

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ALICE RODRIGUES DE MATOS

IMUNOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NA
TUBERCULOSE LATENTE

BELO HORIZONTE
2013

ALICE RODRIGUES DE MATOS

IMUNOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NA
TUBERCULOSE LATENTE

BELO HORIZONTE
2013

ALICE RODRIGUES DE MATOS

IMUNOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NA
TUBERCULOSE LATENTE

Monografia apresentada ao IV Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Área de concentração: Análises Clínicas e Toxicológicas

Orientadora: Profa. Tânia Mara Pinto Dabés Guimarães.

BELO HORIZONTE
2013

M425i

Matos, Alice Rodrigues de.
Imunologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento na
tuberculose latente / Alice Rodrigues de Matos. - 2013.
38 f.

Orientadora: Profa. Tânia Mara Pinto Dabés Guimarães.

Monografia apresentada ao IV Curso de Especialização em
Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à
obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e
Toxicológicas.

1. Tuberculose latente. 2. Mycobacterium tuberculosis.
3. Imunologia. 4. Granuloma. I. Guimarães, Tânia Mara Pinto Dabés.
II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia.
III. Título.

CDD: 616.995



FOLHA DE APROVAÇÃO

**“TUBERCULOSE LATENTE E SEUS ASPECTOS
IMUNOLÓGICOS”**

ALICE RODRIGUES DE MATOS

Monografia apresentada e aprovada em 21/10/2013 pela Comissão
Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Tânia Mara Pinto Dabés

Profa. Dra. Tânia Mara Pinto Dabés Guimarães (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

Vicente de Paulo Coelho Peixoto de Toledo

Prof. Dr. Vicente de Paulo Coelho Peixoto de Toledo (Examinador)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

Aos meus pais pelo amor e compreensão, e
aos meus irmãos pelo carinho e amizade.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me iluminado e dado força durante este curso.

Aos meus queridos pais, Ataíde Rodrigues e Marilene Matos, pelo exemplo de vida e sabedoria, pelo amor e carinho que sempre me deram. Pelo apoio aos meus estudos e reconhecimento da importância que esta especialização tem para mim. E aos meus irmãos, Fabiana e Felipe Matos, por sempre estarem dispostos a me ajudar e por suas constantes dicas. Amo muito vocês!

À minha orientadora Profa. Tânia Mara Pinto Dabés Guimarães, pela oportunidade de realizar este trabalho, pela confiança depositada, pelo auxílio em todos os momentos, ensinamentos e conselhos.

Às amigas Raisa Moreira e Lidianny Pêgo que foram minhas companheiras nessa jornada! Muitos momentos bons vividos!

Querido Guilherme Arduini, eu agradeço pelo carinho, compreensão e por sempre estar ao meu lado!

Aos que acreditaram na minha capacidade, que torceram pela minha vitória e que me ajudaram de alguma maneira para a conquista de mais um sonho.

A todos vocês, fica a minha eterna gratidão.

“Fé na vida, fé no homem, fé no que virá, nós
podemos tudo, nós podemos mais, vamos lá
fazer o que será”.

ErasmO Carlos

RESUMO

A tuberculose é um problema mundial de saúde pública que afeta predominantemente a faixa economicamente ativa da população, causando milhões de casos novos e de mortes no mundo todo. É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* também denominado bacilo de Koch. Na maioria dos casos, inicialmente a doença é contida pelo sistema imune estabelecendo a forma latente. Indivíduos com tuberculose latente representam um grande reservatório de *M. tuberculosis*, embora os microorganismos, nesta fase da infecção, se mostram metabolicamente inativos, o que está associado à ausência de manifestações clínicas nesses indivíduos infectados. Há formação do granuloma, que pode persistir por décadas, e o fator de necrose tumoral alfa participa da evolução para a necrose caseosa no centro do granuloma. A imunodepressão, seja devido ao precário estado de saúde do indivíduo, infecção pelo HIV, ou uso de drogas imunossupressoras, é a causa mais frequente da multiplicação de bacilos restritos ao granuloma e da reativação da tuberculose. O diagnóstico da tuberculose latente é feito pela positividade do teste tuberculínico associado à exclusão de tuberculose ativa. O entendimento da resposta imunológica nessa doença é de crucial importância para o desenvolvimento de novos testes diagnósticos e novas vacinas para combater de forma efetiva essa enfermidade. As técnicas diagnósticas existentes não diferenciam os casos latentes de infecção ativa e a única vacina em uso, o BCG, não é totalmente eficaz. Muitas das proteínas que são produzidas pelo bacilo atuam como antígenos, estimulando a resposta imune do hospedeiro que foi infectado. A resposta inflamatória Th1 é a principal responsável pela proteção contra o bacilo, sendo o interferon gama, a citocina mais importante no mecanismo de proteção, o que pode originar métodos diagnósticos mais precisos para a tuberculose.

Palavras-chave: tuberculose latente, *Mycobacterium tuberculosis*, imunologia, granuloma.

ABSTRACT

Tuberculosis is a global public health problem which affects mainly the economically active population, causing millions of new cases and deaths worldwide. It is caused by *Mycobacterium tuberculosis*, also called Koch's bacillus. In most cases, the disease is initially controlled by the immune system which establish a latent infection. Individuals with latent TB represent a large *M. tuberculosis* reservoir, though the microorganisms are shown metabolically inactive at this stage of infection, which is associated with lack of clinical manifestations in infected individuals. There is granuloma formation, which can persist for decades, and tumor necrosis factor alpha participates in the evolution to necrosis caseous center of granuloma. Immunosuppression, either due to the poor state of health of the individual, HIV infection, or immunosuppressive drugs, is the most frequent cause of multiplication of bacilli restricted in granuloma and tuberculosis reactivation. The diagnosis of latent tuberculosis is made by a positive tuberculin skin test associated with the exclusion of active tuberculosis. The understanding of the immune response in this disease is crucial for the development of new diagnosis tests and new vaccines to prevent this disease effectively. The existent diagnostic techniques do not differentiate cases of latent and active infection and the unique vaccine in use BCG is not fully effective. Many of the proteins that are produced by the bacilli act as stimulatory antigens to the newly infected host. The Th1 inflammatory response is primarily responsible for protecting against the bacillus, and interferon-gamma cytokine is important in the protection mechanism, which can lead to more accurate diagnosis methods for tuberculosis infection.

