

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO BIOMEDICINA

ANNA ELLEN ALVES NUNES

ANÁLISE DA IMUNOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE PULMONAR: uma revisão
bibliográfica.

São Luís
2021

ANNA ELLEN ALVES NUNES

ANÁLISE DA IMUNOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE PULMONAR: uma revisão bibliográfica.

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina. Orientador: Prof. Me. Luís Felipe Lima Lobato.

São Luís

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Nunes, Anna Ellen Alves

Análise da imunopatologia da tuberculose pulmonar: uma revisão bibliográfica. / Anna Ellen Alves Nunes. __ São Luís, 2021.
35 f.

Orientador: Prof. Me. Luís Felipe Lima Lobato.

Monografia (Graduação em Biomedicina) - Curso de Biomedicina – Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –UNDB, 2021.

1. Imunopatologia. 2. *Mycobacterium tuberculosis*. 3. Tuberculose Pulmonar. 4. Saúde pública. I. Título.

CDU 616-002.5

ANNA ELLEN ALVES NUNES

ANÁLISE DA IMUNOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE PULMONAR: uma revisão bibliográfica.

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Me. Luís Felipe Lima Lobato (Orientador)

Mestre em Biologia Parasitária.

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Dr. Johnny Ramos do Nascimento

Doutorado em Ciências da Saúde.

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Me. Alessandra Teixeira de Macedo

Mestre em Biologia Microbiana.

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Dedico esse trabalho aos meus pais, meus maiores incentivadores, pela educação que me deram, pela dedicação nos cuidados, e por serem um verdadeiro pilar de esperança, sabedoria, respeito a Deus e amor em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Agradeço a minha mãe Nelcyane que me deu apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. Ao meu pai Emerson que apesar de todas as dificuldades me fortaleceu e que para mim foi muito importante.

Obrigada aos que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo superior, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente!

Ao meu orientador Luís Felipe Lima Lobato, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha formação, o meu muito obrigada.

"Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades. Lembrai-vos de que as grandes proezas da história foram conquistadas do que parecia impossível".

(CHARLES CHAPLIN).

RESUMO

A Tuberculose (TB) pulmonar é uma doença infecciosa que permanece como um dos principais problemas sociais, econômicos e de saúde pública em todo o mundo. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é transmitida por gotículas expelidas das vias aéreas dos doentes. O *Mtb* possui diversos mecanismos para evadir do sistema imunológico do hospedeiro, como fatores de virulência que facilitam o seu reconhecimento por células da resposta imune inata, que permitem escapar da fagocitose, e interagem com genes endógenos da célula infectada, favorecendo a sobrevivência e multiplicação do *Mtb*, tornando esta uma doença complexa, e de difícil controle. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica completa e atualizada a respeito da imunopatologia da TB pulmonar. Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em levantamento de informações sobre o tema proposto, através de registros já disponíveis, obtidos dos resultados de pesquisas anteriores, encontrados nas bases de dados disponíveis na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Palavras-chave: Imunopatologia. *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculose Pulmonar. Saúde Pública.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that remains one of the main social, economic and public health problems worldwide. Worldwide in 2017, there were an estimated 10 million new cases and 1.3 million deaths, including about 300,000 from coinfection with HIV. It is caused by *Mycobacterium tuberculosis*, and the source of infection is the individual with the pulmonary form of the disease, which eliminates bacilli to the outside. The disease can affect organs other than the lungs, being considered an extrapulmonary form where transmission does not occur. It is transmitted from person to person, mainly through the air, caused by the speech, sneezing and, mainly, by the cough of a patient with pulmonary TB. For the disease to develop, in addition to inhaling the bacillus, the immune system must be compromised. The value of the vaccine in reducing the development of the disease up to the age group of 05 years was noticeable. However TB-HIV co-infection has a great impact on the health outcome of victims due to accelerated progression. The case of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) stands out, which caused tuberculosis to re-emerge as a serious global problem to public health. *Mtb* has several mechanisms to evade the host's immune system, such as virulence factors that facilitate its recognition by innate immune response cells, allow it to escape phagocytosis, and interact with endogenous genes of the infected cell, favoring *Mtb* survival and multiplication, making this disease complex, and difficult to control.

Keywords: Immunopathology. *Mycobacterium tuberculosis*. Pulmonary Tuberculosis. Public health.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TB	Tuberculose
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ILTB	Infecção latente de TB
TBA	Tuberculose Ativa
NK	Células natural killer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 DESENVOLVIMENTO	13
2.1 Contato inicial do <i>Mtb</i> com as barreiras iniciais do trato respiratório pulmonar ...	13
2.2 Desenvolvimento de resposta imune adaptativa contra o <i>Mtb</i>	15
2.2.1 Resposta imune celular	15
2.2.2 Resposta imune humoral.....	16
2.3 Formação de granuloma	18
2.4 Fatores de Virulência do <i>Mtb</i>	19
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
4.1 Relação da vacina BCG com a proteção imunológica contra a TB.	22
4.2 Coinfecção HIV/TB: aspectos imunopatológicos.....	23
4.3 Potencial imunomodulatório do <i>Mtb</i>	25
4.4 ILTB e propensão para conversão em TBA.	26
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), que compromete principalmente os pulmões, podendo, entretanto, manifestar-se clinicamente de inúmeras maneiras e em diversos órgãos (KOZAKEVICH, 2016).

A TB pode ser uma doença bem dinâmica, causando desde infecções assintomáticas a infecções potencialmente fatais. Do ponto de vista clínico e de saúde pública, os pacientes infectados com o *Mtb* são classificados como infecção latente de TB (ILTb) que é assintomática e não transmissível, e TB ativa (TbA), que é uma doença sintomática e transmissível (WHO, 2018).

A principal forma de transmissão da TB pulmonar é a via respiratória, através de gotículas expelidas por pessoas doentes. A pessoa contaminada libera gotículas através da fala, espirros ou tosse, contaminando assim outras pessoas que estão ao seu redor (ARAÚJO, 2021). A presença de algumas características morfológicas específicas do *Mtb*, proporciona efeitos imunopatológicos importantes na doença da TB, tais como a propriedade do patógeno na indução da formação de granulomas nos tecidos infectados (KOZAKEVICH, 2016).

Os principais mecanismos de escape do *Mtb* envolvem a produção de fatores de virulência como o ESAT-6, molécula capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias da resposta imune celular da linhagem Th1 de linfócitos T auxiliares, como IL-12 e IFN- γ (SANTOS, 2018). Dessa forma, a inibição tanto de apoptose de macrófagos infectados, quanto da evasão da fagocitose por meio da capacidade de escapar dos chamados fagossomos, favorece a sobrevivência e a multiplicação dos bacilos no interior das células afetadas (SANTOS, 2018).

A capacidade de gerar resposta imune eficiente contra o *Mycobacterium tuberculosis* torna a maioria dos indivíduos resistentes à doença e o curso da TB é determinada pelo tipo de resposta imune contra a micobactéria. Em aproximadamente 5% dos indivíduos imunocompetentes a infecção poderá progredir para doença ativa em torno de dois anos; e em outros 5% a reativação pode acontecer mais tardiamente (CARVALHO, 2017).

