III – Etiopatogenia e diagnóstico da tuberculose

6. Adoecimento

Angela Maria Werneck Barreto
Clemax Couto Sant'Anna
Fátima Fandinho Onofre Montes
Luiz Roberto Castello Branco
Hisbello da Silva Campos
Jesus Ramos
Maria das Graças Rodrigues de Oliveira
Paulo César de Souza Caldas
Paulo Renato Zuquim Antas
Carlos Campos
Paulo Redner
Teca Calcagno Galvão

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

BARRETO, A.M.W., *et al.* Adoecimento. In: PROCÓPIO, M.J., org. *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço* [online]. 7th ed. rev. and enl. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, pp. 120-144. ISBN: 978-85-7541-565-8. Available from: doi: [10.7476/9788575415658.0008](https://doi.org/10.7476/9788575415658.0008). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/zyx3r/epub/procopio-9788575415658.epub>

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

III | Etiopatogenia e diagnóstico da tuberculose

6. Adoecimento

Angela Maria Werneck Barreto, Clemax Couto Sant'Anna, Fátima Fandinho Onofre Montes, Luiz Roberto Castello Branco, Hisbello da Silva Campos, Jesus Ramos, Maria das Graças Rodrigues de Oliveira, Paulo César de Souza Caldas, Paulo Renato Zuquim Antas, Carlos Campos, Paulo Redner e Teca Calcagno Galvão

Neste capítulo, serão discutidos os parâmetros de risco de contaminação pelo *M. tuberculosis*, os fatores do bacilo e do organismo infectado relacionados à transmissão e ao adoecimento por TB. São descritos complexos mecanismos que envolvem a integridade do sistema imunológico do organismo infectado e que determinam se o primeiro contato com o bacilo, a primoinfecção tuberculosa, evolui ou não para a tuberculose doença.

Risco de infecção

Que indicador é este?

O risco de infecção da tuberculose é considerado o melhor indicador do impacto da doença na população, visto que permite conhecer a força da transmissão da doença. Traduz, em percentual, o número de infecções novas que podem ocorrer a cada ano em uma comunidade e indica a possibilidade de a pessoa ser infectada com o bacilo da tuberculose, em 1 ano, em decorrência de vários fatores: da intensidade, da frequência e da duração da exposição ao bacilo.

A medida do risco de infecção baseia-se na aplicação e na leitura da prova tuberculínica em um número grande de crianças e na sua repetição alguns anos depois, o que, operacionalmente, é difícil. Outro problema é que, nos países em que a vacina BCG atinge alta cobertura, a distinção entre os reatores naturais e os vacinados é complexa. Outro fator complicador é a presença, nos países tropicais, das micobactérias

não tuberculosas, dificultando separar as reações devidas ao bacilo da tuberculose daquelas que ocorrem pela exposição ambiental às micobactérias não tuberculosas.

O que revela este indicador?

Este indicador revela a probabilidade de um indivíduo vir a ser infectado por *M. tuberculosis*. É o indicador ideal tanto para se estimar a magnitude do problema e estudar a sua tendência, como para avaliar o efeito das ações antituberculose. Seu conhecimento permite, ainda, estimar o número provável de fontes bacilíferas em determinada área, a fim de cotejá-lo com o resultado da busca ativa de casos.

Já que seria antiético não vacinar menores de 5 anos, pode-se determinar o risco de infecção de maneira indireta, utilizando-se a prevalência da infecção medida no passado e aplicando-se a tabela de Styblo para calcular a incidência. (Styblo [1985] calculou, por exemplo, que uma prevalência de infecção anual de 1% equivale a uma incidência de 60 casos de bacilíferos/100 mil habitantes.)

Outra maneira indireta de calcular o risco de infecção seria a partir da determinação da prevalência de infecção no início da idade escolar, em crianças não vacinadas previamente com BCG. Essa possibilidade abriu uma grande janela para se dimensionar corretamente o problema da tuberculose, mas a sua interpretação tem que levar em consideração algumas questões paralelas. A primeira é a possibilidade de se incluir no estudo uma proporção significativa de vacinados sem cicatriz vacinal. Nesses casos, a positividade da prova tuberculínica seria pela vacina, e não pela infecção natural, levando, assim, a se superestimar os indicadores. Outra questão é que, no caso de a amostra ser calculada sobre jovens escolares de um grupo socialmente mais bem situado, poder-se-ia estar subestimando o indicador.

Pesquisas realizadas em nosso país apontam para a possibilidade da mensuração do risco de infecção em escolares vacinados, desde que a vacina tenha sido aplicada no primeiro ano de vida. Mesmo com os problemas citados, os resultados, ainda que aproximados, servirão para o acompanhamento do ritmo da evolução.

Existe uma correlação entre os indicadores de risco de infecção, morbidade e mortalidade, que, em certo período de tempo, parecem permanecer estáveis, desde que não haja grandes alterações epidemiológicas

e/ou operacionais e técnicas no programa de controle da doença. Com base em estudos recentes, com dados da realidade brasileira, é possível pensar na inter-relação a seguir entre os indicadores e o risco de infecção (r), apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Relação do risco de infecção com os demais indicadores epidemiológicos no Brasil

Coeficiente de incidência/100 mil			Coeficiente de mortalidade/100 mil	
Meningite TB (0-4 anos)	Bacilífero	Total	TB pulmonar	TB em geral
5,1 r	68 r	121 r	8 r	9 r

Fonte: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (1993).

Observa-se que, dado um risco de infecção (r), os coeficientes de meningite tuberculosa, de bacilíferos e de mortalidade podem ser calculados multiplicando-se o valor do risco por valores constantes, respectivamente 5,1; 68; 121; 8; 9.

No Brasil, na década de setenta do século XX, foram realizados estudos de prevalência da infecção da tuberculose em crianças de 6 a 8 anos, nas capitais. O maior percentual foi encontrado nas regiões Norte e Nordeste. A partir desse estudo, inferiu-se o risco de infecção de 1,5% para o Brasil nesse período.