Key-words: latente tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, immunology, granuloma.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AR	Artrite reumatóide
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	<i>Bacille Calmette-Guerin</i>
CFP-10	<i>Culture Filtrate Protein 10-kDa</i>
ELISPOT	Enzyme Linked Immunospot
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuniabsorbent Assay</i>
ESAT-6	<i>Early Secretory Antigen Target 6-kDa</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IFN- γ	Interferon gamma
IL- 2	Interleucina 2
IL- 4	Interleucina 4
IL- 5	Interleucina 5
IL- 6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-18	Interleucina 18
IL-23	Interleucina 23
IL-27	Interleucina 27
ITBL	Infecção tuberculose latente
LAM	Lipoarabinomanana

MHC *Major histocompatibility complex*

NK *Natural Killer*

NOS-2 Óxido nítrico sintetase

PPD *Purified protein derivative*

RNI Radicais intermediários do nitrogênio

SIDA Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TB Tuberculose

TDO Tratamento diretamente observado

TGF- β Fator de transformação do crescimento beta

TH 1 Células T helper 1

TH 2 Células T helper 2

TLRs *Toll like receptors*

TNF- α Fator de necrose tumoral alfa

TT Teste tuberculínico

ZN Ziehl- Neelsen

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 Agente etiológico	16
3.2 Patologia da doença	16
3.3 Diagnósticos laboratoriais	18
3.4 Diagnósticos imunológicos	18
3.4.1 Testes imunológicos para auxílio no diagnóstico da ITBL.....	19
3.5 Resposta imune contra o bacilo <i>M. tuberculosis</i>	21
3.5.1 Reconhecimento do microorganismo.....	21
3.5.2 Citocinas	22
3.5.3 Quimiocinas.....	25
3.6 Resposta imune no granuloma	25
3.7 Mecanismos de evasão da micobactéria	27
3.8 Tratamento na ITBL	28
4 DESAFIOS E PERSPECTIVAS	30
5 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e contagiosa, transmitida pelo microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*, também denominado bacilo de Koch, devido a descoberta por Robert Koch em 1882. Se propaga através do ar, por meio de gotículas contendo os bacilos expelidos por perdigotos de um doente com tuberculose pulmonar ao tossir, espirrar ou falar em voz alta (BRASIL, 2002).

O número absoluto de tuberculose, apesar da queda de incidência e da mortalidade no Brasil, é mais de 70 mil casos novos e o número de óbitos ultrapassa 4,5 mil a cada ano (BRASIL, 2011a).

Na história natural da tuberculose, a maioria dos indivíduos é resistente à infecção, provavelmente devido à capacidade da resposta imune contra o *M. tuberculosis* ser eficiente. Das pessoas expostas ao bacilo, entre 10-30% se tornam infectadas (tuberculose latente – ITBL), e em apenas 5 a 10% destes indivíduos a infecção progride, transformando-se em tuberculose ativa (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

O termo tuberculose latente foi inventado por Clemens Von Pirquet, que desenvolveu o teste tuberculínico (TT), em 1907 com tuberculina de Koch (uma mistura crua de micobactérias). Ele introduziu este termo para descrever crianças que não manifestavam quaisquer sintomas da tuberculose, mas que teve uma resposta positiva à tuberculina (GIDEON e FLYNN, 2011).

Na ITBL, uma forma assintomática da doença, os bacilos estão presentes no organismo das pessoas, porém o sistema imune mantém a multiplicação dos bacilos sob controle. O sistema de defesa aumenta de forma progressiva, circundando os microorganismos infectados, células dendríticas e fibroblastos formando o granuloma tuberculoso, que é considerado o mecanismo que limita a disseminação do *M. tuberculosis*. Apesar disso, alguns bacilos ainda podem persistir viáveis a décadas e a doença latente progredir para a reativação (BRASIL, 2002).

Todos os órgãos podem ser acometidos pelo bacilo, porém a infecção ocorre mais frequentemente nos pulmões, gânglios, pleura, rins, cérebro e ossos (BRASIL, 2002). Algumas infecções ou doenças podem debilitar o sistema imunológico aumentando a probabilidade de desenvolver a tuberculose, como por exemplo, diabetes mellitus, infecção pelo HIV, tratamento prolongado com corticosteróides, terapia imunossupressora, doenças renais crônicas, desnutrição calórica protéica (BRASIL, 2011b; DIEDRICH *et.al.*, 2010).

A infecção ocorre quando os indivíduos se infectam com os bacilos e estes são fagocitados por macrófagos alveolares e células dendríticas residentes. Os bacilos se multiplicam no interior destas células, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 12 (IL-12), interferon gama (IFN γ) (FLYNN e CHAN, 2011; LIN e FLYNN, 2010).

Ao mesmo tempo, outros macrófagos, neutrófilos, monócitos e linfócitos T são atraídos ao local da inflamação, e juntamente com a participação do TNF- α , inicia-se a formação do granuloma (FERRAZ, 2006). O granuloma representa uma barreira física e imunológica da tuberculose, evitando a disseminação da doença e controlando a replicação bacteriana (LIN e FLYNN, 2010).

Os macrófagos produzem principalmente as citocinas IL-12 e TNF- α . A IL-12 induz a produção de IFN- γ pelos linfócitos e células *natural killer*, permitindo o macrófago ter a capacidade bactericida (MASON e ALI, 2004). Os anticorpos produzidos pelos linfócitos B irão opsonizar o bacilo e suas proteínas secretadas, facilitando o reconhecimento pelas células do sistema imune (GIDEON e FLYNN, 2011).

Indivíduos com infecção latente pelo bacilo do *M. tuberculosis* possuem o risco de evoluir para doença ativa, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou na presença de situações em que o sistema imune possa estar comprometido. Assim, contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar possuem um maior risco de infecção, principalmente quando há atraso no diagnóstico da tuberculose (CEZAR, 2012).

No estudo de Nogueira, Abrahão e Galesi (2011) foi constatado que os profissionais de presídio (agentes de segurança penitenciária; os profissionais de saúde; os professores; os agentes religiosos; o diretor geral e o diretor de segurança) têm maior probabilidade de se infectar e adoecer por tuberculose do que as pessoas que não tem contato direto. Isto significa que eles têm o risco de se infectar e adoecer por tuberculose estatisticamente semelhante ao dos trabalhadores dos hospitais, responsáveis pela atenção aos doentes com esta moléstia. Outras duas populações também vulneráveis são os moradores de rua e a população indígena.

A vacina *Bacille Calmette-Guerin* (BCG), induz uma proteção parcial (em torno de 70%). O BCG é o imunógeno derivado de proteínas do *M. bovis*, em uso há mais de 80 anos, com eficiência em prevenir as formas graves da TB em crianças, mas não a infecção pelo bacilo. É relativamente ineficiente em sua capacidade de proteger os adultos contra a forma pulmonar (FERRAZ *et al.*, 2006).

O aumento na incidência da tuberculose, a partir de 1990, tem sido relacionado ao aparecimento da epidemia de AIDS, contribuindo, também, com o surgimento de cepas de drogas multirresistentes. A infecção pelo vírus HIV tem uma característica de ser progressiva na destruição dos linfócitos T CD4⁺, que possuem uma função crucial na resposta imune ao *M. tuberculosis* e no diagnóstico imunológico da doença (NORTH e JUNG, 2004). Todos os casos positivos para tuberculose devem ser notificados na Secretaria Municipal de Saúde e são fornecidos testes anti-HIV, devido a possibilidade de co-infecção.

