REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1 – 2021

TUBERCULOSE: ASPECTOS GERAIS E IMUNOLÓGICOS DA

TUBERCULOSIS: GENERAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE DISEASE

Monaliza Toscanely Machado
Graduanda em Enfermagem, Universidade Presidente Antônio Carlos
Teófilo Otoni – MG, Brasil
E-mail: monalizatmachado@gmail.com

Daniel de Azevedo Teixeira
Doutor em Biocombustíveis, Mestre em Imunopatologia Professor Titular da Universidade
Presidente Antônio Carlos Teófilo Otoni – MG, Brasil
E-mail: danielteixeira@unipacto.com.br

Mara Cristina de Carvalho Hott
Mestre em Ciências Biológicas e Professor adjunto da Universidade Presidente Antônio
Carlos Teófilo Otoni – MG, Brasil
E-mail: marahott@yahoo.com.br

Luciano Evangelista Moreira
Mestre em Ciências Biológicas e Professor adjunto da Universidade Presidente Antônio
Carlos Teófilo Otoni – MG, Brasil
E-mail: lulaemoreira@hotmail.com

REVISTA SAÚDE DOS VALES

Lucas Constantino dos Santos
Especialista em Farmacologia e Atenção Farmacêutica e Professor assistente da Universidade Presidente Antônio Carlos Teófilo Otoni – MG, Brasil

Resumo

A tuberculose é uma doença cujos primeiros indícios surgiram ainda nas civilizações antigas e, ao longo dos séculos de evolução, deixou milhares de mortos ao redor do globo. Atualmente, a doença é responsável por cerca de dois milhões de mortes todos os anos e é endêmica de países em desenvolvimento. Estudos apontam que qualquer indivíduo é suscetível à infecção com o agente patogênico da tuberculose, entretanto, somente uma parcela de 5 a 10% dos infectados desenvolvem a doença para a fase ativa que, em sua maioria, incide sobre os pulmões. Neste sentido, é fundamental que se busque compreender efetivamente os mecanismos imunológicos, a fim de propor alternativas mais eficientes e eficazes no combate à doença. Assim, o trabalho teve como objetivo realizar revisão acerca dos aspectos de resposta imune ao *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose, de maneira a identificar suas principais características, as formas de defesa das células hospedeiras e propostas de diagnóstico e tratamento da patologia.

Palavras-chave: Imunologia; *Mycobacterium tuberculosis*; Infecção.

Abstract

Tuberculosis is a disease whose first evidence still appeared in ancient civilizations and, over the centuries of evolution, has left thousands of dead in the world. Currently, the disease is responsible for about two million deaths each year and is endemic in developing countries. Studies indicate that any individual is susceptible to infection with the pathogen of tuberculosis, however, only a portion of 5 to 10% of infected develop the disease to the active phase, which mostly affects the lungs. Thus, it is essential to seek to effectively understand the immunological mechanisms in order to propose more efficient and effective alternatives to fight the disease. Considering this perspective, the study aimed to review the aspects of immune response to Mycobacterium tuberculosis, the causative agent of tuberculosis, in order

to identify its main characteristics, the host cell defense and proposals for diagnosis and treatment of the disease.

Keywords: Immunology; Mycobacterium tuberculosis; Infection.

1. Introdução

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa que acomete anualmente mais de oito milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com Moutinho (2011) os números indicam que cerca de dois milhões de pessoas perdem suas vidas a cada ano em decorrência da doença, dentre os quais mais de 400.000 casos confirmados são de adolescentes com idade inferior a 15 anos.

A tuberculose é uma doença endêmica de mais de 20 países, dentre os quais o Brasil ocupa a décima sexta posição em número de casos, com aproximadamente 111.000/ano. A patologia é causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* e sua manifestação mostra predileção pelos pulmões, no entanto, pode acometer rins, ossos e meninges (NOGUEIRA *et al.*, 2012; BATISTA *et al.*, 2006).