Quadro 2 – Quadro sintético de indicadores epidemiológicos da TB

Indicador	Risco de infecção por <i>M. tuberculosis</i>	Taxa de incidência de tuberculose	Taxa de mortalidade por tuberculose
Descrição	Número de indivíduos que se infectaram por <i>M. tuberculosis</i> em relação ao número daqueles que estão sob risco em determinada comunidade.	Número de casos novos notificados de tuberculose (todas as formas), expresso por 100 mil habitantes, ocorridos em determinados local e período.	Número de mortes por tuberculose (todas as formas), expresso por 100 mil habitantes, ocorridos em determinados local e período.
Interpretação	Estima o risco de um indivíduo contrair a infecção.	Estima o risco de um indivíduo vir a desenvolver tuberculose, em qualquer de suas formas clínicas.	Estima o risco de um indivíduo vir a morrer por tuberculose, e a fonte de dados é a declaração (o atestado) de óbito.

Para refletir

Qual a utilidade do indicador risco de infecção?

Contágio

A fonte de infecção habitual é o indivíduo com forma pulmonar da tuberculose, eliminando bacilos para o exterior. A capacidade de o bacilo ser transmitido para outra pessoa a partir de um doente é consequência do estado bacteriológico deste, ou seja:

- **doentes bacilíferos (B+)** – a baciloscopia do escarro é positiva, e o doente elimina uma quantidade de bacilos superior a 5 mil por ml de escarro;
- **doentes não bacilíferos** – a baciloscopia do escarro é negativa, e a cultura pode ser positiva (C+) ou negativa (C-).

Os bacilos depositados em roupas, copos etc. não têm importância na transmissão.

Calcula-se que, durante 1 ano, em uma comunidade, uma fonte de infecção poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas que com ela tenham tido contato. Os fatores que facilitam o contágio são:

- contato intradomiciliar com doentes de forma pulmonar bacilífera;
- a intensidade do contato (proximidade, tempo, ambiente desfavorável).

Figura 1 – A educação sanitária nos almanaques da Liga Brasileira Contra a Tuberculose

Fonte: Acervo Fundação Ataulpho de Paiva.

Influência do estado bacteriológico na transmissão e no adoecimento dos contatos

Estudos de transmissão, realizados nos anos de 1960, em países de alta e baixa prevalência da doença e da infecção tuberculosa, demonstraram que os doentes com baciloscopia positiva (B+) infectam um número maior de pessoas do que aqueles que apresentam apenas cultura positiva (C+). Nos países com alta prevalência de tuberculose, os grupos (C+) e (C-) infectam as pessoas com quem mantêm contato em proporção semelhante àquela observada na população em geral (Quadro 3).

Quadro 3 – Proporção de infectados (positivos à prova tuberculínica) segundo o estado bacteriológico do caso-índice

Natureza do exame bacteriológico do caso-índice	Varição de proporções de contatos infectados em diversos estudos, em épocas diferentes e em países com distintas prevalências de tuberculose
B (+)	39 a 65,0%
C (+)	4,7 a 26,8%
C (-)	7,8 a 26,1%
População geral	1 a 22,0%

Fonte: Adaptado de Rouillon et al. (1977).

O acompanhamento dos contatos infectados demonstrou que os infectados por doentes com baciloscopia positiva adoeceram mais do que aqueles que foram infectados por doentes com cultura positiva ou negativa. Em estudo realizado por Rouillon et al. (1977), em contatos, observou-se que, entre menores de 15 anos, 37,7% adoeceram por contato com doentes bacilíferos. No caso de a infecção ter sido causada por doentes com cultura positiva ou cultura negativa, os índices de adoecimento foram da ordem de 18,2% e 9,7%, respectivamente (Quadro 4).

Quadro 4 – Proporção de tuberculose ativa entre os contatos infectados, de acordo com o estado bacteriológico do caso-índice e a idade dos contatos

Grupo de idade	Estado bacteriológico do caso-índice		
	B (+)	C (+)	C (-)
0-14 anos	37,7%	18,2%	9,7%
15-29 anos	10,6%	1,2%	2,0%
30 e mais	4,6%	0,8%	2,0%
Todas as idades	15,0%	3,3%	1,2%

Fonte: Adaptado de Rouillon et al. (1977).

Contato: fator principal para o contágio

A intensidade do contato é uma das condições que fazem com que a tuberculose esteja associada à população de baixa renda. Nessa camada social, famílias numerosas convivem muito proximamente em casas pequenas, mal ventiladas e úmidas.

A via de infecção tuberculosa é, quase sempre, inalatória. Em situações excepcionais, a infecção pode ser feita por inoculação direta do bacilo. Um indivíduo doente, portador de lesão pulmonar, ao tossir ou ao falar, pode eliminar uma carga bacilar diluída num aerossol no ar ambiente. As partículas contendo os bacilos (gotículas de Flügge), ao serem expostas ao vento e aos raios solares, são ressecadas e passam a ter volume ainda menor (núcleos de Wells; com diâmetros de até 5 μ e com um a dois bacilos em suspensão), passíveis de serem inaladas e atingirem o pulmão das pessoas naquele ambiente.

As gotículas médias são, na sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através do mecanismo mucociliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminados nas fezes. Os que se depositam nas roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e, por isso, não desempenham papel importante na transmissão.

Para profissionais da saúde, pode haver risco de transmissão por inoculação de material contaminado (raramente escarro) em feridas ou escoriações.

Transmissão durante a gravidez ou no parto (TB congênita)

A transmissão da tuberculose pode ocorrer durante a gravidez ou no parto. Durante a gravidez, pode haver disseminação hematogênica a partir da tuberculose materna primária, miliar ou pleural ou a partir da tuberculose genital (endometrite, cervicite), resultando em infecção da placenta (placentite, com bacilos presentes na decídua, vilosidades coriônicas e âmnios). Os bacilos chegam ao feto pela veia umbilical e alcançam o fígado e os pulmões, onde se forma o complexo primário. Outra forma de transmissão, que pode ocorrer durante a gravidez ou no momento do parto, é a aspiração ou, menos frequentemente, a ingestão de líquido amniótico infectado ou de secreções genitais, resultando na formação do complexo primário nos pulmões, no trato gastrointestinal ou no ouvido médio. Nem sempre o envolvimento da placenta leva à tuberculose congênita.

A transmissão pelo colostro ou pelo leite materno é uma forma muito rara de transmissão ao recém-nascido, que pode ocorrer apenas se a mãe for portadora de mastite tuberculosa.