Uma das medidas para diminuir os índices da doença no Brasil, seria ampliar a estratégia de tratamento diretamente observado (TDO) para que os pacientes usem os medicamentos de maneira correta e reduzir o abandono do tratamento, fomentar e promover pesquisas, realizar a busca dos sintomáticos respiratórios, avaliar os contatos dos doentes e ofertar tratamento para todos. Hoje, o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde é de seis meses, sendo que nos dois primeiros meses utiliza-se Rifampicina + Pirazinamida + Isoniazida + Etambutol, e nos últimos quatro meses Rifampicina + Isoniazida. No caso da TB latente é utilizado como profilaxia somente a isoniazida (BRASIL, 2011a).

2 OBJETIVOS

Esta monografia trata de uma revisão bibliográfica atualizada sobre a tuberculose latente, abordando principalmente a resposta imunológica desenvolvida no ser humano, os mecanismos de evasão no hospedeiro, os diagnósticos laboratoriais e como se desenvolve para a tuberculose ativa.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Agente etiológico

A morfologia celular típica do *M. tuberculosis* é a de um bacilo delgado, ligeiramente curvo, que mede 0,2 a 0,6 μ m de largura e 1 a 10 μ m de comprimento, corado em vermelho intenso pela coloração de Ziehl-Neelsen (fortemente ácido-resistente), por isso sendo denominado bacilo álcool ácido resistente. Foi descrito por Robert Koch em 1882, sendo por isso, chamado também de bacilo de Koch. Sua parede celular é composta por alto conteúdo lipídico, sendo responsável por importantes efeitos biológicos como a indução do granuloma. Esse bacilo é aeróbio estrito e é considerado um parasito intracelular facultativo, devido a sua capacidade de sobreviver e se multiplicar no interior dos macrófagos (CAMPOS, 2006).

3.2 Patologia da doença

A transmissão da tuberculose se faz principalmente pela via aérea de paciente com tuberculose ativa para indivíduos que tenham convívio próximo e frequente (contato), através de gotículas infecciosas (CEZAR, 2012). A tuberculose pode ocorrer em qualquer outro órgão, como por exemplo, ossos, meninge, intestino, ou causar uma doença disseminada.

Nos alvéolos, a primeira defesa são os macrófagos que fagocitam o *M. tuberculosis* e migram através do sistema linfático em direção ao linfonodo regional (MOUTINHO, 2011). Células dendríticas que também fagocitam a micobactéria, migram pelo sistema linfático em direção ao linfonodo regional, originando o complexo de Ghon que é o foco inicial da infecção primária (NORTH e JUNG, 2004).

Leucócitos são recrutados através de sinais de quimiocinas produzidas pelos macrófagos alveolares infectados, e migram rapidamente entre os vasos sanguíneos no local da infecção. Dentro do tecido, eles diferenciam-se em macrófagos, com a capacidade de matar as bactérias (GUPTA *et al.*, 2012).

Ao mesmo tempo, inicia-se um foco inflamatório para onde outros macrófagos, neutrófilos e monócitos, juntamente com a participação do TNF- α , são atraídos acumulando células inflamatórias, iniciando a formação de um granuloma, mediado por linfócitos T. Esse granuloma limita a disseminação do bacilo (FERRAZ, 2006). Dependendo da

virulência do bacilo e da carga bacilífera infectante, o macrófago pode ser capaz de superar a essa infecção inicial ou não.

Quando há destruição dos macrófagos, devido à multiplicação intracelular dos bacilos, ocorre progressão da reação inflamatória mononuclear e a formação do foco pulmonar primário. Esses bacilos migram via drenagem linfática e chegam a linfonodos satélites da região atingida, onde se multiplicam dentro de células fagocíticas, e ao romper provocam uma nova reação inflamatória (VAN-LUME, 2008).

O *M. tuberculosis* é contido no granuloma, podendo persistir por décadas nas lesões, em uma forma latente, sem desencadear a doença. Numa situação de imunodepressão, seja devido ao estado de saúde do indivíduo, infecção pelo HIV, ou uso de drogas imunossupressoras, neoplasias etc, há possibilidade de ocorrer uma reativação da tuberculose, ou seja, iniciar um processo de multiplicação dos bacilos contidos no granuloma (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

Com a reativação da doença, os sintomas clássicos, tais como a tosse, a expectoração, febre, sudorese noturna, anorexia e perda de peso podem aparecer. Pode também ocorrer uma caseificação e a cavitação pode estar presente e ser visualizada num raio X, principalmente na parte superior dos lobos. Se a infecção progredir de forma aguda, o prognóstico é pior. Por outro lado, se avançar para a cronicidade, o processo pode estabilizar com o desenvolvimento da fibrose (ALGOOD, CHAN e FLYNN, 2003).

A caseificação é uma forma peculiar de necrose onde a estrutura necrosada se assemelha a massa grumosa de queijo, esbranquiçada, sem brilho, consistência pastosa, frágil e seca. Acredita-se que a cápsula do bacilo Koch contenha lipopolissacarídeos que interagem com as células mortas, inibindo as enzimas proteolíticas e dando o aspecto caseoso (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

Na tuberculose latente o bacilo entra em um estado estacionário, tornando-se eventualmente não-replicante, mantendo a capacidade de retomar o crescimento em condições favoráveis dentro do granuloma. No entanto, há poucos dados sobre o estado fisiológico e metabólico do bacilo. A localização física das micobactérias durante a infecção latente também continua a ser mal compreendido, o que dificulta o desenvolvimento de um novo tratamento, prevenção e opções de diagnóstico (GIDEON e FLYNN, 2011).

Há evidências que sugerem que a maioria dos hospedeiros imunocompetentes induzam uma forte resposta imune que limita as bactérias aos pulmões e nos locais de drenagem dos linfonodos (complexo Ghon) (GUPTA *et.al.*, 2012).

3.3 Diagnósticos laboratoriais

Os métodos de diagnósticos atualmente utilizados são: clínico/epidemiológico, baciloscopia, cultura microbiológica, radiografia de tórax, e teste intradérmico com o derivado protéico purificado (*purified protein derivative*, PPD) ou também chamado de teste tuberculínico (TT).

Na tuberculose pulmonar, o escarro começa a ser produzido quando aumenta a inflamação e a necrose do tecido pulmonar. Por isso, a baciloscopia, comumente denominada de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), é o método prioritário de diagnóstico e controle. O principal método para a pesquisa de bacilos no escarro é a técnica de coloração específica Ziehl-Neelsen (ZN) (CONDE *et al.*, 2009).