Quanto ao seu agente patogênico, a *Mycobacterium tuberculosis* é uma bactéria intracelular facultativa, aeróbia obrigatória e de crescimento lento. Segundo Moutinho (2011) cerca de 5 a 10% da população infectada com o microrganismo desenvolve ativamente a doença, enquanto o restante tem sucesso em conter a infecção ainda em fase de latência. Ressalta-se, entretanto, que há a possibilidade de reincidência da infecção anos mais tarde.

O principal mecanismo de defesa refere-se à imunidade celular contra o agente infectante. Teixeira *et al.* (2007) chamam a atenção ao afirmarem que diversos pacientes podem manifestar quadro de imunodepressão, ou seja, diminuição da resposta imunológica a possíveis antígenos da tuberculose, o que provoca a progressão acelerada da doença. No que se refere à sua transmissibilidade, a tuberculose em sua forma pulmonar é passada de indivíduo para indivíduo a partir da eliminação de bacilos, no entanto, bovinos infectados também podem tornar-se fonte de contaminação (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

De acordo Nogueira *et al*. (2012), apesar de ser uma patologia grave, a tuberculose quando administrada e sujeita ao tratamento adequado pode assumir chances de cura em

praticamente todos os casos identificados. Neste sentido, o presente artigo busca desenvolver sucintamente revisão bibliográfica acerca dos aspectos imunológicos da Tuberculose causada pelo *M. tuberculosis*, apresentando um breve histórico da doença, seguida das características gerais do patógeno e da patologia, apresentando, por fim, questões relacionadas ao tratamento da enfermidade.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Histórico da Doença no Brasil

A tuberculose é uma doença que remota dos tempos antigos da humanidade, tendo seus primeiros indícios verificados na Roma, Grécia e Egito Antigos. No entanto, foi somente em 1882 que a bactéria *M. tuberculosis* foi isolada pelo estudioso alemão Robert Koch, onde, anos mais tarde, o agente causador da doença viria a ser conhecido como Bacilo de Koch, em homenagem ao cientista que lhe trouxe à luz do mundo (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

Com relação à sua manifestação nas américas, acredita-se que os europeus tenham sido os responsáveis por trazer a doença ao continente. No Brasil, durante a colonização, jesuítas que mantinham contato com indígenas foram os primeiros a infectar e, consequentemente, levar a óbito milhares de nativos. Mais à frente, na evolução da História, durante a urbanização e Revolução Industrial as cidades europeias foram acometidas com epidemias de tuberculose que, rapidamente, levaram a morte de milhares de pessoas no século XIX. De forma análoga, o Brasil, também sofreu com fortes epidemias (CAMPOS E PIANTA, 2001).

O século XIX foi marcado por uma grande precariedade quanto aos serviços de saneamento básico e saúde pública nas cidades brasileiras, o que deixou em situação de vulnerabilidade uma grande parcela da população brasileira. De acordo com Campos e Pianta (2001) diversas famílias em estado de carência ficavam sob os cuidados de instituições filantrópicas que, ainda, tinham suas atividades interligadas aos interesses e suporte da Igreja Católica. Ainda segundo os autores, era comum que as autoridades locais promovessem ações de saúde pública voltadas somente para as patologias que poderiam comprometer em

específico a força de trabalho dos cidadãos e estas ações, por sua vez, foram limitadas ao Rio de Janeiro até os anos 1920. Dessa forma, os cuidados dispendidos com os tuberculosos no Brasil ficavam a cargo das Santas Casas de Misericórdia e posterior alocação em sanatórios e dispensatórios (CAMPOS E PIANTA, 2001; ANTUNES *et al.*, 2000).

Segundo Antunes *et al*. (2000) o dispensatório tinha como objetivo principal a identificação dos focos de contágio, disseminação das questões relacionadas a higiene e a prestação de auxílio médico e social aos indivíduos acometidos com a doença. Por sua vez, os sanatórios eram destinados ao isolamento nocosomial e o tratamento era realizado de maneira continuada.

Os esforços de combate e controle contra a tuberculose continuaram no Brasil e, em 1927, sob a supervisão da Liga Brasileira Contra a Tuberculose, começou-se a vacinação de recém-nascidos contra a tuberculose a partir da BCG (Bacilo de Calmette e Guérin). A vacina era produzida a partir do isolamento da bactéria *Mycobacterium bovis*, proveniente de bovinos e que se assemelhava consideravelmente da *M. tuberculosis*, responsável pela doença (CAMPOS E PIANTA, 2001).