Variáveis ambientais reduzem as probabilidades de as partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar dispersam as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama destroem os bacilos. Se a inalação ocorrer, esses indivíduos passam a ser denominados **infectados**. Tal condição pode ser comprovada pela Prova Tuberculínica (PT), que se torna positiva entre duas e dez semanas após o contágio. De modo geral, estima-se que 10% dos infectados adoecerão, sendo que o risco de adoecimento é maior nos dois primeiros anos após a infecção.

Para refletir

Considerando a prevalência da TB em seu meio, avalie o risco de contágio presente em seu cotidiano.

Reconhecimento do *M. tuberculosis* por epidemiologia molecular

O reconhecimento de **cepas** individuais de *M. tuberculosis* permitiu avaliar melhor a transmissão: cepas idênticas, isoladas (*cluster*) em dois ou mais indivíduos que tiveram contato recente sugerem transmissão recente da cepa ou que esses indivíduos pertencem a uma mesma cadeia de transmissão.

Cepa significa tronco ou origem de qualquer família ou linhagem. Grupos de animais da mesma espécie e com características semelhantes.

A técnica de identificação das cepas, com utilização de “micobacteriófagos”, permitiu o reconhecimento de um número limitado de “fagotipos” de *M. tuberculosis*. Porém, a definição de cepa somente se tornou mais confiável a partir da melhor caracterização do **genoma** de *M. tuberculosis*. Técnicas de tipagem molecular do genoma, utilizando marcadores genéticos como a sequência de inserção IS6110, região contendo *Direct Repeats* (DR), *Polymorphic GC-Rich Sequences* (PGRS) e *Variable Number Tandem Repeats* (VNTR), têm sido desenvolvidas. A metodologia pode ser aplicada em cultura – geralmente por Polimorfismo de Tamanho de Fragmentos de Restrição (RFLP), que é mais reprodutível e informativo –, ou diretamente na amostra clínica, através de PCR, com a vantagem da maior velocidade. As técnicas de tipagem mais utilizadas são: IS6110-RFLP, DRE-PCR e *spoligotyping* (PCR).

O uso de tipagem molecular permitiu ampliar o conhecimento sobre a transmissão da tuberculose e destacou-se pelas seguintes contribuições:

- definição da contribuição da transmissão recente, da reinfecção e da reativação da tuberculose em populações em ambientes fechados (hospitais, prisões), em cidades e em determinadas regiões, principalmente na população HIV positiva, que é mais vulnerável à infecção por *M. tuberculosis* com cepas resistentes aos fármacos;
- identificação de rotas de transmissão de cepas particulares e detecção de surtos de cepas virulentas ou resistentes aos fármacos, contribuindo para a avaliação da eficiência dos Programas de Controle da Tuberculose e na definição de novas medidas de controle;
- definição de fatores de risco para transmissão (coinfecção com HIV, infecção com cepas MR e uso de drogas endovenosas);
- comprovação da contaminação laboratorial e de diagnóstico falso positivo decorrente desta;
- melhora da proteção das populações com mais baixa incidência de tuberculose, por meio da detecção da transmissão de cepas de *M. tuberculosis* (MR ou não) oriundas de outros lugares;
- maior definição da contribuição do parasita e do hospedeiro durante a transmissão e a evolução da doença;
- maior conhecimento da estrutura populacional em nível genético das cepas de *M. tuberculosis* circulantes.

Foto 1 – Perfis genéticos obtidos por tipagem molecular com a utilização da técnica de 6110-RFLP, a partir de culturas de *M. tuberculosis*

Foto: Paulo César de Souza Caldas (2008).

Fonte: Laboratório Nacional de Referência para TB 2008).

Etiopatogenia e imunidade

A probabilidade de a infecção evoluir para doença tuberculosa depende das características do bacilo e dos fatores imunes do organismo infectado. Mecanismos complexos envolvendo a integridade do sistema imunológico, a cooperação entre macrófagos e linfócitos T na contenção da infecção pelo bacilo da tuberculose, a virulência da cepa infectante e o tamanho da dose inalada têm papel importante na patogenia.

No entanto, a questão central continua sendo: por que a tuberculose se desenvolve no homem?

A resposta seria que os mecanismos de defesa contra a micobactéria são afetados quando do desenvolvimento da tuberculose ativa, por predisposição genética ou por influência de fenômenos induzidos pela própria micobactéria, que funcionariam como mecanismos de escape. Tais mecanismos têm sido estudados por várias décadas sem que todos os elementos estejam ainda hoje claramente delineados. Algumas dessas contribuições resistiram ao teste do tempo e permanecem válidas, como a contribuição de Rich, na década de quarenta do século XX, e as de Lurie e Dannenberg, nos anos de 1960.

Em 1951, Rich apontava que a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à sua virulência e à reação de hipersensibilidade que ela provoca; e inversamente proporcional às resistências, natural e adquirida, do organismo infectado. A resistência natural é geneticamente definida, enquanto a resistência adquirida é produto de uma infecção anterior, na qual a estrutura antigênica *M. tuberculosis* passa a ser conhecida pelo sistema imune, capacitando-o a agir mais rápida e efetivamente em uma infecção subsequente. Essa relação entre o organismo infectado e o agente agressor foi sintetizada por Rich (1951) na seguinte fórmula matemática:

Fatores condicionantes da lesão tuberculosa – Fórmula de Rich

$$L = \frac{N \cdot V \cdot Hy}{In \cdot Ia}$$

L = lesão

N = número de bacilos

V = virulência

Hy = hipersensibilidade

In = imunidade natural

Ia = imunidade adquirida

Fatores genéticos desempenham um papel importante, conforme demonstraram Lurie e Dannenberg (1965), usando como modelo famílias de coelhos híbridos, que eram geneticamente resistentes ou suscetíveis à tuberculose. Os coelhos resistentes desenvolveram resposta imunológica celular e humoral mais rapidamente do que os suscetíveis. O desenvolvimento da resistência em coelhos mostrou que os fatores genéticos que controlam a resistência à tuberculose são múltiplos e dominantes sobre aqueles que controlam a suscetibilidade, o mesmo se verificando em outras espécies animais. A seguir, estão descritos os diferentes estágios da infecção em coelhos.