A cultura microbiológica é indicada em casos suspeitos de tuberculose pulmonar negativos à baciloscopia, diagnóstico de forma extrapulmonar da doença e em casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas, seguida do teste de sensibilidade (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

A radiografia do tórax é indicada como método auxiliar no diagnóstico em pacientes sintomáticos e negativos à baciloscopia, em familiares de pacientes bacilíferos, e em suspeitos de tuberculose extrapulmonar. Esse exame tem um papel importante na diferenciação de formas de tuberculose atípica e no diagnóstico diferencial com outras pneumopatias no paciente portador de HIV/aids (BRASIL, 2011a).

3.4 Diagnósticos imunológicos

O teste tuberculínico (TT), que utiliza a preparação padrão de PPD é utilizado desde 1931 para determinar quem está infectado pelo *M. tuberculosis*. A reação à tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade tardia, mediada por células T produzindo reações na derme quando houver infecção pelo bacilo de Koch (MARQUES *et al.*, 2009).

O diagnóstico da infecção latente deve passar pela exclusão da TB ativa (inquérito de sintomas e radiografia pulmonar) e avaliação da resposta imunológica ao *M. tuberculosis* através de testes atualmente ao dispor, como o teste tuberculínico (DUARTE, VILLAR e CARVALHO, 2010). No entanto, a prática da realização de uma triagem para tuberculose ativa utilizando somente o TT, não é suficiente, devido à baixa especificidade do teste (CEZAR, 2012).

Assim como a sensibilidade, a falta de um método independente que confirme a infecção faz com que não possa ser determinado com certeza o valor de especificidade do teste. A grande causa de falsos positivos em indivíduos não infectados é devido a vacinação pelo BCG ou por contato ambiental com outras micobactérias (DUARTE, 2009). Dessa forma, sempre irão existir dúvidas em relação aos testes falsos positivos, que obrigará a tratar indivíduos sem infecção, e aos falsos negativos, com consequente não tratamento de indivíduos realmente infectados.

A interpretação do teste tuberculínico requer conhecimentos sobre o antígeno utilizado, imunologia da reação ao antígeno e técnicas de administração e de leitura. A reatividade ao antígeno PPD é determinada pela enduração após inoculação intradérmica com 0.1 mL de uma concentração de 2 unidades de tuberculina – 2 UT (Tuberculina PPD RT-23) no antebraço. Dentro de 48-72 h é realizado a leitura do teste com uma régua milimétrica. O resultado do TT é registrado em mm. A enduração de 0 a 4 mm é considerada não reator (indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida); de 5 a 9 mm, reator fraco (indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias); e de 10 mm ou mais como reator forte (indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, que pode estar doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos). O TT é considerado positivo se a enduração cutânea for ≥ 5 mm (CEZAR, 2012; DUARTE, 2009).

3.4.1 Testes imunológicos para auxílio no diagnóstico da ITBL

A grande dificuldade em se diferenciar a TB doença da infecção latente motivou vários estudos na última década visando à obtenção de um teste que fosse superior ao teste tuberculínico, como por exemplo, testes que medem a produção de interferon gamma (IFN γ) (SANT'ANNA, 2010).

Os testes que envolvem a produção de IFN- γ , utilizando antígenos específicos de *M. tuberculosis*, tais como ESAT-6 (*Early Secretory Antigen Target 6-kDa*) e CFP-10 (*Culture Filtrate Protein 10-kDa*), e que não se encontram no *M. bovis* (BCG) e na maioria das micobactérias não tuberculosas, foram desenvolvidos na tentativa de substituir o teste tuberculínico. Uma das características principais desses antígenos é que são potentes indutores de IFN- γ , já que estimulam uma resposta do tipo Th1 (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

Esses testes mostram resultados promissores para o diagnóstico de infecção de TB, com a vantagem de exigir apenas uma visita do paciente, maior sensibilidade e são menos afetados pelo estado imunológico da pessoa testada (GIDEON e FLYNN, 2011).

Esses ensaios imunológicos medem a reatividade imune de uma pessoa frente as antígenos do bacilo da tuberculose, avaliando no sobrenadante da cultura a produção de IFN- γ nas células mononucleares do sangue periférico do paciente, incubadas a 37°C por 24h, em presença de antígenos do *M. tuberculosis*. Se o paciente já teve contato com os antígenos, previamente, as células T de memória vão reconhecê-los e passar a secretarem IFN- γ , posteriormente detectados por meio de um ensaio imunoenzimático Enzyme-Linked Immuniabsorbent Assay (ELISA). Uma alta produção de IFN- γ indica sensibilização prévia, porém não consegue distinguir infecção latente de doença ativa (LALVANI, 2007).

Atualmente existem três testes utilizando essa metodologia, o QuantiFERON-TB® aprovado pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA, Administração de Alimentos e Medicamentos), em 2001, que utilizou o PPD; e posteriormente foi substituído pelo QuantiFERON-TB-Gold®, que emprega as proteínas ESAT-6 e CFP-10 (codificadas na região RDI do genoma da micobactéria) no lugar de PPD, aprovado em dezembro de 2004 (MAZUREK, 2003; TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007). E, recentemente, o ELISPOT (Enzyme Linked Immunospot), aprovado em julho 2008, no qual o número de células produtoras de IFN- γ pode ser quantificado (LALVANI, 2007).

Acredita-se que os ensaios com base na detecção de IFN- γ têm um melhor desempenho que o TT pelos seguintes motivos: alta especificidade, melhor correlação com medidas indiretas de exposição ao *M. tuberculosis*, menor reação cruzada com a vacinação por BCG e infecções por outras micobactérias (DOHERTY *et al.*, 2002). Apesar da aparente maior especificidade do QuantiFERON-TB-Gold®, mais estudos são necessários antes que possam ser considerados superiores ao TT no diagnóstico da ITBL.

Van-Lume (2008) sugere que o ESAT-6 pode ser útil no imunodiagnóstico da TB na fase latente e ativa da doença, devido à elevada sensibilidade e alta especificidade, quando associado aos dados clínicos e epidemiológicos, permitindo o tratamento precoce e evitando a evolução da doença para as formas mais graves.

Na técnica ELISPOT, células mononucleares do sangue periférico que incluem as células T, são separadas, lavadas, contadas e incubadas com os antígenos em uma placa previamente preparada com anticorpos anti-IFN- γ . Se o paciente tem infecção pelo

M. tuberculosis, as células T reconhecem os antígenos e secretam IFN- γ que é capturado pelos anticorpos da placa. Posteriormente, este conjunto é detectado por um anticorpo conjugado e a enzima cataliza uma reação colorimétrica resultando em pontos visíveis. O método é qualitativo e quantitativo, pois cada ponto visível representa uma célula que respondeu ao antígeno (LALVANI, 2007).