É uma doença que atinge em maiores proporções os países em desenvolvimento, onde as condições de saúde e moradia são precárias, e acomete principalmente adultos jovens em seus anos de maior produtividade econômica. As

estimativas mostram que um terço a população mundial entrou em contato com bacilo, e que desses 10% irão desenvolver TB ativa (GLAZIOU, 2015)

Segundo dados levantados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, ocorreram mais 8 milhões de casos de tuberculose registrados no mundo, com cerca de 1 milhão de óbitos, superando até mesmo o número de mortes por AIDS (BATISTA, 2021). Nesse mesmo ano, foram registrados em torno de 4,5 mil mortes por tuberculose no Brasil número que fez com que a OMS colocasse o país na lista de nações prioritárias para o combate à doença (BATISTA, 2021).

O *Mtb* possui diversos mecanismos para evadir do sistema imunológico do hospedeiro, como fatores de virulência que facilitam o seu reconhecimento por células da resposta imune inata, permitem escapar da fagocitose, e interagem com genes endógenos da célula infectada, favorecendo a sobrevivência e multiplicação do *Mtb*, tornando esta uma doença complexa, e de difícil controle. Diante deste cenário, trabalhos como este, que se propõem a estudar a imunopatologia da TB são fundamentais para auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias para controlar a doença como problema de saúde pública. Desta forma, o objetivo deste trabalho é construir um referencial teórico completo a respeito dos aspectos imunopatológicos da doença TB, correlacionando os fatores de virulência do *Mtb* com a produção e secreção de citocinas, bem como a participação das células envolvidas na defesa contra a infecção.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Contato inicial do *Mtb* com as barreiras iniciais do trato respiratório pulmonar

O *Mtb* pode afetar qualquer órgão do hospedeiro, no entanto, a principal incidência dá-se nos pulmões do indivíduo infectado. A transmissão da *Mtb* é pelo ar, quando pessoas com tuberculose pulmonar ativa expulsam o bacilo junto com gotículas ao falar ou tossir. Uma pessoa saudável se infecta ao inalar as gotículas contendo o bacilo, que migra pelo trato respiratório até chegar aos alvéolos pulmonares, onde são fagocitados por macrófagos alveolares e células dendríticas. (FERREIRA, 2020).

A infecção pulmonar leva à cavitação, que é o desenvolvimento de grandes espaços cheios de ar dentro do pulmão, onde a intrincada estrutura do parênquima foi destruída. Dessa forma o *Mtb* prolifera exponencialmente na cavidade essencialmente com paredes a partir da resposta imunitária do hospedeiro (FERREIRA, 2020), e cada uma das cavidades pode conter até 10^9 micobactérias (FERREIRA, 2020).

Durante a TB ativa, a resposta imune inflamatória excessiva promove dano ou necrose pulmonar por meio da liberação elevada de mediadores imunes, como fatores de transcrição, citocinas e quimiocinas. Estes tanto conduzem a expressão de enzimas que degradam o tecido (isto é, proteases, como metaloproteinases de matriz) ou medeiam diretamente a formação de granuloma), normalmente formando 6 a 12 semanas após a infecção inicial (RAVIMOHAN, 2018)

Estudos anteriores sugerem que a TB pós-primária começa como pneumonia lipoide ou um granuloma caseoso de expansão lenta, frequentemente em combinação com uma oclusão microvascular característica de hipersensibilidade do tipo retardado (NEVES, 2020). Se um granuloma se rompe (criando assim uma cavidade e levando à destruição pulmonar grave observada nesses pacientes), os bacilos invadem o espaço pleural e interagem com as células T, resultando na reação de hipersensibilidade retardada mencionada acima às proteínas micobacterianas e um aumento dramático em fluido no espaço pleural (TONACO, 2015).

A extensa compressão pulmonar causada pelo derrame pleural também leva a uma inflamação severa, dispneia, pleurisia, tosse, falta de ar e bronquite crônica em casos com lesão pulmonar extensa (RAVIMOHAN, 2018.).

À medida que a dispneia se desenvolve, uma quantidade anormal de catarro (muco pegajoso) é produzida, o que causa sibilos e tosse progressiva (em 85% de todos os casos pulmonares), geralmente com a excreção desse catarro, muitas vezes durando 3 semanas ou mais (DORHOI, 2016). Na maioria dos casos de TB, a broncolitíase ocorre devido à extrusão de um linfonodo calcificado adjacente, agravando ainda mais a tosse e resultando diretamente na destruição do pulmão, que acaba levando à hemoptise (DORHOI, 2016), sendo esta última causando óbito em 5% a 14 % de todos os pacientes. Este extenso dano pulmonar também pode causar bronquiectasia (71% a 86%), o que aumenta ainda mais o acúmulo de muco nos pulmões e hemoptise (LAZZARI, 2021).

Em casos de asma, a hiperprodução de muco é estimulada pela inflamação das vias aéreas em combinação com linfócitos Th2 e por meio de uma única via mediada por IL-13. Estudos anteriores identificaram um aumento semelhante na atividade dessas citocinas em pacientes com TB (CHAVES, 2021), sugerindo que esse mecanismo de hiperprodução de muco proposto para asma também pode estar presente no caso da TB ativa.

À medida que o tecido pulmonar danificado começa a cicatrizar, ocorre fibrose, o que resulta em alterações arquitetônicas. Isso, especialmente em combinação com granulomas infiltrantes, pode ainda levar à mediastinite fibrosante (embora seja rara) (TAN, Ronald; MARTIRES, Joanne; KAMANGAR, Nader, 2016.) e obstrução ao fluxo de ar, resultando nos sintomas pulmonares discutidos anteriormente. A fibrose também contribui para o comprometimento / disfunção pulmonar pós-TB (RAVIMOHAN, 2018).

2.2 Desenvolvimento de resposta imune adaptativa contra o Mtb

2.2.1 Resposta imune celular

A tuberculose é causada pelo agente bacteriano *Mycobacterium tuberculosis*, um microrganismo intracelular facultativo, ou seja, capaz de sobreviver e desenvolver-se fora de uma célula hospedeira, no entanto, sua multiplicação dá-se nos macrófagos e demais células do organismo hospedeiro. É um procarioto aeróbio obrigatório que apresenta crescimento lento e, além disso, demonstra capacidade de sobrevivência por anos no granuloma decorrente da infecção, o que pode levar a um posterior desenvolvimento em caso de falha nas defesas da célula hospedeira (MACHADO, 2021)

A resposta imune à ação do *M. tuberculosis* está relacionada a capacidade de resposta da célula hospedeira. A maioria dos indivíduos apresenta a capacidade de gerar resposta imune ao microrganismo o que os torna capazes de resistir a progressão e até mesmo desenvolvimento da doença. De início, na infecção primária, os macrófagos alveolares realizam fagocitose sobre o bacilo de Koch e, posteriormente, migram para o linfonodo regional de maneira a formar o Complexo de Ghon (MACHADO, 2021).