Patogenia da tuberculose

Estágio 1 – Destruição do bacilo por macrófagos alveolares residentes maduros

Depende de:

- Capacidade inibitória do macrófago (ativação inespecífica, predisposição genética).
- Virulência do bacilo.
- Carga infectante.

Estágio 2 – Multiplicação logarítmica de *M. tuberculosis* dentro de macrófagos imaturos

Mecanismo:

- Monócitos/macrófagos recrutados da circulação não detêm crescimento.
- Formação da lesão inicial.

Estágio 3 – Número estacionário de bacilos

Mecanismo:

- Multiplicação de *M. tuberculosis* inibida pela resposta imunológica mediada por células.
- Forma o foco tuberculoso: o centro caseoso sólido impede a multiplicação extracelular de *M. tuberculosis*.
- Em torno do centro necrótico, células epitelioides inibem a multiplicação e destroem o *M. tuberculosis*.
- Macrófagos imaturos ainda permitem multiplicação.
- Evolução da doença depende do número de macrófagos maduros e/ou imaturos.

Estágio 4 – Liquefação do cáseo e evasão do bacilo

Mecanismo:

- Multiplicação extracelular em larga escala.
- Expectoração e preservação da espécie pela transmissão para outro hospedeiro.
- Mecanismos de defesa incapazes de controlar a infecção.

Fonte: Lurie e Dannenberg (1965).

Para refletir

Conhecendo os fatores que interferem na transmissão da TB, que propostas poderiam interferir nesse processo?

A imunidade natural e a imunidade adquirida

Após a inalação, ocorre uma resistência inespecífica do homem contra a instalação dos bacilos, em virtude, inicialmente, das barreiras físicas, como pelos nasais, angulação das vias aéreas, turbilhonamento aéreo, secreção traqueobrônquica e, o mais importante, limpeza mucociliar. Apesar da relativa eficiência desse sistema de defesa e dependendo do número de bacilos inalados, alguns atingem os alvéolos pulmonares, e a infecção tuberculosa tem início. Na prática, a resistência natural parece estar relacionada à maior ou à menor velocidade com que o hospedeiro infectado é capaz de desenvolver sua resistência ou imunidade adquirida específica.

Os macrófagos pulmonares residentes são algumas das primeiras células a interagir com os bacilos através da fagocitose, que caracteriza a etapa inicial da resposta imune inespecífica antimicobacteriana. Vários mecanismos de escape foram desenvolvidos pelas micobactérias para sobreviverem no interior dessas células. Contudo, os mecanismos que garantem a sobrevivência dos bacilos no **compartimento endossomal** ou no citoplasma dos macrófagos não impedem que parte deles seja ativada pelos próprios bacilos. Além da produção de **interleucinas**, como a IL-12, os macrófagos ativados e infectados por *M. tuberculosis* processam e apresentam antígenos, resultantes da degradação do bacilo, ou de antígenos fagocitados (exógenos), ou liberados no citoplasma celular (endógenos). A apresentação de antígenos estabelece o início da ativação da resposta imune específica, que pode ser mediada por anticorpos ou por células. Essa apresentação é de grande importância, uma vez

que **linfócitos T CD4 e CD8** são estimulados e participam ativamente da resposta imunológica contra os bacilos infectantes.

Os linfócitos T CD4+ com atividade anti-*M. tuberculosis* são facilmente detectados em indivíduos expostos às micobactérias, pela demonstração da hipersensibilidade cutânea ao PPD *in vivo* e pela elevada resposta linfoproliferativa aos antígenos micobacterianos *in vitro*. A resposta de células T está inversamente correlacionada à progressão da doença, verificando-se baixa resposta linfoproliferativa e inexistência de reação cutânea ao PPD em pacientes com tuberculose pulmonar avançada. No homem, o exemplo mais claro do papel fundamental dessas células é a infecção pelo HIV-1, em que existe uma diminuição dos linfócitos T CD4+, provocando uma grande suscetibilidade à primoinfecção ou a reativação de uma tuberculose prévia (JONES et al., 1993). Essas evidências demonstram que células T CD4+ desempenham papel central na resistência contra a tuberculose humana, principalmente pela produção de IFN- γ .

Os linfócitos T CD8+ fazem parte igualmente dos mecanismos efetores celulares que intervêm na resposta imune à infecção por *M. tb*. Essas células produzem citocinas com perfil similar ao descrito para **Th1** e funcionam como células **citotóxicas efetoras**, restritas às moléculas de classe **I do HLA ou MHC**. O principal papel atribuído a essa população é a lise das células infectadas nas lesões que ainda contêm algumas bactérias e a esterilização dos granulomas.

Tanto os linfócitos T CD4 como os T CD8 humanos apresentam dicotomia quanto à produção de citocinas, similarmente ao **modelo murino**. Assim, as citocinas produzidas por linfócitos T CD4+/CD8+ do tipo Th1/Tc1 secretam IFN- γ , IL-2, IL-3, e TNF- α , enquanto linfócitos T CD4+/CD8+ do tipo Th2/Tc2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e TNF- α /IL-4, respectivamente. A atuação de cada um desses hormônios celulares resulta em diferentes espectros de ativação ou desativação celular. Foi demonstrado que o IFN- γ , único mediador da ativação de macrófagos produzido inicialmente por células NK ou células T, as quais são estimuladas por IL-12 proveniente de macrófagos infectados, é capaz de induzir atividade micobactericida em macrófagos humanos. Citocinas do tipo Th2, como a IL-10, atuam como um potente inibidor da atividade celular inflamatória, inibindo a produção de óxido nítrico, a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF- α), *burst* respiratório e a expressão de receptores para IL-1 e MHC de classe II.

A tuberculose humana ainda está sendo alvo de estudo para a determinação do padrão de citocinas que predomina durante a evolução da

doença. O balanço entre citocinas do tipo Th1/Tc1, ditas como inibitórias (IFN- γ , TNF- α), ou do tipo Th2, ditas como aceleradoras (IL-4, IL-10) do crescimento micobacteriano, pode ser importante na regulação da atividade micobactericida em macrófagos infectados por *M. tuberculosis*.

Tem sido demonstrado que o IFN- γ é uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. A presença de linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) com fenótipo Th1 e de linfócitos T CD8+ citotóxicos produtores de IFN- γ promove a melhor ativação dos macrófagos e, conseqüentemente, o controle da infecção. Estudos com animais que não possuem o gene para IFN- γ mostram que estes, quando infectados com *M. tuberculosis* por via intravenosa ou por aerossol, apresentam destruição e necrose tecidual progressiva, não produzem intermediários reativos do nitrogênio e são incapazes de restringir o crescimento dos bacilos.