3.5 Resposta imune contra o bacilo *M. tuberculosis*

3.5.1 Reconhecimento do microorganismo

Após um contato inicial do bacilo, os macrófagos alveolares e células dendríticas fagocitam o *M. tuberculosis*, que compõem uma das primeiras barreiras de defesa frente à micobactéria. Os antígenos da micobactéria, como a lipoproteína 19KDa e derivados lipídicos, são reconhecidos pelos receptores de membrana dos macrófagos, como por exemplo os receptores do tipo Toll (*Toll like receptors*, TLRs) (SCHLUGER, 2005).

Após ser fagocitado, o bacilo permanece no interior do fagossomo, que a partir da fusão do fagossomo e do lisossomo, antígenos começam a ser processados e apresentados aos linfócitos T auxiliares (CD4⁺), em inglês *T helpers* (Th), através do complexo de histocompatibilidade, em inglês *major histocompatibility complex* (MHC), de classe II, presente apenas em macrófagos, células dendríticas e linfócitos B (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

Células T citotóxicas (CD8⁺) também participam da resposta imune à tuberculose, reconhecendo fragmentos peptídicos ligados ao MHC classe I. Os linfócitos não convencionais (CD4⁻ e CD8⁻) que possuem receptores contendo as cadeias polipeptídicas gama/delta, reconhecem componentes fosfóricos do *M. tuberculosis*, independente do MHC classe I ou II. Percebe-se que o sistema imune é capaz de reconhecer e responder efetivamente contra um amplo espectro de determinantes antigênicos de características bioquímicas diferentes, porém os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são os de maior importância nesse reconhecimento (FERRAZ *et al.*, 2006; WINAU *et al.*, 2006).

As células CD4 assim como CD8 são capazes, em certas condições, de lisar macrófagos com micobactérias no seu interior após a fagocitose. As células CD8 também são detectadas no líquido de lavagem broncoalveolar e no sangue periférico de pacientes tuberculosos, sendo seu número associado à extensão das lesões (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

O reconhecimento e a fagocitose de bactérias por células da imunidade inata, como os neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, acontecem através de receptores para porção Fc de anticorpos (FcRs), receptores para produtos de ativação do sistema complemento, como o C3b e C4b (CR1), e TLRs (MASON e ALI, 2004).

Os receptores do tipo Toll ao serem ativados, permitem uma interação importante entre a resposta imune inata e a adquirida. A expressão de moléculas co-estimuladoras CD80 e CD86, na superfície de macrófagos e células dendríticas, é induzida após o reconhecimento pelos TLRs de moléculas específicas dos patógenos, como os derivados lipídicos do *M. tuberculosis* (FERRAZ, 2006; MASON e ALI, 2004).

Já a imunidade humoral é representada pelos linfócitos B, que se transformam em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-Mtb. Porém, não parece ter valor contra o *M. tuberculosis*, já que estes anticorpos não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo (CAMPOS, 2006). O papel potencial das células B na tuberculose e como elas regulam o controle imunológico de TB estão começando a ser apreciadas.

3.5.2 Citocinas

Os linfócitos ativados liberam citocinas e recrutam outros linfócitos, macrófagos e fibroblastos. As citocinas, moléculas produzidas e secretadas por diferentes células imunocompetentes após algum estímulo, são um componente central da defesa contra as micobactérias (KRUTZIK e MODLIN, 2004). Os linfócitos T ativados irão produzir IL-2 que induz uma resposta imune celular predominantemente pró-inflamatória (TEIXEIRA, ABRAMO e MUNK, 2007).

As citocinas desempenham um papel crítico durante a infecção primária e latente. As células T helper 2 (Th2) induzem a produção de anticorpos pelos linfócitos B através da produção de citocinas como IL-4 e IL-5 (MAGLIONE; XU e CHAN, 2007). Os anticorpos irão opsonizar o bacilo e suas proteínas secretadas, facilitando o reconhecimento pelas células do sistema imune. O papel dos anticorpos na resposta imune humana à tuberculose é pobremente entendido e na maioria das vezes é utilizado apenas para o diagnóstico da doença (GIDEON e FLYNN, 2011).

Inicialmente, após serem infectados, os macrófagos produzem principalmente IL-12, TNF- α , assim como quimiocinas que recrutam linfócitos, monócitos e neutrófilos ao sítio de

infecção. Camundongos deficientes em IL-12 tiveram uma baixa sobrevivência e um aumento na carga de bactérias em comparação com os grupos controles (FERRAZ *et al.*, 2006).

A IL4 e IL5 ativam macrófagos e participam da ação contra micobactérias em geral; IL6 participa na superação da fase aguda da infecção tuberculosa, geralmente em associação com o TNF- α ; IL8 atrai células T para o local da infecção e mobiliza leucócitos (ROSEMBERG, 2001).

A IL-12 induz a produção de IFN- γ pelos linfócitos e nas células *natural killer* (NK); aumenta citotoxicidade das células T CD8 e NK; induz a ativação, diferenciação e expansão de células Th1 antígeno-específicas (KRUTZIK e MODLIN, 2004).

As células NK são linfócitos granulares grandes encontradas na circulação sanguínea. Estas células reconhecem e destroem células hospedeiras infectadas, ativam as funções efetoras de macrófagos, produzindo IFN- γ (GUPTA *et al.*, 2012). Elas podem destruir os patógenos diretamente, ou os monócitos infectados, e ativar células fagocíticas no sítio da infecção (ROSEMBERG, 2001).

Outras citocinas produzidas por macrófagos e células dendríticas como IL-23, IL-18 e IL-27 também são importantes indutoras da produção de IFN- γ . A IL-10 é uma citocina produzida por células T, macrófagos e células dendríticas que atua na resposta imunológica prevenindo e limitando a um excesso de resposta inflamatória a um agente patogênico (KRUTZIK e MODLIN, 2004; MEDZHITOV e JANEWAY, 2000; ROSEMBERG, 2001).

O IFN- γ é o principal e mais potente mediador do processo que permite o macrófago ter a capacidade bactericida e seus principais produtores são CD4⁺ e CD8⁺. Ele é capaz de incrementar a expressão de diversos genes no macrófago; induzir um aumento na expressão do MHC e de receptores para imunoglobulinas; recrutar linfócitos T que participam da destruição bacteriana; e participar da produção de óxido nítrico. O IFN- γ em sinergia com o TNF- α ativa macrófagos infectados, iniciando um importante mecanismo efetor da imunidade mediada por células (MASON e ALI, 2004; KRUTZIK e MODLIN, 2004).

As pessoas que têm mutação recessiva de genes para receptores ligantes de IFN- γ e os portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) adoece gravemente quando infectados pelo bacilo da tuberculose, porque são incapazes de sintetizar IFN- γ e outras citocinas, o que impede a formação do granuloma para conter o parasito, com a formação de lesão difusa e necrótica e não evitando o crescimento do *M. tuberculosis* (NORTH e JUNG, 2004).