Sabe-se que o organismo humano tem complexo mecanismo mediado por linfócitos T e macrófagos para o controle do *Mtb*, com eventos que incluem a expressão de citocinas antimicobacterianas como o IFN- γ e o FNT- α , a produção dos óxidos tóxicos derivados do nitrogênio e a lise no fagolisossomo. O *Mtb* consegue, no entanto, de maneira ainda pouco conhecida, escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro e persistir vivo, dentro do granuloma, em quase um terço da população. (PEDROSA, 2021)

Todavia, as células natural killer (NK) são linfócitos inatos com a capacidade de secretar IFN- γ e realizar funções citolíticas para mediar o controle de uma variedade de patógenos, incluindo *M. tuberculosis*. Vários componentes da parede celular do *M. tuberculosis* podem se ligar diretamente ao NKp44 encontrado nas células NK (CAZOTE, 2018) e as células NK também podem reconhecer moléculas de estresse reguladas positivamente na superfície das células infectadas com *M. tuberculosis* (SÁNCHEZ, 2017).

As células NK podem mediar a morte direta de macrófagos infectados com *M. tuberculosis* (SÁNCHEZ, 2017), mas também podem restringir a replicação bacteriana intracelular via secreção de IL-22 e IFN- γ (HARRIS, 2020) para aumentar

a fusão fagolisossômica de fagossomos contendo *M. tuberculosis*. Além disso, as células NK podem aumentar a imunidade contra *M. tuberculosis* indiretamente aumentando a produção de células T CD8 e IFN- γ promovendo a expansão de células T $\gamma\delta$ e lisando *M. tuberculosis* - T regulador expandidos células. (HARRIS,2020)

A capacidade citolítica das células NK está diminuída em pacientes com ATB em relação aos controles saudáveis e pode ser reconstituída após terapia com antibióticos (TSUDA, 2015).

A função das células NK em pacientes com TB pode ser atenuada por IL-10 derivada de monócitos. Curiosamente, uma população de células NK dependentes de IL-21 que aparece após a vacinação com BCG mostrou se expandir após o desafio com *M. tuberculosis* (VENKATASUBRAMANIAN, Sambasivan et al., 2017), sugerindo que as células NK também podem exibir algumas características marcantes das células de memória.

2.2.2 Resposta imune humoral

Mtb é um dos patógenos humanos mais bem-sucedidos, devido a milênios de coevolução e, como tal, tem uma série de mecanismos para contornar o estabelecimento de uma resposta imune protetora (SCHMIEDEL, 2015). O nicho intracelular de *Mtb* permite que ele evite anticorpos em partes do seu ciclo de vida, mas mecanismos de defesa adicionais contra AMI podem estar presentes e fornecer uma explicação de por que os anticorpos não parecem proteger contra a TB ativa. Se compreendidos, esses mecanismos poderiam ser contornados pela vacinação para produzir anticorpos protetores.

Sabe-se que a infecção natural induz a formação de anticorpos contra o *M.tb*. A imunidade humoral também é estimulada no local da doença: a TB pulmonar está associada a um aumento nas citocinas Th2 IL-4, CCL-4 e SOCS3 no fluido do lavado broncoalveolar retirado de pacientes com TB pulmonar ativa (DE SOUZA, 2019). Os níveis de IL-4 na expectoração correspondem ao aumento da carga bacteriana e dos níveis de anticorpos no soro. Os anticorpos estão presentes na expectoração de pacientes com TB pulmonar ativa, conforme demonstrado por espectroscopia de massa (DE SOUZA, 2019)

Esta polarização em direção a uma resposta imune humoral foi previamente hipotetizada para representar a evasão imune pelo desvio das

respostas do hospedeiro para longe de uma resposta mediada por Th1 protetora (DE SOUZA, 2019). Apesar da variável de resposta AMI em pacientes individuais e a associação de respostas de anticorpos com o estado clínico da doença ativa, existem vários cenários clínicos nos quais a AMI pode ser protetora contra o *Mtb*.

Mtb apresenta o desafio substancial de uma membrana celular rica em lipídios e menos exposição potencial a anticorpos via disseminação hematogênica. No entanto, em um experimental do modelo *Cryptococcus neoformans*, um patógeno fúngico com uma cápsula cerosa semelhante, os anticorpos são capazes de se ligar a antígenos expressos na superfície e fornecer proteção alterando a expressão do gene fúngico e aumentando a sensibilidade a drogas antifúngicas. (RODRIGUES, 2021)

Portanto, é notável que a tuberculose ativa parece estimular uma resposta de anticorpos predominantemente contra antígenos secretados em vez de contra antígenos expostos à superfície. Kunnath-Velayudhana et al. comparou a ligação do soro a um microarray de proteína de TB que representava cópias linearizadas de 1200 proteínas, permitindo a determinação do repertório antigênico de *Mtb* em pacientes com doença TB ativa. As proteínas reconhecidas por esses indivíduos foram restritas a 0,5% do proteoma *Mtb*, e muito enriquecidas em antígenos secretados e citosólicos em comparação com controles saudáveis (KUNNATH-VELAYUDHAN, 2010). Os anticorpos que se ligam a esses grupos de antígenos provavelmente não seriam capazes de se ligar diretamente a *.tb* durante quaisquer períodos extracelulares.

Mtb apresenta o desafio substancial de uma membrana celular rica em lipídios e menos exposição potencial a anticorpos via disseminação hematogênica. No entanto, em um experimental do modelo *Cryptococcus neoformans*, um patógeno fúngico com uma cápsula cerosa semelhante, os anticorpos são capazes de se ligar a antígenos expressos na superfície e fornecer proteção alterando a expressão do gene fúngico e aumentando a sensibilidade a drogas antifúngicas (JACOBS, 2016)

Portanto, é notável que a tuberculose ativa parece estimular uma resposta de anticorpos predominantemente contra antígenos secretados em vez de contra

antígenos expostos à superfície. Kunnath-Velayudhana comparou a ligação do soro a um microarray de proteína de TB que representava cópias linearizadas de 1200 proteínas, permitindo a determinação do repertório antigênico de *Mtb* em pacientes com doença TB ativa. As proteínas reconhecidas por esses indivíduos foram restritas a 0,5% do proteoma *Mtb*, e muito enriquecidas em antígenos secretados e citosólicos em comparação com controles saudáveis (SAINI, 2016). Os anticorpos que se ligam a esses grupos de antígenos provavelmente não seriam capazes de se ligar diretamente a *Mtb* durante quaisquer períodos extracelulares.

2.3 Formação de granuloma

O granuloma é uma ocorrência patológica bem conhecida que caracteriza a TB pulmonar e pode ser definido como uma massa amorfa de células imunes (macrófagos, monócitos, neutrófilos, células natural killer, etc.) que visa restringir a propagação microbiana (GALINDO, 2019).

As células fagocíticas podem adentrar no parênquima pulmonar, dando origem a um foco inflamatório parenquimal, o que, por sua vez, será um local de depósito das micobactérias, advindas de macrófagos que serão atraídos para o local. Há, nesse momento, a formação de um granuloma advindos da reunião de células infamatórias ao redor dos microrganismos infectantes, a partir de uma ação coordenada por linfócitos T (DOS SANTOS, 2017).

Durante o desenvolvimento inicial, o granuloma é altamente vascularizado (via fator de crescimento endotelial vascular), com os vasos sanguíneos apresentando um extenso manguito linfocítico. À medida que o granuloma se desenvolve, os macrófagos se diferenciam em vários morfotipos (como células epitelioides, células gigantes multinucleadas e macrófagos espumosos), resultando em uma estrutura estratificada com uma camada de linfócitos agregados fora de um manguito fibroso ao redor de uma camada rica em macrófagos (VANDERVEN, 2015).