Durante as décadas que se seguiram a doença entrou em um estado de contenção no país, no entanto, retrocedeu em meados de 1970. Foi nesta época que foi fundada a Rede Nacional de Laboratórios de Tuberculose, a fim de criar-se articuladamente ações de vigilância e controle epidemiológico, estabelecendo os padrões de tratamento e inserido os antibióticos necessários ao combate da patologia. Além disso, Campos e Pianta (2001) descrevem que:

> Em 1978, foi criada a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a partir da fusão de dois órgãos importantes: a Federação das Sociedades Brasileiras de Tuberculose e Doenças Respiratórias e a Sociedade Brasileira de Pneumologia. A Sociedade congregava os maiores especialistas em doenças respiratórias do Brasil, com a primeira sede em Porto Alegre. Em 1984, foi criado, no Rio de Janeiro, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga, que ainda hoje é o mais importante centro de referência para o controle da tuberculose nas áreas de diagnóstico, ensino especializado e pesquisa científica e epidemiológica para os demais centros do país (CAMPOS E PIANTA, 2001, p. 63).

Com base no exposto, percebe-se que o Brasil dispende consideráveis esforços com relação aos esforços para combater, tratar e prevenir a tuberculose. Além disso, com o advento da quimioterapia a melhora na eficiência e eficácia do tratamento da patologia tem

sido expressiva, o que indica grandes chances de cura quando tratada da maneira correta (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

2.2 Características gerais e aspectos imunológicos da doença

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 (MOUTINHO, 2011).

Com relação ao gênero *Mycobacterium*, este apresenta diversas espécies, dentre as quais citam-se a *M. bovis, M. africanum e M. microti*, onde algumas, inclusive, podem causar ações semelhantes à *M. tuberculosis*, o que demanda diferenciação de culturas quando em casos de identificação de pacientes em suspeita de Tuberculose. Além disso, o genoma da espécie *M. tuberculosis* foi sequenciado o que implica em um conhecimento mais específico acerca do patógeno, no sentido de, por exemplo, realizar previsões quanto ao seu comportamento virulento, bem como analisar as questões relacionadas aos antígenos necessários à resposta imune do organismo hospedeiro, o que, em visão macro, permite o estudo e consequente proposição de diferentes métodos de tratamento da tuberculose (CAMPOS E PIANTA, 2001; MOUTINHO, 2011).

Campos e Pianta (2001) explicam que a tuberculose pode afetar qualquer órgão do hospedeiro, no entanto, a principal incidência dá-se nos pulmões do indivíduo infectado. Sendo assim, a tuberculose pulmonar tem sua principal via de transmissão através do ar, de pessoa para pessoa, por meio da eliminação de bacilos em secreções e/ou gotículas provenientes de tosse, espirro ou, até mesmo, fala (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

Com relação a infecção propriamente dita, separa-se o processo em infecção primária e infecção secundária. A primeira diz respeito a inalação de bacilos de Koch por indivíduos sadios. Uma vez dentro do organismo do indivíduo os bacilos infecciosos podem ser

destruídos, isolados ou, ainda, permanecer inativos. A infecção secundária, por sua vez, ocorre mediante uma re-infecção pelo *M. tuberculosis* associado ou não a outros fatores, como ativação de micobactérias que estavam em estado suspenso ou, ainda, por envelhecimento, baixa imunidade, estresse e desordens hormonais que podem gerar quadros de tuberculose ativa (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

Quanto as manifestações clínicas, Moutinho (2011) aponta que são comuns a tosse e expectoração com ou sem a presença de hemoptise, febre e sudorese noturna, além da perda de peso. O autor explica ainda que nesse estágio da infecção inicia-se a inflamação pulmonar que pode "sofrer cavitação e caseificação, o que se dá mais frequentemente no lobo superior pulmonar direito. A progressão do infiltrado inflamatório para a cronicidade pode causar fibrose, deixando como sequela a baixa elasticidade da área pulmonar acometida" (MOUTINHO, 2011).

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 (NOGUEIRA *et al.,* 2012).