O TNF- α com a presença de IFN- γ , há estimulação da produção de óxido nítrico sintetase (NOS-2), responsável por altos níveis de óxido nítrico e outros radicais intermediários do nitrogênio (RNI). Esses são bactericidas e participam da resistência à infecção pelo bacilo (COOPER *et al.*, 2002).

Botha e Ryffel (2003) fizeram um estudo em camundongos deficientes em TNF- α , que comprovaram ser altamente suscetíveis à infecção pelo *M. tuberculosis*, pois os camundongos não foram capazes de compensar e montar uma resposta imune protetora, mostrando mais uma vez a importância dessa citocina no controle da doença principalmente na formação e manutenção do granuloma.

Uma das funções do TNF- α é o recrutamento de macrófagos e linfócitos até o local de infecção, contribuindo para a formação do granuloma (LIN e FLYNN, 2010). Kaufmann (2002) promoveu a neutralização do TNF- α em ratos infectados com o bacilo da tuberculose, havendo a reativação e progressão da doença. Esse fato sugere *in vivo* que essa citocina esteja diretamente envolvida na contenção bacteriana, na manutenção das lesões granulomatosas e, portanto, na infecção latente.

O reconhecimento da importância do TNF- α na manutenção da infecção latente, fez existir um protocolo clínico de triagem. O uso dos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNFs) no tratamento da artrite reumatóide (AR) fez elevar o risco de reativação da infecção tuberculosa latente. Desse modo, a identificação de casos de ITBL passou a ser obrigatória antes do início da terapêutica com anti-TNF (LIN e FLYNN, 2010).

Em populações residentes em área com incidência elevada de tuberculose, observou-se um aumento do número de casos de TB nos doentes sob estas terapêuticas. De fato, o risco relativo de desenvolver TB em doentes com AR medicados com terapêutica anti-TNF é 19 vezes superior por comparação com os doentes com AR que não fazem esta terapêutica (GOMEZ-REINO *et al.*, 2003).

Nestes pacientes com AR, optou-se por não realizar o teste tuberculínico em virtude de vários pontos negativos como: baixa especificidade, sua reação cruzada com antígenos vacinais e antígenos de outras micobactérias saprófitas e, principalmente, por conta da incapacidade do paciente com AR produzir uma resposta adequada ocasionada por uma anormalidade na responsividade das células T, característica da doença. Dessa forma, são realizados testes com base na detecção da produção de IFN- γ *in vitro* por células mononucleares periféricas estimuladas por antígenos específicos (ESAT-6 e CFP-10), como descrito anteriormente. Este ensaio é preferível devido a maior especificidade, melhor correlação com medidas indiretas de exposição ao *M. tuberculosis* e menor reação cruzada

com a vacinação por BCG e infecções por outras micobactérias (MARQUES *et al.*, 2007; SICHLETIDIS *et al.*, 2006).

3.5.3 Quimiocinas

Existem também, as quimiocinas que são moléculas que induzem a quimiotaxia ou sinalização, através de sua capacidade de recrutar diferentes populações de leucócitos, intensificando a resposta imune. O IFN- γ é capaz de regular a produção de várias quimiocinas, como por exemplo, a monocina MIG (*monokine induced by IFN- γ*), uma importante mediadora da resposta imune protetora (BRICE *et al.*, 2001). A IL-23 é essencial para a secreção da IL-17, potente indutor de expressão de quimiocinas (KHADER *et al.*, 2007).

Sugere-se que a IL-17 é essencial para a formação inicial do granuloma, promovendo neutrófilos para o recrutamento na infecção de tuberculose (TORRADO e COOPER, 2010).

3.6 Resposta imune no granuloma

O bacilo da tuberculose possui três componentes em sua parede, que exercem função na reação inflamatória que desencadeiam no hospedeiro: 1) lipídios, responsáveis pela ativação de monócitos e macrófagos; 2) proteínas (tuberculoproteínas), que conferem a capacidade de sensibilização do bacilo e condicionam a formação de células gigantes e epitelióides; 3) carboidratos, responsáveis pela resposta neutrofilica (CAMPOS, 2006).

Durante a entrada do bacilo pelas vias aéreas, ocorre um recrutamento rápido de macrófagos que fagocitam os germes. Os linfócitos T atraem as células epitelióides que se fundem com células monocitárias, formando os gigantócitos multinucleados, chamados de células de Langerhans. Forma-se o granuloma e o TNF- α participa da evolução para a necrose caseosa no centro (MARINO *et al.*, 2007).

O granuloma é a marca patológica de TB, uma coleção estrutural organizada de células do sistema imunológico que se forma em resposta à inflamação pulmonar devido à interação das células do sistema imunológico com os estímulos do bacilo, resultando no recrutamento de vários tipos de células. O componente celular principal do granuloma é o macrófago. A tomografia computadorizada (TC) pode identificar lesões (granulomas) nos pulmões de pessoas infectadas de forma latente (SAUNDERS e COOPER, 2000).

Os tipos de granuloma incluem granulomas caseosos, compreendendo tanto linfócitos T e B, macrófagos e neutrófilos. Este granuloma pode ser calcificado, com poucas células inflamatórias. Granulomas não necróticas são primariamente compostos de macrófagos, com menor número de linfócitos e são encontrados na doença ativa (GIDEON e FLYNN, 2011).

Em indivíduos que apresentam uma alta imunidade e pouca hipersensibilidade, a necrose não progride, porque é invadida por fibroblastos, e forma-se um nódulo residual que pode, em certas condições, evoluir para calcificação. Quando ocorre necrose extensa nos locais comprometidos, o material necrótico se liquefaz e é drenado, formando cavitações macroscópicas conhecidas como cavernas tuberculosas. Quando o indivíduo apresenta baixa imunidade, a multiplicação dos bacilos ocorre levando a caseificação e o indivíduo evolui para a doença ativa (ROSEMBERG, 2001).

Pouco se sabe sobre a transição entre o controle da infecção aguda e o estabelecimento da infecção latente. Isso é devido a falta de adequados modelos de animais. As células encontradas dentro do granuloma incluem células T CD4 e CD8, células B, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e células gigantes multinucleadas (TUFARIELLO, CHAN e FLYNN, 2003).

Uma pesquisa feita em macacos mostrou que as células T CD4⁺ são necessárias para o controle da infecção aguda e crônica. Essas células são grandes produtoras de IFN- γ . Em pacientes com *Human immunodeficiency virus* (HIV), o risco de tuberculose aumenta devido a diminuição da contagem de células T CD4⁺ (DIEDRICH *et al.*, 2010).

As células T CD8⁺ também podem produzir IFN- γ (embora menos que as CD4⁺), desempenhando um importante papel na resposta imune à tuberculose (SERBINA e FLYNN, 1999).