Isso significa um granuloma estável que, embora incapaz de eliminar o patógeno, contém os bacilos e que suprime a progressão para doença ativa em indivíduos imunocompetentes. No entanto, *M. tuberculosis* ainda se prolifera nas lesões cicatrizadas, uma vez que os bacilos evitam a morte ao modular o sistema imunológico do hospedeiro e bloquear a fusão fagolisossômica. Na verdade, esse processo cria um nicho hospitaleiro dentro desses fagossomas para os bacilos

persistirem em um estado de não replicação ou replicação lenta, onde podem sobreviver por décadas (RAVIMOHAN, Shruthi et al. 2018.)

Nesse caso, o hospedeiro é assintomático e não infeccioso (e é referido como portador de TB latente) e as lesões cicatrizam em 6 a 8 semanas. Relatórios atuais indicam que um terço da população global está infectado com *M. tuberculosis* dessa maneira, e a maioria desses indivíduos (\pm 90%) nunca manifestou qualquer sinal de doença ativa em sua vida. Alguns granulomas mostram um aumento do acúmulo de caseum em seu centro, posteriormente perdendo sua integridade rígida e rompendo por necrose liquefativa, não apenas liberando a bactéria contagiosa, mas também formando uma cavidade na parede das vias aéreas, contribuindo para o dano pulmonar observado em pacientes com TB (MARINO, 2015).

A bactéria é então capaz de se espalhar pelos pulmões e possivelmente por todo o corpo, e a tuberculose ativa, o estado sintomático e altamente infeccioso da doença, normalmente se desenvolve. Como a histologia pulmonar durante a doença ativa geralmente indica granulomas em todos os estágios de desenvolvimento, a progressão da doença de um estado latente para um estado ativo é determinada, localmente, no nível do granuloma (DOS SANTOS,2017.).

2.4 Fatores de Virulência do *Mtb*

Vários recursos contribuem para o sucesso do *Mtb*. É capaz de se adaptar a diversos ambientes hostis e bloquear a maturação normal do fagossomo. *Mycobacterium tuberculosis* também pode entrar em um estado dormente, permitindo infecções assintomáticas que persistem por décadas. Qualquer enfraquecimento da resposta do sistema imunológico, possivelmente devido à desnutrição, doenças debilitantes ou idade, pode resultar na reativação de bacilos latentes (VANDERVEN, 2015).

O processo de infecção, parte dos bacilos inalados será retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório, cílios nasais, reflexo da tosse e depuração mucociliar. Outra parte pode transpassar esses mecanismos de defesa e atingir o pulmão. Para se instalar no organismo humano, o BK, por meio de diferentes moléculas em sua superfície, pode ligar-se a uma grande variedade de receptores celulares, dando início à infecção tuberculosa. Esse grande número de

receptores sugere que não há uma via preferencial, mas opções que podem ser usadas pela Presumivelmente, dois grupamentos de genes, que correspondem a 10% do genoma do BK, seriam responsáveis por mecanismos de escape das respostas imunes do hospedeiro, determinando a agressividade do bacilo. (PAIÃO, 2015)

Alguns dos genes identificados vêm sendo relacionados com determinadas características da parede do BK e parecem ser importantes no controle da latência/persistência e da virulência do bacilo, através da modulação de mecanismos que interferem na ação do macrófago sobre ele. Outros genes identificados seriam responsáveis pelo metabolismo do BK e pela codificação de proteínas, lipídeos e carboidratos em sua parede, modulando, assim, sua virulência. (PETRILLI, 2015)

Este complexo, composto de um foco pulmonar, linfangite e um foco ganglionar, é chamado de complexo primário ou complexo de Ranke. A seguir, pode também invadir a corrente sanguínea, após perfuração da parede de um vaso, e disseminar-se pelo organismo (disseminação hematogênica), podendo vir a causar formas extrapulmonares da doença. Dado o pulmão ser o primeiro órgão a ser atingido e possuir condições ideais para o crescimento bacteriano, em cerca de 90% das vezes a doença localizar-se-á nele. (PETRILLI, 2015)

O processo infeccioso evolui com aqueles bacilos que passaram pelas defesas inespecíficas do trato respiratório. Como nos primeiros dias da infecção o organismo ainda não desenvolveu uma resposta imunológica específica que possa bloquear o processo de multiplicação celular, o número de bacilos em cada foco de inoculação pode atingir 10^5 , ao final de 15 dias. Ao chegarem no interior do pulmão, serão fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos pneumócitos tipo II. (ALMEIDA, 2017)

Após a fagocitose dos bacilos, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do fagossoma contendo o BK com um lisossoma repleto de substâncias lesivas visando à destruição do bacilo tuberculoso. O fagolisossoma formado fica ligado ao bacilo por meio de receptores de complemento e do receptor de manose, principalmente. No entanto, a glicoproteína lipoarabinoman (LAM) presente na superfície do bacilo, pode mediar a interação

entre os receptores de manose e o BK. Dentro do fagolisossoma, o ambiente é hostil para o BK, que sofre a ação do pH ácido e de intermediários reativos de oxigênio (ROIs) e de nitrogênio (RNIs), de enzimas lisossômicas, de peptídeos tóxicos e do interferon-gama (IFN- γ). (PAIÃO, 2015)

Aparentemente, os RNIs são a arma mais potente do macrófago contra as micobactérias virulentas. Por outro lado, o BK é dotado de mecanismos para sobreviver à fusão dos fagolisossomas. O LAM inibe a ação de compostos intermediários de formas reativas do oxigênio e diminui a produção de citocinas inflamatórias. (PETRILLI, 2015)

METODOLOGIA

O presente estudo foi baseado em revisão bibliográfica da literatura do tipo descritivo, com abordagem qualitativa sobre A Imunopatologia da Tuberculose Pulmonar registradas nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PUBMED) e Google Acadêmico, identificados por meio de Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e pelo site do Ministério da Saúde identificado pela pesquisa no Google.

Para realização do estudo foram seguidas as seguintes etapas: identificação do tema, processo de busca, análise e descrição de um corpo do conhecimento em busca de respostas a respeito da Imunopatologia da Tuberculose, avaliação e extração das informações.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos que compõem esta revisão foram: artigos completos disponíveis nas bases de dados PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, publicados no idioma português e inglês, no recorte temporal de 2015 a 2021 que abordavam o tema proposto e o objetivo da pesquisa. Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 2015, revisões de literatura e artigos que não estavam no idioma português.

A pesquisa não apresentou riscos, pois não foi realizada com pessoas e/ou animais, nem direta, nem indiretamente. Este estudo promoveu o conhecimento a respeito da Imunopatologia da Tuberculose Pulmonar.

Em seguida as publicações selecionadas foram lidas de forma completa, criteriosa e apresentadas em tabelas com as seguintes informações: título, autor,

ano de publicação, base de dados, tipo de estudo, objetivo e resultados principais. Manteve-se a veracidade das ideias e conceitos dos autores para a discussão dos resultados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Relação da vacina BCG com a proteção imunológica contra a TB.