Mais recentemente, vários modelos de infecção ou de prevenção (vacinação) da tuberculose experimental foram desenvolvidos em diversos laboratórios, sendo úteis para identificar as características essenciais das células que conferem proteção contra a infecção por *M. tuberculosis*. O estudo detalhado das duas principais subpopulações de linfócitos T mostrou que existem vários fatores relacionados com a proteção contra o bacilo da tuberculose. Assim, os linfócitos T CD8+, estimulados por antígenos endógenos micobacterianos (antígenos citoplasmáticos liberados na infecção ou por vacinação com BCG ou vacina gênica), são preferencialmente do tipo citotóxicos, isto é, têm a capacidade de destruir células que contêm o bacilo da tuberculose em seu interior, permitindo a eliminação deste. Tanto os linfócitos T CD8+ como os T CD4+ secretam grande quantidade de IFN- γ , que ajuda a manter ativados os vários sistemas responsáveis pela eliminação dos micro-organismos da célula hospedeira. A transferência de linfócitos T CD8+ de animais infectados ou vacinados para animais normais (irradiados) protege estes últimos da infecção pelos bacilos virulentos, mostrando que essas células são fundamentais para os processos de defesa.

A imunidade humoral é mediada por moléculas capazes de efetuar o reconhecimento específico e a eliminação de antígenos. Pode ser transferida a indivíduos não imunizados por frações de sangue que não contenham células, como, por exemplo, o plasma ou o soro. Ao reconhecerem o bacilo da tuberculose ou seus antígenos, os linfócitos B se transformam em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-*M. tuberculosis*. Esses anticorpos, no entanto, não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo. Embora anticorpos específicos possam desempenhar um papel na resposta dos neutrófilos

à infecção por micobactéria, a participação dessas células na defesa contra a tuberculose ainda não está bem estabelecida. Consequentemente, a imunidade humoral parece ter pouco valor no combate a essa doença.

Uma vez que imunocomplexos são encontrados no soro de pacientes com tuberculose, vários métodos para detecção de anticorpos anti-*M. tuberculosis* têm sido desenvolvidos para se tentar o diagnóstico sorológico da tuberculose. Embora testes detectando imunocomplexos compostos de IgG ou IgM ou IgA e antígenos micobacterianos já tenham sido desenvolvidos, a sorologia para TB ainda não está incorporada à prática clínica.

Nos últimos dez anos, muitos conhecimentos novos sobre os mecanismos imunológicos associados à infecção por *M. tuberculosis* permitiram que se compreendesse melhor por que algumas pessoas adoecem e a maioria nunca desenvolve a forma ativa da doença. Alguns desses novos conhecimentos estão resumidos a seguir.

Mecanismos de escape à proteção imunológica do hospedeiro: imunossupressão – o modelo da infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV se constitui no mais potente fator conhecido de ativação da infecção por *M. tuberculosis* e consequente evolução para doença. Outros fatores devem ser citados, tais como desnutrição, alcoolismo e uso de drogas imunossupressoras.

Na coinfeção *Mycobacterium tuberculosis*/HIV ou TB/HIV, a doença tuberculosa ativa pode advir tanto da reativação de uma infecção latente quanto de uma infecção ou reinfeção exógenas recentes. Nestas, particularmente em pacientes com Aids, foram descritas taxas de evolução para TB progressiva primária em 30% a 40% dos expostos, e curtos períodos de incubação, em surtos nosocomiais de TB ocorridos antes dos avanços da terapêutica antiretroviral.

A progressiva depleção e disfunção de linfócitos TCD4 causada pelo HIV não somente predispõe à TB ativa como também se correlaciona com diferentes graus de gravidade da TB, resultando assim em amplo espectro de manifestações ou formas clínicas dessa doença. Por outro lado, na vigência da TB, que cursa com ativação dos macrófagos e das células T infectadas pelo vírus, há uma estimulação da replicação viral, o que predispõe o paciente a uma evolução mais rápida e acentuada da imunodeficiência ou Aids.

Como o paciente com HIV pode desenvolver TB ativa mesmo em fases em que apresenta contagens relativamente altas de CD4, é provável que haja outros fatores que contribuam para o aumento da suscetibilidade à TB. Constatou-se que algumas linhagens de células T reguladoras (Treg) estão significativamente hiperativadas em gânglios de pacientes com infecção por HIV não controlada. O número relativamente aumentado dessas células, se comparado a outros subtipos de células T, especialmente as T citotóxicas, poderia explicar, em parte, a progressão da infecção HIV.

Como elevações de outros subtipos de células Treg foram registradas em TB, é possível que haja um sinergismo de efeitos supressivos de diferentes subpopulações de células Treg na coinfeção. A formação de granulomas é deficiente nesses pacientes. Muitos tipos de células e de fatores solúveis, incluindo citocinas, quimiocinas e moléculas efetoras citolíticas, estão envolvidos na geração e manutenção do granuloma. Pacientes HIV positivos com imunodepressão leve mantêm a capacidade de formar granulomas, mas aqueles com imunodepressão moderada ou Aids gradualmente perdem a habilidade de manter a integridade celular e de controlar a multiplicação bacteriana bem como a replicação viral. A redução da ativação de macrófagos, do recrutamento celular, do número de células TCD4 e a disfunção da resposta T celular estão associadas à presença de numerosos bacilos no granuloma e ao aumento da carga viral.

Para refletir

Conhecendo as alterações observadas no sistema imunológico do indivíduo portador do HIV e o impacto dessas deficiências no desenvolvimento da tuberculose, qual seria o impacto dessa associação no quadro epidemiológico do seu estado ou município?

O processo de infecção e adoecimento em tuberculose

Após penetrar o organismo humano, o *M. tuberculosis* utiliza diversos mecanismos para evitar ser destruído. O adoecimento é, na verdade, o resultado desfavorável do combate entre as ações do sistema imune, visando à destruição do bacilo, e as estratégias de *M. tuberculosis*, para sobreviver a esse ataque.