A principal citocina envolvida na formação do granuloma é TNF- α , liberado pelos macrófagos logo após a exposição a antígenos do *M. tuberculosis*. O TNF- α recruta neutrófilos e monócitos circulantes, potencializando as atividades antimicrobicas, ativando macrófagos e células dendríticas (FLYNN e CHAN, 2011).

O TNF- α é também um mediador de apoptose. Em camundongos, as cepas mais virulentas limitavam mais a expressão de TNF, enquanto cepas atenuadas havia mais produção do mesmo e maior apoptose, fornecendo uma maior proteção ao indivíduo (LATORRE *et al.*, 2009).

Apesar de ser responsável por controlar as infecções, é possível que os granulomas também ofereçam paradoxalmente um nicho para a sobrevivência a longo prazo das

bactérias. Isto pode acontecer porque os linfócitos T ativados são tipicamente organizados em torno da periferia dos granulomas, enquanto que as células infectadas estão localizadas no centro (GUPTA *et.al.*, 2012).

Um grupo de proteínas chamado fatores promotores de ressuscitação (codificados por genes Rpf) parecem ser importantes na re-ativação da doença. Tem sido demonstrado que a deleção desses genes tornam as bactérias capazes de reativar mesmo depois da imunossupressão do hospedeiro. *M. tuberculosis* tem cinco fatores Rpf (Rpf A a E) e podem ter múltiplas mutações através dos genes subjacentes. Embora não parece ser necessária para a viabilidade geral, acredita-se que os genes desempenham um papel crucial na indução de micobactérias para o estado latente (RUSSELL-GOLDMAN *et al.*, 2008).

3.7 Mecanismos de evasão da micobactéria

A micobactéria utiliza diversas estratégias para escapar da resposta imunológica no indivíduo infectado. A identificação desses mecanismos, assim como a correlação dos genes envolvidos, é essencial para o entendimento da patogênese da tuberculose e o desenvolvimento de vacinas.

A primeira delas está relacionada com a diminuição da expressão de moléculas de MHC I e II, necessárias para a apresentação de antígenos micobacterianos, reduzindo assim a apresentação antigênica e favorecendo a sua persistência no indivíduo (CREVEL, OTTENHOFF e MEER, 2002; HMAMA *et al.*, 1998; KAENE *et al.*, 1997).

Outro mecanismo é através da inibição da fusão do fagossomo com o lisossomo e a supressão da ligação entre a bomba de ATPase ao fagossomo, evitando a acidificação que é considerada destrutiva a micobactéria (CREVEL, OTTENHOFF e MEER, 2002).

A terceira estratégia está relacionada a complexa parede celular que o bacilo possui. Acredita-se que o conteúdo lipídico da parede celular impede a degradação do bacilo pelas enzimas das células de defesa do hospedeiro (DAFFÉ e ETTIENE, 1999).

A produção de ESAT-6 pelo bacilo é capaz de inibir a produção de IL-12 e IFN- γ . Dessa forma, inibe tanto a apoptose de macrófagos infectados quanto a fusão do fagócito ao lisossomo, favorecendo a sobrevivência do bacilo no interior do fagócito. A lipoproteína 19KDa e derivados lipídicos do *M. tuberculosis* interagem com o receptor de superfície TLR2 aumentando a secreção da citocina IL-10 e o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β). Essas por sua vez, inibem a ativação macrofágica, reduzindo as defesas contra o bacilo (MOUTINHO, 2011).

Além disso, na superfície do bacilo existe uma glicoproteína chamada lipoarabinomanana (LAM) que pode diminuir a produção de citocinas inflamatórias e inibir a ação de compostos intermediários das formas reativas de oxigênio (CREVEL, OTTENHOFF e MEER, 2002).

3.8 Tratamento na ITBL

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento (BRASIL, 2011a).

Quimioprofilaxia secundária é a administração de isoniazida a uma pessoa infectada pelo bacilo de Koch com a finalidade de evitar que ela adoça. O tratamento reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento (BRASIL, 2011b).

Além do resultado do TT, a indicação do uso da isoniazida depende de três fatores: idade, probabilidade de ILTB e risco de adoecimento. Os grupos com indicação de tratamento são (BRASIL, 2011a):

1. Crianças contactantes de casos bacilíferos:

- TT igual ou superior a 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de 2 anos ou qualquer condição imunossupressora.
- TT igual ou superior a 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.
- Crianças que adquiriram ILTB até os 5 anos – grupo prioritário para o tratamento de ILTB.

2. Em adultos e adolescentes:

- Adultos e adolescentes maiores de 10 anos com ILTB, a relação risco-benefício do tratamento com isoniazida deve ser avaliada. A idade é um dos fatores de risco para hepatotoxicidade pelo medicamento.

O medicamento de escolha para o tratamento para a tuberculose latente no Brasil é a isoniazida na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante no mínimo 6 meses. Isso garante um menor risco de reativação da doença. A isoniazida é uma hidrazida derivada do ácido isonicotínico, com alto poder bactericida contra os bacilos em replicação. É rapidamente absorvida e prontamente se difunde pelos fluidos e tecidos. Em grávidas HIV negativas, é recomendado iniciar o tratamento da tuberculose latente

somente após o parto e, em grávidas soropositivas para HIV, o tratamento deve ser iniciado após o terceiro mês de gestação (CONDE *et al.*, 2009).

Esse medicamento atua provavelmente por inibição da síntese do ácido micólico e ruptura da parede celular das micobactérias. O bacilo que se encontra em replicação, facilmente tem sua divisão celular interrompida durante os seis meses de terapia preventiva (GIDEON e FLYNN, 2011).

4 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Muitos estudos avaliaram as características imunológicas da doença ativa e infecção latente em humanos, embora os resultados possam ter uma difícil atribuição na causa e efeito. Em geral, caso de tuberculose ativa tem sido associado com uma maior produção de IFN- γ em comparação com a forma latente da doença, apesar de se observar um alto grau de variabilidade entre os grupos (JANSSENS *et al.*, 2007).

Durante muitos anos acreditava-se que o *M. tuberculosis* era relativamente estável na sua composição genética. No entanto, evidências recentes demonstram que o seu genoma tem muito mais variabilidade do que se imaginava e que existem cepas diferentes que podem contribuir para diferenças virulência e infecção (GAGNEUX e SMALL, 2007).

O grande problema atualmente da TB latente é que nenhum dos ensaios de diagnóstico é suficientemente sensível ou específico. Isso dificulta o desenvolvimento de novos medicamentos e vacina, devido a falta de regiões genômicas específicas estudadas e a diferenciação desses agravos. Com isso, as pessoas tem um alto risco de desenvolver a doença ativa. São inúmeras questões que precisam ser abordadas como: localização da bactéria na TB latente; qual é o momento da reativação e porque ela ocorreu, disseminação da doença; e o microambiente encontrado pelo *M. tuberculosis* dentro o granuloma (GIDEON e FLYNN, 2011).