A vacina atual contra a tuberculose, BCG, é eficaz quando administrada na maioria dos países com TB endêmica no nascimento, mas diminui a eficácia contra a tuberculose pulmonar após 15-20 anos. (CRAIG SR, 2018)

BCG demonstrou melhorar a eficácia de outras vacinas neonatais e foi associado a outros efeitos benéficos, resultando na redução da mortalidade infantil. Embora a vacina BCG seja administrada rotineiramente em bebês, há pouco conhecimento sobre a influência da BCG no sistema imunológico neonatal. (FEITOZA, 2021)

Atualmente não há um correlato validado de proteção contra a infecção por *Mtb* e embora o IFN- γ seja frequentemente usado como uma medida para avaliar a imunogenicidade da vacina, muitos estudos têm mostrado que o IFN- γ , pelo menos por si só, não é suficiente para fornecer proteção. (DE PATOLOGIA TROPICAL, 2017).

Acredita-se que outras citocinas associadas à resposta Th1 e Th17, como TNF- α , IL-2 e IL-17, desempenhem um papel importante na proteção contra TB quando co-expressas por células T multifuncionais. Além disso, as células de memória que se desenvolvem a partir de células T com a capacidade de produzir várias citocinas têm a capacidade de fornecer proteção mais durável do que as células que produzem IFN- γ sozinho (WHITE, 2020.) A IL-17 também é considerada importante na regulação da resposta pró-inflamatória Th1 (BORIM, 2019).

Há evidências que sugerem que bebês humanos são capazes de montar uma resposta imune inicial após a vacinação intradérmica (ID) ao BCG. Um ensaio clínico no Reino Unido (FREITAS, 2017) identificou uma série de citocinas e quimiocinas envolvidas na geração, proliferação e recrutamento de vários subconjuntos de células após a vacinação com BCG em bebês. As moléculas identificadas estão envolvidas nas respostas Th1, Th2 e regulatórias, e podem fornecer biomarcadores de proteção quando secretadas juntas. Além disso, estudos

mais recentes em bebês do Reino Unido descreveram uma resposta de imunidade inata treinada induzida por BCG (COVIÁN, 2019).

Segundo o estudo randomizado de Aronson e outros autores, a eficácia persiste por até 60 anos, com apenas uma redução não significativa ao longo do tempo; Ana Beatriz et al., 2019, relataram uma duração de proteção de 15-20 anos em indivíduos vacinados ao nascer; para Weir e outros autores uma duração da memória imunológica de pelo menos 14 anos em indivíduos vacinados ao nascimento ou durante a adolescência (MONTAGNANI et al., 2016).

Uma meta-análise de estudos observacionais da vacinação primária com BCG mostrou uma estimativa combinada de 27% de eficácia contra a infecção inicial por *M. tuberculosis* e 71% de eficácia contra a doença da tuberculose. A eficácia da vacina primária contra BCG é altamente variável em diferentes populações (NEMES et al., 2018).

Tais estimativas da eficácia da vacina podem apresentar interferências de condições de utilização da vacina, como viabilidade, dose utilizada, via de administração; fatores relacionados ao hospedeiro, como estado nutricional, outras infecções e aspectos genéticos (NEMES et al., 2018). A efetividade da vacina BCG atribui-se a diversos fatores, a exemplo de diferenças na exposição a micobactérias ambientais, características genéticas da população, diferenças na virulência do *M. tuberculosis*, alto risco de reinfecção, diferenças nas cepas de BCG e diferenças nutricionais (REIS, 2019).

4.2 Coinfecção HIV/TB: aspectos imunopatológicos.

A coinfecção de tuberculose e HIV está associada a um aumento significativo da probabilidade de mortalidade em pacientes com TB co-infectados com HIV, com taxas de cura significativamente mais baixas e taxas de sucesso de tratamento mais baixas em comparação com pacientes com TB não infectados com HIV (VASQUES, 2021).

Macrófagos, incluindo macrófagos alveolares, são reservatórios para HIV e *M. tuberculosis* em humanos. As infecções por TB associadas ao HIV também aceleram a deterioração do sistema imunológico por meio de vários mecanismos, levando a uma maior replicação do HIV, interrupção do granuloma e aumento da interrupção do desenvolvimento de fagossomos de *M. tuberculosis* nos macrófagos (BELL, 2018).

A epidemia de HIV aumentou as taxas de notificação de TB em ambos os sexos, com padrões de idade e gênero refletindo a prevalência de HIV específica para idade e gênero (HERMANS, 2015).

A tuberculose é uma infecção oportunista comum em pessoas que vivem com HIV / AIDS; ambas as infecções são consideradas importantes problemas de saúde pública. Um estudo realizado na África Subsaariana encontrou uma taxa de coinfeção HIV-TB de 35,6% e foi maior do que a de outros estudos anteriores na Etiópia (MEKONNEN, 2015), Índia (BIRUK, 2016) e Brasil (DO PRADO, 2014), mas inferior à registrada na Nigéria (OFOEGBU, 2015).

A coinfeção de tuberculose e HIV está associada a um aumento significativo da probabilidade de mortalidade em pacientes com TB coinfectedos com HIV, com taxas de cura significativamente mais baixas e taxas de sucesso de tratamento mais baixas em comparação com pacientes com TB não infectados com HIV (CORNELLY, 2020).

Um estudo realizado em Camarões mostrou uma incidência de TB de 194 casos por 100.000 populações em 2017. Em 2017, a taxa de incidência de TB foi de 60 casos por 100.000 entre HIV / AIDS (OMS, 2018)

Estudos clínicos forneceram evidências convincentes de que o HIV aumenta o risco de desenvolver TB logo após a infecção pelo HIV. Entre os indivíduos foram 2 a 3 vezes mais probabilidades de desenvolver TB do que o HIV, mineiros dentro de 2 anos de soroconversão do HIV e depois de 11 anos, metade dos HIV + desenvolveram TB (OFOEGBU, 2015).

Os indivíduos nesses estudos são mais propensos a desenvolver TB; metade dos casos de TB foram atribuídos ao tempo e não ao HIV devido à alta taxa de incidência de TB entre os mineiros sul-africanos. Não foi determinado se a TB era o resultado de reativação de infecção latente ou infecção recentemente adquirida por *M. tuberculosis*. É importante diferenciar entre reativação e tuberculose recém-adquirida porque os mecanismos pelos quais o hospedeiro humano controla as infecções primárias e latentes e os efeitos do HIV sobre esses mecanismos podem ser diferentes. (CORNELLY, 2020).

4.3 Potencial imunomodulatório do *Mtb*.

A capacidade do *MTb* de sobreviver e proliferar dentro dos macrófagos humanos é influenciada por fatores patogênicos, bem como pela resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro. Várias linhas de evidência de uma série de estudos nos últimos 50 anos sugerem que a genética do hospedeiro influencia a suscetibilidade à tuberculose e outras *micobactérias*. Estudos com gêmeos indicam que as taxas de TB entre gêmeos monozigóticos são mais do que o dobro da taxa de gêmeos dizigóticos (CAZOTE, 2018).

DE OLIVEIRA CARVALHO, 2021 ressaltou que vários distúrbios de imunodeficiência primária estão associados à suscetibilidade a micobactérias de um modo mendeliano, atribuível a mutações raras de um único gene com alta penetrância

Enquanto CARVALHO, 2019, fala sobre estudos genômicos de suscetibilidade à TB foram realizados com estudos de ligação de base familiar e identificaram vários loci cromossômicos promissores.

