação das partes moles,

hipersensibilidade tuberculínica (PPD>15mm) com reação flictenular ou não, sorologias negativas, excluindo: artrites infecciosas e desaparecimento dos sintomas em alguns casos após tratamento com dessensibilização tuberculínica¹⁴, provando que a dessensibilização serve tanto como meio de diagnóstico como de terapia.

Diagnóstico diferencial: artrites infecciosas e reumatismo inflamatório.

Tratamento do reumatismo alergobacteriano de Poncet: A dessensibilização com PPD foi o principal arsenal terapêutico, segundo a experiência do grupo da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Serviço de Pneumologia do Prof. Tarantino e Reumatologia do Prof. H. Seda.

TRATAMENTO DAS TUBERCULIDES

De um modo geral, no seu tratamento empregam-se: dessensibilização tuberculínica, tuberculostáticos e corticóides.^{1,2,7} Podemos, por analogia, comparar o tratamento das tuberculides a um triângulo equilátero, no qual no seu interior se encontra a patologia, no caso a tuberculide, e em cada ponta do triângulo as suas terapias preconizadas, destacando-se no vértice deste triângulo a dessensibilização com PPD; e nas bases o uso de tuberculostáticos e ou monoterapia com isoniazida e a corticoterapia.



Os *tuberculostáticos* são empregados quando houver indícios de tuberculose em actividade, associada as manifestações de hiperergia tuberculínica. A monoterapia com isoniazida é indicada, quando houver necessidade de quimioprofilaxia, principalmente de contactantes. Preconiza-se que em algum momento da vida dos pacientes portadores de tuberculides tenha sido utilizado esquema com tuberculostáticos ou monoterapia com isoniazida, a fim de esterilizar os possíveis focos bacilíferos.¹

Corticoterapia sistémica é utilizada na fase aguda dos sintomas.

A *corticoterapia tópica* sob forma de colírios pode ser empregada nas manifestações oculares.^{1,2,8,10} Porém, tem sido observado que a terapia tópica apenas não foi possível para controlar a sintomatologia.

A *dessensibilização ou hipossensibilização tuberculínica* consiste em administrar, por via subcutânea, injeções semanais de tuberculina bruta diluída. Esta terapia é empregada visando minimizar ou abolir a reacção de hipersensibilidade e os sintomas associados.^{1,2,12,14,15,16}

No Serviço de Pneumologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, o Dr. Fernando Carneiro estudou, aperfeiçou e difundiu o método e o Dr. Júlio Guimarães manteve um serviço de dessensibilização. Iniciava-se, geralmente, 20 sessões de tuberculoterapia com dose de ataque de 0,10ml de tuberculina bruta diluída a 1:1000, aumentando-se de modo gradual 0,10ml a 0,20ml, até atingir o volume máximo de 1,0ml. Tomava-se como ponto de partida o título da solução a que o paciente reagia. Prosseguia-se com tratamento de manutenção, aplicando soluções de 1:100 ou 1:10, com ajuste individual das doses. O número das doses de manutenção dependia das respostas individuais dos casos.¹

Os critérios de observação da evolução do tratamento variavam desde a melhoria clínica sintomática até quase ao desaparecimento dos sintomas e à diminuição da intensidade do PPD.

Em relação aos efeitos colaterais observados, alguns doentes apresentaram prurido no local de aplicação da tuberculina. Houve também queixas de cefaleias durante o tratamento.¹

A tuberculoterapia é contra-indicada na tuberculose em actividade.^{1,2,14,16} Apesar da polémica sobre o método, é a principal terapia para tuberculides em geral, inclusive nas formas oculares, fazendo geralmente diminuir ou desaparecer os sintomas. Pode haver recidivas em prazos variáveis, necessitando reiniciar a dessensibilização. Em alguns casos, a sintomatologia regride completamente, não retornando mais.^{1,14}

CONCLUSÕES

As tuberculides, apesar de raras, podem em casos dramáticos levar a perda da visão ou deformidades articulares. São na maioria dos casos relacionadas ao passado de TB, ou contactante domiciliar, e o seu principal tratamento baseia-se na dessensibilização ou hipossensibilização com tuberculina bruta diluída.

BIBLIOGRAFIA

1. TARANTINO AB. Doenças Pulmonares. Quarta Edição. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1997, pp. 329-337.
2. PICON PD, RIZZON CFC, OTT WP. Tuberculose-Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Editora Medsi, Rio de Janeiro, 1993, pp. 487-490.
3. BARNETTE D. Papulonectrotics Tuberculids. E-Medicine, San Diego, November 16, 2001, pp. 1-8
4. SCHLUGER N W, ROW W N. The Host Immune Response to Tuberculosis Am J. Respir. Crit Care Med 1998, vol 157, number 3, March, pp. 679-691
5. CAMPOS H. Da infecção pelo M tuberculosis a doença tuberculosa. Bol Pneum Sanit 1998, vol 6, number 2, Jul-Dez, pp. 07-34.
6. AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis

- Infection. Am J Respir Crit Care Med 2000, vol 161, pp S221-S247, 2000.
7. SILVA L C. Condutas em Pneumologia. Revinter, Rio de Janeiro, 2001; vol. I, p. 430.
 8. ORÉFICE F. Uveíte Clínica e Cirúrgica. Tuberculose. Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2000; vol. I, cap. 28, pp. 415-441.
 9. MARIANI B. Present Applications of tuberculin desensitizing therapy. Folia Allergol (Roma) 16 (4), Jul-Aug, 1969, pp. 439-441
 10. KRITISKI A L, CONDE M B, MUZY G R. Tuberculose: Do Ambulatório à Enfermaria, Ed. Atheneu, São Paulo, 2000, pp. 91-93.
 11. PICON PD, RIZZON CFC, OTT WP. Tuberculose- Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Editora Medsi, Rio de Janeiro, 1993, pp. 482-486.
 12. HADIDA E, CASTELANI PY. Erosive lichen of the lower lip. Tuberculin therapy. Ann Dermatology Syphilgr (Paris) 1972; 7993 : 287.
 13. MINELLI L et cols. Eritema Nodoso. JBM 2001, vol 81(6), pp. 28-30
 14. SEDA H. Reumatologia. Segunda Edição. Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1982, pp. 682-686.
 15. NATAF P. Therapy of drugs allergies: desensitization. Sem Hop 1976, Sep 10-20; 52931-32), pp. 1703-1704.
 16. VIDAL J et cols Tuberculin hypersensitivity. Sem Hop. Dec 1972; 8; 48(50), pp. 3299-3203.