Ao chegarem ao interior do pulmão, os bacilos serão fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos **pneumócitos** tipo II. Após a fagocitose do bacilo, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do **fagossoma** que contém o *M. tuberculosis* com um **lisossoma** repleto de substâncias lesivas, visando à destruição do bacilo. 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 *M. tuberculosis*, 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)**.

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. Mais ainda, as estratégias utilizadas pelo bacilo incluem, também, inibição do processo de fusão, inativação das enzimas lisossômicas, modificações no fagolisossoma, que facilitam a sobrevivência e a replicação do bacilo e sua fuga para o citoplasma do macrófago. Há indícios de que os mecanismos imunes e os de sobrevivência do bacilo envolvam a disputa pelo ferro, essencial tanto para a sobrevivência celular como para os mecanismos de defesa do hospedeiro. Assim, enquanto a interação entre o *M. tuberculosis* e o macrófago é fundamental na definição da progressão da infecção, o genoma do bacilo dá ao germe condições de sobrevivência e de multiplicação no interior do fagócito, ou mesmo de escapar da fagocitose. Como resultado da ação desses complexos mecanismos antagônicos, parte dos bacilos será destruída dentro dos fagolisossomas e outra parte será capaz de sobreviver e mesmo de se multiplicar dentro dos macrófagos.

Após fagocitar o *M. tuberculosis*, o macrófago libera **quimiocinas** que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias, que se conjugam visando à destruição do bacilo. Apesar de nenhuma delas ser eficiente na destruição, a interação destas com o macrófago gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavorável para o bacilo. No grupo das que potencializam as defesas do hospedeiro, podem-se citar o **fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)**, que induz RNIs e a necrose de caseificação, e o **IFN- γ** , que torna os macrófagos mais letais para o *M. tuberculosis*. Por outro lado, há entre elas citocinas que levam à formação do **fator beta transformador de**

crescimento (TGF- β), que inibe a ativação do macrófago, a proliferação de linfócitos T e regula negativamente o IFN- γ , assim como o TNF- α e a **interleucina-10** (IL-10), que inibem a ativação macrofágica, reduzindo as defesas contra o bacilo.

O papel do linfócito T na reação imune contra o *M. tuberculosis* ainda não está claro. Ao mesmo tempo em que o bacilo tem produtos quimiotáticos para as células T, particularmente a LAM, os linfócitos T são também ativados através da apresentação dos antígenos de *M. tuberculosis* pelo macrófago. Aparentemente, os linfócitos T CD4+ são os mais importantes na defesa imune contra o bacilo, secretando citocinas lesivas ao *M. tuberculosis* e induzindo a produção de óxido nítrico (NO) pelo macrófago. Os linfócitos T CD4+ são divididos **fenotipicamente** em Th1 e Th2. As células Th1 produzem IFN- γ e IL-12 e ativam células inflamatórias e fagocíticas capazes de inibir o crescimento de bactérias patogênicas. Há indícios de que o IFN- γ seja uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. Aparentemente, as citocinas Th2 (IL-4, 5 e 13, principalmente) estão ligadas ao adoecimento por tuberculose, e as IL-12 e 18 regularizam o fenótipo da resposta imune para o braço Th1, favorecendo o hospedeiro.

Os linfócitos T CD8+ também participam da resposta imune à infecção por *M. tuberculosis*, produzindo citocinas de ação semelhante à do T CD4+. Aparentemente, seu maior valor na luta contra o bacilo é dado pela capacidade de lisar as células infectadas nas lesões, esterilizando os granulomas. O papel dos linfócitos B na tuberculose é controverso, mas é possível que eles sejam importantes na imunidade contra o BK.

Com a chegada dos linfócitos T ao local da infecção, tem início a lesão granulomatosa característica da tuberculose. O granuloma é formado por células gigantes derivadas dos macrófagos e por linfócitos T, que tentam conter a disseminação do *M. tuberculosis*. No miolo do granuloma maduro, observam-se **células epitelioides** e **células gigantes de Langerhans** e, em seu envoltório, linfócitos T CD4+ e CD8+. Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose de caseificação, o que também pode ser induzido por *M. tuberculosis*, através do TNF- α e da LAM.

O meio necrótico é adverso ao bacilo, que deprime sua atividade metabólica e fica dormente, condição na qual pode sobreviver por décadas. Mesmo deprimindo seu metabolismo, o bacilo pode proliferar dentro do granuloma e reativar a infecção posteriormente. É a potência da atividade imune do indivíduo – definida tanto por codificações genéticas (resistência natural) como por infecções tuberculosas anteriores

(resistência adquirida), ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras (idade avançada, desnutrição, tabagismo, diabetes, sarcoidose, silicose, neoplasias, infecção pelo HIV), ou pelo uso de medicação **imunomoduladora**, que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença. Se controlada, o granuloma pode calcificar, dificultando sua reativação posterior. No entanto, mesmo quando controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, aquele foco latente poderá reativar e causar doença (tuberculose de reinfecção endógena).

Resumindo, diferentemente de muitos patógenos, o *M. tuberculosis* provoca uma resposta Th1 no organismo infectado. A partir daí, sua capacidade de resistir aos mecanismos intracelulares de destruição, de bloquear a **apoptose** dos macrófagos e a resposta macrofágica ao IFN- γ , possivelmente decorrente de parte de seu genoma, assegura que essa resposta favoreça a cavitação e a transmissão.

Primoinfecção tuberculosa

O primeiro contato com o bacilo, a primoinfecção tuberculosa, pode evoluir ou não para a doença tuberculosa. Quando os mecanismos de defesa são capazes de deter o processo de adoecimento, ela funciona como amplificadora da resposta imune nas infecções subsequentes – imunidade adquirida. Os macrófagos pulmonares ativados por *M. tuberculosis* na primoinfecção têm a capacidade de processar e apresentar os antígenos do bacilo aos linfócitos T, fazendo com que, num novo contato com o agente agressor, a resposta imune celular seja mais rápida e efetiva. Já a imunidade humoral, resultante do processo de reconhecimento da estrutura do bacilo, com os linfócitos B transformando-se em **plasmócitos** secretantes de anticorpos antibacilos da TB, não parece ter valor na luta contra o *M. tuberculosis*, já que esses anticorpos não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo.