Em concomitância, 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 (TEIXEIRA *et al*., 2007).

Uma vez no granuloma, os bacilos de *M. tuberculosis* podem permanecer inativos por décadas, no chamado estado latente, ou seja, sem o desenvolvimento da doença, funcionando como um limitante a progressão e manifestação da doença. Teixeira *et al.* (2007) apontam que a imunodepressão, comum em pacientes com HIV-positivo, pode levar a multiplicação dos microrganismos contidos no granuloma, podendo causar o desenvolvimento agudo da patologia, com a consequente ativação da tuberculose.

Outra forma eficiente de limitação a manifestação da doença dá-se a partir dos macrófagos residentes. Após ser fagocitada a micobactéria permanece no fagossomo que, por sua vez, sofre fusão com o lisossomo, induzindo a produção de antígenos que agirão em associação com os linfócitos T. Teixeira *et al.* (2007) apontam que as células do tipo $CD4^+$ e $CD8^+$ são as principais agentes na resposta imune à infecção por *M. tuberculosis*. No que se refere às células $CD4^+$, estas são as responsáveis pela produção de citocina IFN-γ, considerada a principal resposta imune à micobactéria. Nogueira *et al.* (2012) aponta que em cerca de vinte dias o organismo já é capaz de produzir a substância em quantidade suficiente para a restrição ao crescimento bacteriano indesejado.

De acordo com Pinheiro *et al.* (2008) a IFN-γ age sobre as micobactérias a partir da produção de óxido nítrico e alguns outros compostos reativos à base de nitrogênio e oxigênio. Além disso, as autoras citam a citocina TNF-alfa como outro importante fator de imunidade à ação dos bacilos infecciosos da tuberculose e que, por sua vez, o antígeno ESAT-6 (*Early secreted antigenic target 6-kDa*) se firmaria como um determinante para estímulo da produção de linfócito T, produtor do IFN- γ. Além disso, o antígeno também é apontado como um significativo contentor de epítopos de células B e T, o que facilitaria nas questões relacionadas a memória imune contra a ação do microrganismo infectante, a partir do reconhecimento desses traços de células presentes em soros empregados no tratamento de pacientes com tuberculose (PINHEIRO *et al.*, 2008).

Com relação à resposta imunológica inata, Teixeira *et al.* (2007) descrevem que:

> Os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias a localizar-se no sítio de multiplicação do bacilo, seguidas das células destruidoras naturais, células natural killer (NK) em inglês, e macrófagos. As células NK podem destruir os patógenos diretamente, ou os monócitos infectados, e ativar células fagocíticas no sítio da infecção (TEIXEIRA *et al.*, 2007, p. 325).

Outro mecanismo à resposta imune da ação de *M. tuberculosis* refere-se a indução da quimiotaxia, realizada pelas chamadas quimiocinas. A quimiotaxia, por sua vez, diz respeito à sinalização intracelular que, através da ação das quimiocinas, identificam-se e convocam-se diferentes comunidades de leucócitos, estimulando e potencialização a ação imune contra as micobactéria (TEIXEIRA *et al.*, 2007).

Com base no exposto, verifica-se a importância e necessidade de se compreender os

mecanismos imunológicos, a fim de tratar as manifestações da tuberculose de acordo com o estágio temporal de evolução da doença.

2.3 Tratamento

Um dos tratamentos indicados para tuberculose é a quimioterapia, no entanto, sua efetiva implantação como método principal de controle à doença tem enfrentado entraves, principalmente, no que se refere a duração do tratamento que tende a se estender por meses e, além disso, os efeitos colaterais associados causam resistência nos pacientes que optam por não aderirem ao tratamento. Nogueira *et al.* (2012) explicam ainda que a variedade de medicamentos disponíveis são garantem a eliminação completa dos bacilos que podem ainda resistir dentro de macrófagos em estado latente.