A associação de genes candidatos que avaliam se polimorfismos comuns em genes candidatos estão associados à suscetibilidade à doença, sugerem vários loci que estão associados à suscetibilidade a Tb. Embora estudos anteriores tenham descoberto alguns dos genes envolvidos na predisposição humana para infecções por micobactérias, uma compreensão abrangente dos fatores de suscetibilidade genética permanece um objetivo elusivo e importante (SANTOS, 2015).

Estudos genéticos humanos indicam que variantes nos genes da via TLR regulam a resposta imune celular e podem influenciar a suscetibilidade ao *MTb*. Um polimorfismo no domínio de sinalização de TLR2 (G2258A (R753Q)) altera a sinalização em resposta à estimulação com lipopeptídeos conforme medido por ensaios de luciferase NF- κ B. (CAZOTE, 2018)

Genótipos homozigotos (753QQ) e heterozigotos (753RQ) foram associados a um risco aumentado de MTb Um polimorfismo de repetição de dinucleotídeo GT no íntron II foi associado a maior suscetibilidade à TB, bem como atividade do promotor TLR2 alterada (LIMA, 2019). Descobrimos que um polimorfismo sinônimo no domínio TLR2 (T597C, N199N) foi associado ao aumento

da suscetibilidade à meningite tuberculosa em uma coorte de pacientes do Vietnã (JARAMILLO, 2021).

4.4 ILTB e propensão para conversão em TBA.

A maioria dos indivíduos infectados por *Mtb* são assintomáticos e classificada como portadora de infecção tuberculosa latente (ILTB). A ILTB é definida pela World Health Organization (WHO) como um estado de resposta imune persistente aos antígenos *Mycobacterium tuberculosis*, sem evidência de TB ativa clinicamente manifesta (BLASI, 2017); assim, essa condição identifica os indivíduos que estiveram em contato com a *Mycobacterium tuberculosis* e desenvolveram uma resposta imune, mas isso não implica necessariamente a persistência de patógenos vivos no corpo humano (SANTOS, 2015). A grande maioria das pessoas infectadas não apresenta sinais ou sintomas de TB e nunca desenvolverá a doença.

O risco de desenvolver TB ativa após a infecção depende da idade, da qualidade dos mecanismos de defesa imunológica e do tempo decorrido desde a infecção. O risco de tempo de elevação estimado é de 5 a 10%, mas é maior em crianças pequenas, indivíduos imunocomprometidos e logo (em 1-2 anos) após um contato com um caso de TB contagiosa. LTBI não é um estado estável; episódios intermitentes, transitórios ou progressivos de replicação micobacteriana podem levar a doença tuberculosa incipiente, subclínica e finalmente ativa (DRAIN, 2018)

Estima-se que 50 milhões de brasileiros estejam infectados pelo bacilo da TB. Desses, 5% de todos os indivíduos infectados por *M. tuberculosis* desenvolverão TB ativa nos dois primeiros anos após a infecção. Os outros 95% dos indivíduos expostos terão o desenvolvimento da doença através de uma resposta imune celular efetiva e continuarão nessa situação, denominada TBL pelo resto da vida, a não ser que condições de depressão imunológica mudem a chance para o desenvolvimento da doença. Sendo assim, contatos intradomiciliares de pacientes com TB pulmonar (pelo menos, 200 h de exposição a focos com baciloscopia positiva ou de 400 h de exposição a focos com cultura positiva) possuem um maior risco de infecção, principalmente quando é verificado atraso no diagnóstico da doença. KOZAKEVICH, 2016.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na pesquisa bibliográfica executada neste trabalho, podemos concluir que a vacina BCG possui sim uma função na proteção imunológica, sobretudo para a proteção em crianças até a faixa etária de 5 anos, após isso tem uma redução da proteção de 84%, para 59% entre 10 e 15 anos, demonstrando declínio do efeito protetor nesse período.

Em contrapartida a coinfeção TB-HIV tem um grande impacto no resultado de saúde das vítimas devido à progressão acelerada. Os indivíduos coinfectados têm anos de sobrevivência significativamente mais baixos em comparação com os HIV positivos apenas. A ocorrência simultânea das duas infecções resulta em diferentes alterações imunológicas, como a ativação policlonal de linfócitos portadores de HIV e um aumento da sobrevivência dos bacilos no interior dos macrófagos. Todavia, o *Mtb* tem um potencial imunomodulatório, que embora os macrófagos sejam conhecidos como matadores profissionais de patógenos, o *Mtb* adotou estratégias notáveis para contornar as defesas do hospedeiro, criando condições adequadas para sobreviver e proliferar. Dentro dos macrófagos, *Mtb* reside inicialmente dentro dos fagossomas, onde sua sobrevivência depende principalmente de sua capacidade de assumir o controle do processamento fagossômico, por meio da inibição da biogênese dos fagolisossomos e dos processos de acidificação, e pelo acesso progressivo ao citosol.

A imunopatologia da TB é bem complexa, e os mecanismos de evasão do MTB são bastantes eficientes para o aumento de sua sobrevivência no interior dos granulomas e das células infectadas. Esses fatores podem explicar o motivo da tuberculose, uma doença milenar, ainda provocar tantos óbitos a nível mundial, e permanecer como problema de saúde pública global até os dias atuais.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Carlos Podalirio Borges de. Preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com tuberculose pulmonar: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/194522>. Acesso em 07 de outubro de 2021
- ARAUJO, Cecília da Silva Pinto de. **Atualidades na abordagem da tuberculose pulmonar em atenção primária à saúde: uma revisão narrativa**. 2021. Tese de Doutorado. Orientador: Prof. Me Paulo Jorge de Oliveira Ferreira. Curso de Enfermagem. Centro Universitário UNIFAMETRO. 2020. Disponível em: <http://repositorio.unifametro.edu.br/handle/123456789/599>. Acesso em 31 de agosto de 2021.
- BATISTA, Cícero Pereira. A epidemiologia da tuberculose humana no mundo. **Revista científica fesa**, v. 1, n. 2, p. 19-37, 2021. Disponível em: <https://revistafesa.com/index.php/fesa/article/view/29/24>. Acesso em: 01 de setembro de 2021.
- BELL, Lucy CK; NOURSADEGHI, Mahdad. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 80-90, 2018. Disponível em: https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10042404/1/Pathogenesis%20of%20HIV-1%20and%20Mycobacterium%20tuberculosis%20co%20infection_accepted%20version.pdf. Acesso em: 02 de novembro de 2021.
- BIRUK, Minaleshewa et al. Treatment outcomes of tuberculosis and associated factors in an Ethiopian University Hospital. *Advances in Public Health*, v. 2016, 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/aph/2016/8504629/>. Acesso: 15 de novembro de 2021.
- BORIM, Patricia Aparecida. **Efeito da rapamicina em células de animais com encefalomielite autoimune experimental**. 2019. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/181067/borim_pa_me_bot.pdf?sequence=3. Acesso em: 15 de outubro de 2021.
- CRAIG SR, Lahey T, Dixit A, Fordham von Reyn C. **Altruísmo, ceticismo e tomada de decisão coletiva em residentes estrangeiros nos Estados Unidos em um ensaio de vacina contra tuberculose**. *BMC Public Health*. 2018; 18 (1): 535. 2018. doi: 10.1186 / s12889-018-5460-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914029/>. Acesso em 08 de outubro de 2021.
- CARVALHO, Fernanda Marques de et al. **Estudo dos mecanismos de modulação da resposta imune celular patógeno-específica em indivíduos infectados pelo Mycobacterium leprae**. Tese de Doutorado. Orientadora: Prof. Dra. Maria Cristina Vidal Pessolani. Instituto Oswaldo Cruz. 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/26339>. Acesso em 31 de agosto de 2021.
- CAZOTE, Andressa da Silva et al. **Caracterização de linfócitos inatos humanos na associação HIV/TB: implicações na imunopatogênese da Tuberculose**

extrapulmonar em sua forma ganglionar. 2018. Orientadores: Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto; Prof. Dra. Carmem Beatriz Wagner Giacoia Gripp. Tese de Doutorado- Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/28082>. Acesso em: 11 de setembro de 2021.