Se conseguir ultrapassar os mecanismos de defesa descritos anteriormente e alcançar os alvéolos pulmonares, o bacilo da tuberculose ocasiona uma rápida resposta inflamatória, envolvendo macrófagos alveolares residentes e neutrófilos rapidamente mobilizados, que resulta em uma rápida depuração dos bacilos, sem lesão visível ao radiograma torácico. Pode ocorrer, no entanto, uma falha neste mecanismo inespecífico de depuração, resultando em progressão da inflamação e broncopneumonia inespecífica. Com isso, o bacilo começa a se dividir e a aumentar em número

no foco de inoculação, principalmente porque, nos primeiros 15-20 dias de infecção, o organismo ainda não desenvolveu uma resposta imunológica específica que possa bloquear o processo de multiplicação celular. Ao fim de 15 dias de replicação, o número de bacilos no foco de inoculação pode atingir 10^5 e resultar em disseminação tanto por via linfática, para os linfonodos linfáticos de drenagem, como por via hematogênica, para órgãos extratorácicos.

Esse foco pulmonar, em geral único e periférico e de consistência amolecida, é pequeno e arredondado, tem de 1 a 2 mm e é chamado de foco de Ghon. O período de tempo para seu desenvolvimento é de cerca de três a quatro semanas. O momento do surgimento do tubérculo corresponde ao desenvolvimento da imunidade celular e é associado à viragem do prova tuberculínica, encerrando o período pré-alérgico. Esse período, que vai desde a penetração do bacilo no organismo até o aparecimento da reação à prova tuberculínica, é clinicamente chamado de período pré-alérgico. Simultaneamente, a partir do foco pulmonar, há uma disseminação linfática até o linfonodo satélite (foco ganglionar), de onde haverá uma disseminação linfo-hematogênica para todo o organismo. Este complexo composto de um foco pulmonar, linfangite e um foco ganglionar é chamado de complexo primário ou complexo de Ranke. No momento da disseminação hematogênica, o organismo, já com a imunidade adquirida desenvolvida, impede o estabelecimento de tuberculose doença em 95% dos casos, encerrando então a primoinfecção.

O encapsulamento do bacilo resulta na formação de uma lesão chamada de granuloma, que se apresenta com forma oval ou arredondada, a qual não é exclusiva da tuberculose, mas apresenta algumas características morfológicas que frequentemente auxiliam no estabelecimento do diagnóstico histológico da condição. O granuloma é um aglomerado celular não vascularizado, constituído histologicamente por **células epitelioides**, células gigantes multinucleadas ou de Langerhans, que são macrófagos ativados e presentes em numerosos núcleos periféricos, dispostos em ferradura. Numerosos linfócitos se localizam entre essas subpopulações de macrófagos. Uma das características do granuloma tuberculoso é a necrose caseosa, rica em lipídios degradados da parede celular das micobactérias.

Figura 2 – Complexo primário – focos pulmonar e linfonodal

Fonte: Chibante; Hajar (2007).

Tuberculose primária

Em cerca de 95% das lesões pulmonares iniciais, os focos de Gohn evoluem para fibrose e/ou calcificação, que poderão ser percebidas em radiogramas. Em regiões com alta prevalência de tuberculose, a primoinfecção ocorre mais frequentemente na infância ou na adolescência. Em 5% dos casos, entretanto, a primoinfecção não é contida, seja pela deficiência no desenvolvimento da imunidade celular, seja pela carga infectante ou pela virulência da cepa aspirada.

Conceitualmente, a tuberculose resultante da progressão do complexo pulmonar primário, que se desenvolve nos primeiros cinco anos após a primoinfecção, é chamada de tuberculose primária. As formas de tuberculose primária contemporâneas ao complexo primário habitualmente podem ocorrer apenas nos linfonodos ou envolver o pulmão. Nesse caso, apresentam-se como formas pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias ou atelectásicas, também chamadas epituberculose. Uma das formas mais graves de tuberculose primária é a **forma miliar**, caracterizada pela difusão de lesões granulomatosas muito pequenas que atingem não apenas os pulmões, mas muitos órgãos.

Clinicamente a tuberculose primária pode se apresentar de forma aguda e grave (menos comum) ou de forma mais insidiosa e lenta (mais comum). Na forma insidiosa, o paciente apresenta-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e exame físico inexpressivo. As manifestações de hipersensibilidade extrapulmonar não são comuns; porém, quando ocorrem, são bem características da tuberculose primária (eritema nodoso, conjuntivite flictenular, artralgia de

Poncet). O exame radiológico varia de acordo com o local para o qual o bacilo foi drenado.

Tuberculose pós-primária

É a forma de tuberculose que ocorre, em geral, tardiamente, anos após o estabelecimento da lesão primária. Em regiões de prevalência elevada, essa forma clínica de reinfecção pode ocorrer ainda no final da infância ou na adolescência. O indivíduo já apresenta memória imunológica para os antígenos de *M. tuberculosis* e, em geral, desenvolve lesão mais circunscrita, de evolução mais arrastada que as formas primárias e com maior reação inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose. A origem pode ser tanto endógena, por reativação de um foco latente, com bacilos que se encontravam em inatividade metabólica, quanto por uma reinfecção exógena, por nova contaminação.

É mais comum nos ápices pulmonares, pelo maior aporte de oxigênio, necessário ao desenvolvimento do bacilo. A reativação do foco se dá com formação de granulomas, poucos macrófagos, poucas hemácias e rica em fibrina. Evolui para necrose de caseificação e progride para doença. Ocorre drenagem do cáseo para um brônquio, que pode levar à disseminação broncogênica para todo o pulmão. Geralmente, essa drenagem dá lugar a uma escavação pulmonar, também conhecida como “caverna tuberculosa”.

A escavação pode evoluir para a cura ou para complicações. Uma das complicações da escavação é a dilatação aneurismática dos ramos da artéria brônquica (aneurismas de Rasmussen), que, antes dos antimicrobianos, ocorria em até 4% dos casos e que pode resultar em volumosas hemoptises, com risco de morte. Em algumas situações, a imagem radiológica da escavação pode permanecer após a cura. Mesmo que ocorra a cura bacteriológica após o estabelecimento dessas cavernas, é importante ressaltar que poderá haver sequelas, às vezes grosseiras e com consequências importantes para a qualidade de vida do paciente.