De acordo com Nogueira *et al.* (2012) os medicamentos empregados no tratamento da tuberculose são divididos em agentes de primeira e segunda escolha. Os fármacos de primeira escolha apresentam grande eficiência associado a um grau admissível de toxicidade e tem recomendação de posologia durante 6 meses, aproximadamente. Por outro lado, os fármacos de segunda escolha são introduzidos ao tratamento de pacientes que não responderam adequadamente aos medicamentos da fase anterior. Dessa forma, são administrados em um período de 18 a 24 meses pela menos quatro tipos diferentes de fármacos, segundo recomendação da Organização Mundial da Saúde (NOGUEIRA *et al*., 2012).

Com relação ao diagnóstico Teixeira *et al.* (2007) descreve que testes imunológicos são eficientes para determinar a infecção e que estes têm uma relação direta com a resposta imune dos pacientes, pois o teste é capaz de avaliar se o indivíduo em potencial de infecção foi previamente afetado pelo bacilo. Além disso, as vantagens do teste dizem respeito a identificação e distinção entre pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos, ou seja, que demonstram ser receptivos à mitógenos apesar de não apresentarem resposta defensiva específica e aqueles que não apresentam ou apresentam de forma incipiente resposta à estímulos mitógenos ou de antígenos, respectivamente.

A realização do teste diagnóstico imunológico é executada a partir de amostra de sangue do paciente em pequena quantidade, a fim de investigar os padrões imunológicos

demonstrados pelas células hospedeiras. No entanto, o método mais comum ainda hoje empregado para o diagnóstico da tuberculose dá-se essencialmente pelo isolamento de bacilos a partir do escarro de pacientes em potencial de infecção (TEIXEIRA *et al.*,2007).

3. Considerações Finais

Apesar dos diferentes métodos e tratamentos disponíveis ao combate da tuberculose, a doença ainda não foi totalmente erradicada do Brasil, uma vez que permanece como um problema de saúde pública brasileira. A população está suscetível a infecção com o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, mas somente uma pequena parcela da massa mundial apresentaria a progressão da patologia em sua forma ativa, ficando o restante com o microrganismo em seu sistema em estado latente.

Além disso, o artigo apontou que o diagnóstico rápido e preciso é fundamental para iniciar o tratamento e obter maiores chances de cura. Assim, como uma alternativa rápida e eficiente relacionada à resposta imune dos pacientes à doença, estariam os testes imunológicos, que descreveriam, dentre outros aspectos, o contato e sensibilização das células de determinado indivíduo com a micobactéria e sua capacidade de combate ao patógeno, o que auxiliaria, ainda, no tipo de administração farmacológica a ser empregada.

Com relação aos aspectos imunológicos, o artigo demonstrou que a ação eliminatória dos bacilos causadores da tuberculose no organismo dos indivíduos se relaciona diretamente à resposta imune que cada célula desempenha, seja tal resposta de caráter inato, adquirido ou específico. Além disso, ficou elucidado também que o órgão de incidência da tuberculose relaciona-se com o caráter virulento do *M. tuberculosis* e com as questões envolvendo o estado imunológico prévio do hospedeiro, ou seja, suas condições normais de saúde.

Referências

ANTUNES, J. L. F.; WALDMAN, E. A.; MORAES, M. A tuberculose através do século: ícones canônicos e signos do combate à enfermidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.5, n. 2, p. 367-379, 2000.

BATISTA, R. S. *et al.* Resposta imune ao *Mycobacterium tuberculosis*: nível de conhecimento de profissionais de Saúde da Família do Estado do Rio de Janeiro antes e após capacitação sobre tuberculose. **Pulmão RJ,** v. 15, n.4, p. 238-246, 2006.

CAMPOS, R.; PIANTA, C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul – Brasil. **Boletim da Saúde**, v. 15, n. 1, 2001.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Revista Médica Minas** Gerais, v. 21, n.1, p. 42-44, 2011.

NOGUEIRA, A. F.; FACCHINETTI, V.; SOUZA, M. V. N., VASCOMCELOS, T. R. A. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.93, n.1, p. 3-9, 2012.

PINHEIRO, R. O.; DALCOLMO, M. P.; SAMPAIO, E. P. Tuberculose e TBMR: mecanismos imunológicos e novas ferramentas de controle da doença. **RECIIS – Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde.** Rio de Janeiro, v.2, n.1, p.97-104, jan.-jun., 2008.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n.3, p. 323-334, 2007.