CAZOTE, Andressa da Silva et al. **Caracterização de linfócitos inatos humanos na associação HIV/TB: implicações na imunopatogênese da Tuberculose extrapulmonar em sua forma ganglionar**. 2018. Tese de Doutorado. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/28082/2/andressa_cazote_ioc_mest_2018.pdf. Acesso em: 20 de novembro de 2021.

CHAVES, Claudia Elizabeth Volpe. **PREVALÊNCIA DE ASPERGILOSE PULMONAR CRÔNICA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE**. Orientador: Prof. Dra Anamaria Mello Miranda Paniago. Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/3842>. Acesso em: 03 de setembro de 2021.

CORNELY, Ana Flor Hexel. Fatores associados ao abandono de tratamento de tuberculose na população coinfetada com HIV do município de Alvorada-RS. 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/213398/001117153.pdf?sequence=1>. Acesso em: 15 de novembro de 2021.

COVIÁN, Camila et al. BCG-induced cross-protection and development of trained immunity: implication for vaccine design. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2806, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02806/full>. Acesso em: 22 de outubro de 2021.

DE PATOLOGIA TROPICAL, XV Seminário et al. XV Seminário de Patologia Tropical e Saúde Pública e VII Semana de Biotecnologia-IPTSP 50 anos. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 46, n. 3, 2017. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/download/50534/24699>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

DE SOUZA, William Machado; HERMES, Djuli Milene. Biomarcadores da tuberculose: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica Científica Da UERGS**, v. 5, n. 1, p. 28-47, 2019. Disponível em: <http://revista.uergs.edu.br/index.php/revuergs/article/view/1706>. Acesso em: 19 de setembro de 2021.

DORHOI, A Kaufmann, SH. **Patologia e reatividade imunológica: compreensão da multidimensionalidade na tuberculose pulmonar**. *Semin Immunopathol* 38, 153-166 .2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0531-3>. Acesso em 02 de setembro de 2021.

FEITOZA, Hudson Fáblio Ferraz et al. Mortalidade infantil nos Municípios do Estado de Pernambuco e a sua relação com os indicadores sociodemográficos, socioeconômicos, socioambientais e de saúde. 2021. Disponível em:

<https://tede.unisantos.br/bitstream/tede/7002/1/Hudson%20F.%20F.%20Feitosa.pdf>.

Acesso em: 10 de outubro de 2021.

DOS SANTOS, Allana Fernanda Sena; DE LIMA, Anacássia Fonseca. TUBERCULOSE PULMONAR E A FORMAÇÃO DO GRANULOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS**, v. 4, n. 2, p. 111, 2017. Disponível em:

<https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/4290>. Acesso em: 28 de setembro de 2021.

FREITAS, Joana Vanessa Capelo. **Vacinação contra a tuberculose: será o fim do BCG na Europa?**. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em:

<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/31711/1/JoanaVCFreitas.pdf>. Acesso em: 16 de outubro de 2021.

FERREIRA, Bárbara Almeida et al. **Aspectos da tuberculose em crianças com e sem comorbidade, em hospital de referência no Rio de Janeiro, 2007-2018**.

Tese de Doutorado. Orientadoras: Profa. Dra. Maria Helena Feres Saad Profa. Dra. Rafaela Baroni Aurilio. Rio de Janeiro. 2020. Disponível em:

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/43960/2/barbara_ferreira_ioc_mest_2020.pdf. Acesso em 01 de setembro de 2021.

GALINDO, Ivson Vinícius Avelino et al. **Perfil de morbi-mortalidade por tuberculose pulmonar no agreste pernambucano**. Orientadora: Profa.

Dra. Kennia Sibelly Marques de Abrantes. Monografia UFCG. Cajazeira-PB. 2019. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/11712>. Acesso em: 25 de setembro de 2021.

GLAZIOU, Philippe et al. Epidemiologia global da tuberculose. **Perspectivas de Cold Spring Harbor na medicina**, v. 5, n. 2, pág. a017798, 2015. Disponível em:

<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/2/a017798.short>. Acesso em 01 de setembro de 2021.

GIRI, Purushottam A.; DESHPANDE, Jayant D.; PHALKE, Deepak B. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV positive patients attending antiretroviral therapy clinic. *North American journal of medical sciences*, v. 5, n. 6, p. 367, 2013.

Disponível em: http://biblio.univ-antananarivo.mg/pdfs/TidahyAndoS_DOC_MED_2019_rado.pdf. Acesso em: 15 de novembro de 2021.

HARRIS, Levelle D. et al. Fenótipos de células NK humanas distintas e respostas funcionais ao Mycobacterium tuberculosis em adultos de regiões endêmicas e não endêmicas de TB. **Fronteiras em microbiologia celular e de infecção**, v. 10, p. 120, 2020. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00120/full?report=reader>. Acesso em 15 de setembro de 2021.

HERMANS, Sabine; HORSBURGH JR, C. Robert; WOOD, Robin. A century of tuberculosis epidemiology in the Northern and Southern Hemisphere: the

differential impact of control interventions. PloS one, v. 10, n. 8, p. e0135179, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0135179>. Acesso em: 11 de novembro de 2021.

JARAMILLO, Natalia Gil. **Estudo da expressão gênica diferencial em células dendríticas humanas na fase inicial da interação com Trypanosoma cruzi.** 2021. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/41583/1/2021_NataliaGilJaramillo.pdf. Acesso 21 de novembro de 2021.

JACOBS, Ashley J. et al. Antibodies and tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 101, p. 102-113, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979216301251>. Acesso em 22 de setembro de 2021.

KOZAKEVICH, Gabriel Vilella; DA SILVA, Rosemeri Maurici. **Tuberculose:** revisão de literatura. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 44, n. 4, p. 34-47, 2016. Acesso em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/46>. Acesso em: 30 de agosto de 2021.

LAZZARI, Tássia Kirchmann. **Relação entre leptina e produtos finais de glicação avançada (AGE) e receptor para AGE (RAGE) em pacientes com tuberculose ativa.** 2021. Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Rossato Silva. Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/220337>. Acesso em 03 de setembro de 2021.

OFOEGBU, Onyebuchi Stephanie; ODUME, Bethrand Brian. Treatment outcome of tuberculosis patients at National Hospital Abuja Nigeria: a five year retrospective study. South African family practice, v. 57, n. 1, p. 50-56, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/20786190.2014.995913>; Acesso 19 de novembro de 2021.

WHO (World Health Organization). **Tuberculosis (TB).** 2018. Disponível em: <http://www.who.int/gho/tb/en/index.html#> Acesso em 30 de agosto de 2021.