Algumas complicações do processo destrutivo parenquimatosos ocasionadas pelo desenvolvimento da forma pós-primária são: escavação saneada aberta, escavação fechada sem brônquio de drenagem, bronquiectasias, destruições pulmonares, desvios de órgãos do mediastino, escoliose. Em algumas situações, a escavação pode ser colonizada posteriormente por fungos (micetoma intracavitário). A hemoptise é frequente em pacientes com tais sequelas, podendo ser necessário tratamento corretivo cirúrgico, em geral de prognóstico reservado. O diagnóstico precoce e a adesão ao tratamento coíbem, assim, o desenvolvimento das sequelas graves.

Vias de disseminação

Conceitua-se como tuberculose disseminada quando mais de um órgão é acometido concomitantemente. A disseminação acontece sempre a partir do foco pulmonar, e consequentemente há invasão da corrente linfática e sanguínea. As formas clínicas podem ser resultantes da preponderância de uma sobre a outra, ou não.

São quatro as vias pelas quais os sítios extrapulmonares podem ser acometidos na tuberculose:

- **via linfo-hematogênica** – responsável por algumas formas pulmonares e pela maioria das formas extrapulmonares, uma vez que é o caminho natural do bacilo após sua entrada no organismo: tuberculose ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica, ganglionar intra-abdominal e peritoneal e geniturinária;
- **via hematogênica** – ao alcançar diretamente a corrente sanguínea, pode ocasionar formas disseminadas agudas da doença;
- **por contiguidade** – responsável pelas formas pleural, a partir do pulmão; pericárdica, a partir de linfonodos mediastinais; peritoneal, a partir de linfonodos mesentéricos, alças intestinais ou trompas (por ruptura de pequenos divertículos); e algumas formas de tuberculose cutânea periorifical, a partir, por exemplo, de focos ósseos;
- **intracanalicular** – comprometimento de vias aéreas altas, a partir do pulmão; trato urinário inferior e sistema genital masculino, a partir do rim; endométrio e peritônio, a partir das trompas (por saída do material caseoso pelos óstios uterino e abdominal).

Referências

ASCHOFF, L. *Anatomia patológica de la tuberculosis*. Barcelona: Editorial Labor, 1935.

BERMUDEZ, L. E.; GOODMAN, J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. *Infection and Immunity*, Washington, DC, v. 64, p. 1400-1406, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. *Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes*. Brasília, DF, 2000. Disponível em: <http://www.Aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BAEAA975D-0BEA-40E4-9778-A1F257649738%7D/Antiretrov_Tuberculo_final2000.pdf>. Acesso em: 10 maio 2008.

BRIGHENTI, S.; ANDERSSON, J. Induction and regulation of CD8+ cytolytic T cells in human tuberculosis and HIV infection: review. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 396, n. 1, p. 50-7, 21 May2010.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Projeto MSH: tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT, da década de 80. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, 1993. Número especial

CHIBANTE, A. M. S.; HIJAR, M. A. (Org.). *[Atlas] A imagem na tuberculose pulmonar*. Rio de Janeiro: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/>>. Acesso em: 5 mar. 2014.

COOPER, A. M.; FLYNN, J. L. The protective immune response to mycobacterium tuberculosis. *Current Opinion in Immunology*, Philadelphia, v. 7, p. 512-516, 1995.

DALEY, C. L. et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.326, n.4, p. 231-35, 1992.

FENTON, M. J.; VERMEULEN, M. W. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infection and Immunity*, Washington, DC, v. 64, p. 683-690, 1996.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Immunology of tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, Palo Alto, v. 19, p. 93-129, 2001.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infection and Immunity*, Washington, DC, v. 69, p. 4195-4201, 2001.

HOPEWELL, P. C. Factors influencing the transmission and infectivity of mycobacterium tuberculosis: implications for clinical and public health management. In: HOPEWELL, P. C. *Respiratory infections*. New York: Livingston Churchill, 1986.

HOPEWELL, P. C. Tuberculosis and infection with the human immunodeficiency virus. In: REICHMAN, L. B. (Ed.); HERSHFIELD, E. S. (Ed.). *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York: Marcel Dekker, 1993.

JONES, B. E. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Review of Respiratory Disease*, New York, v. 148, p. 1292-1297, 1993.

LURIE, M. B.; DANNENBERG, A. M. Macrophage function in infectious disease with inbred rabbits. *Bacteriological Reviews*, Washington, DC, v. 29, n. 4, p. 466-476, Dec. 1965.

O'BRIEN, L.; ROBERTS, B.; ANDREW, P. W. In vitro interaction of mycobacterium tuberculosis and macrophages: activation of anti-mycobacterial activity of macrophages and mechanisms of anti-mycobacterial activity. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Berlin, v. 215, p. 97-130, 1996.

OLIVEIRA, M. G. R.; CAMARGOS, P. A. M. Profilaxia da tuberculose perinatal. In: COUTO, J. C. F.; ANDRADE, G. M. Q.; TONELLI, E. *Infecções perinatais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

RICH, A. R. *The pathogenesis of tuberculosis*. Springfield: Charles Thomas, 1951.

RIGSBY, M. O.; FRIEDLAND, G. Tuberculosis and immunodeficiency virus infection. In: DEVITTA JUNIOR, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, A. S. (Ed.). *Aids: etiology, diagnosis, treatment and prevention*. 4nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

ROSENBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. *Doenças pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.

ROUILLON, A. et al. La transmision del bacilo tuberculoso: el efecto de la quimioterapia. In: ROUILLON, A. et al. *Metodos de control de la tuberculosis*. Washington, D.C.: Organizacion Panamericana de la Salud, 1977. (Publicación científica, 346).

SCHAIBLE, U. E.; COLLINS, H. L.; KAUFMANN, S. H. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Advances in Immunology*, New York, v. 71, p. 267-377, 1999.

STYBLO, K. *Estado del arte*, I: epidemiologia de la tuberculosis. Bol. UICT., n. 53, p. 145-157, 1978.

STYBLO, K. Relación entre riesgo infección tuberculosa y riesgo de desarrollar una tuberculosis contagiosa. *Boletim UICT*, v. 60, n. 3-4, p. 117-119, 1985.

SURCEL, H. M. et al. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology*, Oxford, v. 81, p. 171-176, 1994.