MEKONNEN, Daniel; DERBIE, Awoke; DESALEGN, Endalkachew. TB/HIV co-infections and associated factors among patients on directly observed treatment short course in Northeastern Ethiopia: a 4 years retrospective study. BMC research notes, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2015. Disponível em: http://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/prefix/7481/1/Dissertacao_Luciana_Nunes_Soar_es.pdf. Acesso em: 16 de novembro de 2021.

MARINO, Simeone et al. A polarização do macrófago impulsiona o resultado do granuloma durante a infecção pelo Mycobacterium tuberculosis. **Infecção e imunidade**, v. 83, n. 1, pág. 324-338, 2015. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/IAI.02494-14>. Acesso em 02 de outubro de 2021.

MACHADO, Monaliza Toscanely. **TUBERCULOSE: ASPECTOS GERAIS E IMUNOLÓGICOS DA**. 2021. Tese de Doutorado. Universidade Presidente Antônio Carlos. Minas Gerais. Disponível em: https://www.revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2021/648_tuberculose_aspectos_gerais_e_imunologicos_da.pdf. Acesso em: 0 de setembro de 2021.

MONTAGNANI, C. et al. **Recomendações para vacinação contra tuberculose pediátrica na Itália. Vacinas e Imunoterapêuticos Humanos**, v. 12, 3. ed. 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1106657>.

NEMES, E. et al. **Prevenção da infecção por M. tuberculosis com H4: Vacina IC31 ou Revacinação BCG**. N Engl J Med., v. 379, p. 138-149. 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714021>. Acesso em: 08 de outubro de 2021.

NEVES, Andréia Pereira et al.. **PERFIL DOS CASOS DE TUBERCULOSE EM UM MUNICÍPIO DE MINAS GERAIS, BRASIL**. Editora Atena, ano 2020, p. 1-388–416. Disponível em: <https://sistema.atenaeditora.com.br/index.php/admin/api/artigoPDF/41632>. Acesso em: 02 de setembro de 2021

SANTOS, Gislane de Almeida, **EFEITO DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS IMATURAS**. Orientadora: Dr.^a Elena Lassounskaia. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes-RJ .2018. Disponível em: <https://uenf.br/posgraduacao/biociencias-biotecnologia/wp-content/uploads/sites/12/2020/08/Disserta%C3%A7%C3%A3o-de-mestrado-Gislane-de-Almeida-Santos.pdf>. Acesso: 31 de agosto de 2021.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Relatório Global de Tuberculose**. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/9MWLDTgCndmRGZkmdqwyxy/?format=html&lang=pt>. Acesso 10 de novembro de 2021.

PAIÃO, Dayse Sanches Guimarães et al. **Incidência e fatores de risco para tuberculose latente e ativa na população privada de liberdade em Mato Grosso do Sul**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) –Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/handle/prefix/58> . Acesso em: 05 de outubro de 2021.

PETRILLI, Jéssica Dias et al. **Avaliação das subpopulações de monócitos em pacientes com tuberculose pulmonar**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro Pesquisa Gonçalo Moniz, Salvador, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12081>. Acesso 05 de outubro de 2021.

PEDROSA, Daniella Melo Arnaud Sampaio. **Análise espacial dos casos novos de tuberculose por regional de saúde do Distrito Federal, 2003 a 2012**. Orientador: Maria do Socorro Nantua Evangelista. Universidade de Brasília. Brasília. 2016. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/22819>. Acesso em: 10 de setembro de 2021.

PRADO, Thiago Nascimento do et al. Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 162-170, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/FNT7Tv7pX9HK7rTgyJfjHwh/?lang=en>. Acesso 18 de novembro de 2021.

RAVIMOHAN, Shruthi et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. **European Respiratory Review**, v. 27, n. 147, 2018. Disponível em: <https://err.ersjournals.com/content/27/147/170077>. Acesso em: 02 de setembro de 2021.

REIS, Ana Beatriz et al. A EFICÁCIA DA VACINA BCG EM RECÉM-NASCIDOS NO CONTROLE DA TUBERCULOSE. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS**, v. 5, n. 3, p. 95, 2019. Disponível em: <http://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/download/6382/3677>. Acesso em 2 de outubro de 2021.

RODRIGUES, Marcos Henrique Gurgel et al. **Avaliação dos polimorfismos em genes de TLR em pacientes com tuberculose**. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus (AM), 2021. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/8389>. Acesso em: 20 de setembro de 2021.

SAINI, Neeraj K. et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis PE_PGRS47. **Nature microbiology**, v. 1, n. 9, p. 1-12, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016133>. Acesso em: 23 de setembro de 2021.

SÁNCHEZ, Tatiana Marlene Galvez et al. **Avaliação comparativa das proteínas de fusão cmx e ecmx no teste de mantoux para o diagnóstico de tuberculose**. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública)- Universidade Federal de Goiás. UFG. Goiânia. 2017. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7004>. Acesso em: 12 de setembro de 2021.

SCHMIEDEL, Yvonne; ZIMMERLI, Stefan. Tuberculose: prevenção, latência e multirresistência. In: **Swiss Medical Forum** . EMH Media, 2015. p. 918-924. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Yvonne-Schmiedel/publication/324197316_Tuberculose_prevention_latence_et_multiresistance/links/5b8bc2b392851c1e12425f03/Tuberculose-prevention-latence-et-multiresistance.pdf. Acesso em: 18 de setembro de 2021.

TAN, Ronald; MARTIRES, Joanne; KAMANGAR, Nader. Tuberculosis-associated fibrosing mediastinitis: Case report and literature review. **Journal of clinical imaging science**, v. 6, 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007905/>. Acesso em: 04 de setembro de 2021.

TSUDA, Luciana Castelar. **Polimorfismos do fator de necrose tumoral alfa, da interleucina-18 e do interferon gama na coinfeção HIV/HCV**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2015. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-23112015-192335/en.php>. Acesso em: 17 de setembro de 2021.

TONACO, Marcela Miranda. **Avaliação de perfil e funcionalidade de células T de memória em indivíduos curados de Tuberculose Pulmonar e com infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis**. Orientadora Profa . Dra . Tânia Mara Pinto Dabés Guimarães .UFMG. Belo Horizonte- MG 2015. Disponível em:

<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUBD-ARDP38>. Acesso em 02 de setembro de 2021.

VASQUES, Samantha Correa. Fatores associados ao abandono do tratamento para tuberculose em casos de coinfeção tuberculose/HIV em Porto Alegre. 2021. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/224341/001128093.pdf?sequence=1>. Acesso em 22 de outubro de 2021.

VANDERVEN, Brian C. et al. Novos inibidores da degradação do colesterol no Mycobacterium tuberculosis revelam como o metabolismo da bactéria é restringido pelo ambiente intracelular. **Patógenos PLoS** , v. 11, n. 2, pág. e1004679, 2015. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004679>. Acesso em. 28 de setembro de 2021.

VENKATASUBRAMANIAN, Sambasivan et al. IL-21-dependent expansion of memory-like NK cells enhances protective immune responses against Mycobacterium tuberculosis. **Mucosal immunology**, v. 10, n. 4, p. 1031-1042, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mi2016105>. Acesso em: 17 de setembro de 2021.