A necessidade da descoberta de biomarcadores surge a partir da falta de adequados ensaios para detectar a presença de micobactérias viáveis nas diferentes fases da tuberculose (latente ou doença ativa). Biomarcadores poderiam contribuir para auxiliar no diagnóstico precoce da tuberculose, a monitorização da resposta ao tratamento, fornecer correlações de risco ou de proteção após a vacinação (CONDE *et al.*, 2009).

Em suma, os resultados obtidos até hoje são limitados e nos impede de interpretar com precisão quais respostas imunológicas são protetoras e quais contribuem para o estado de latência nos seres humanos. Fatores antiinflamatórios são necessários para limitar a patologia e inflamação durante a infecção inicial, a doença ativa e mesmo durante o período de latência. Talvez respostas no futuro próximo sobre as diversas manifestações e consequências da tuberculose latente possam levar a uma terapia melhor e eficaz, ou até mesmo, melhores estratégias de prevenção para reduzir a reativação da doença.

5 CONCLUSÃO

A formação do granuloma é essencial para conter a infecção tuberculosa, já que o mesmo funciona como uma barreira, envolta de tecido conjuntivo, delimitando o sítio de infecção. A ITBL pode tornar-se tuberculose ativa em casos de algumas infecções ou doenças que debilitam o sistema imunológico, como por exemplo, infecção pelo HIV e tratamento prolongado com corticosteróides.

O tratamento da ITBL é essencial para evitar casos de doença no futuro e, conseqüente, transmissão deste. O seu diagnóstico e tratamento devem, contudo, ser bem ponderados. Para interpretar corretamente um teste tuberculínico, o clínico deve conhecer a epidemiologia da tuberculose na comunidade e definir corretamente as indicações para a sua realização.

A micobactéria possui diversas estratégias para escapar da resposta imunológica, como exemplo, diminuição da expressão de moléculas de MHC I e II, inibição da fusão do fagossomo com o lisossomo e ter uma complexa parede celular juntamente com a existência de uma glicoproteína chamada LAM.

A adequada interação entre linfócitos TCD4 e TCD8 e as células apresentadoras de antígenos (macrófagos, neutrófilos e células dendríticas), juntamente com a fagocitose das primeiras células de defesas representadas pelos macrófagos, constituem a principal resposta imunológica contra as micobactérias. A partir dessas interações, macrófagos liberam IL-12, TNF- α , IL-23, IL-18, IL-27 e quimionas, que recrutam monócitos e linfócitos ao sítio de infecção. A partir de então, mais citocinas são produzidas pelos linfócitos, como IFN- γ , que permite o macrófago ter a capacidade bactericida.

Os anticorpos produzidos pelo linfócito B, irão opsonizar o bacilo e as proteínas secretadas, facilitando o reconhecimento pelas células do sistema imune. Já as células NK, reconhecem e destroem células hospedeiras infectadas e ativam as funções efetoras de macrófagos.

O melhor conhecimento dos mecanismos que controlam a resposta imune contra o bacilo da tuberculose torna mais eficiente a forma de tratamento e melhor prevenção da doença, seja por uso de novos imunomoduladores, seja na obtenção de vacina ou por diagnósticos mais eficazes.

Percebe-se que a imunologia da tuberculose é bastante complexa e nem tudo ainda é conhecido ou foi entendido. Associando a dificuldade de diferenciar o diagnóstico de TB

latente e TB ativa e a grande variabilidade de mutação do bacilo, torna-se mais difícil conter a doença. Dessa forma, devemos empenhar esforços na melhoria das atividades de prevenção da tuberculose e sua vigilância.

REFERÊNCIAS

- ALGOOD, H. M.; CHAN, J.; FLYNN, J. L. Chemokines and tuberculosis. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 6, n. 14, p. 467-477, 2003.
- BOTHA, T.; RYFFEL, B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-Deficient mice. **J. Immunol**, v. 171, n. 1, p. 3110-3118, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle de tuberculose: cadernos de atenção básica. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 62 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. 168 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle de tuberculose no Brasil. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 284 p.
- BRICE, G. T. *et al.* Expression of the chemokine MIG is a sensitive and predictive marker for antigen-specific, genetically restricted IFN-gamma production and IFN-gamma-secreting cells. **J. Immunol. Methods.**, v. 257, n. (1-2), p. 55-69, 2001.
- CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão**, v. 15, n. 1, p. 29-35, 2006.
- CEZAR, M. C. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente. **Pulmão**, v. 21, n.1, p. 41-45, 2012.
- COOPER, A. M. *et al.* IFN-gamma and NO in mycobacterial disease: new jobs for old hands. **Trends Microbiol**, v. 10, n. 5, p. 221-226, 2002.
- CONDE, M. B. *et al.* III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

- CREVEL, R. V.; OTTENHOFF, T. H. M.; MEER, J. W. M. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.15, n. 2, p. 294-309, 2002.
- DAFFÉ, M.; ETTIENNE, G. The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. **Tubercle and Lung Diseases**, v. 79, n. 3, p. 153-169, 1999.
- DIEDRICH, C. R. *et al.* Reactivation of latent tuberculosis in cynomolgus macaques infected with SIV is associated with early peripheral T Cell depletion and not virus load. **Plos One**, v. 5, n. 3, p. 1-12, 2010.
- DOHERTY, T. M. *et al.* Immune Responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-Specific Antigen ESAT-6 Signal Subclinical Infection among Contacts of Tuberculosis Patients. **J. Clin. Microbiol.**, v. 40, n. 2, p. 704-706, 2002.
- DUARTE, R. Teste tuberculínico. Como otimizar? **Rev. Port. Pneumol.** , v. 15, n. 2, p. 295- 304, 2009.
- DUARTE, R.; VILLAR, M.; CARVALHO, A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações atuais. **Rev. Port. Pneumol.** , v. 16, n. 5, p. 809- 814, 2010.
- FERRAZ, J. C. *et al.* Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 39, n. 1, p. 1387-1397, 2006.
- FLYNN, J. L.; CHAN, J. Tuberculosis: Latency and Reactivation. **Inf. Immun.**, v. 69, n. 7, p. 4195- 4201, 2011.
- GAGNEUX, S.; SMALL, P. M. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. **Lancet Infect. Dis.**, v. 7, n. 5, p. 328–337, 2007.
- GIDEON, H. P.; FLYNN, J. L. Latent tuberculosis: what the host “sees”? **Immun. Res.**, v. 50, n. 2-3, p. 202-212, 2011.

GOMEZ-REINO, J. J. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 1, p. 2122-2127, 2003.

GUPTA, A. *et al.* Mycobacterium tuberculosis: Immune evasion, latency and reactivation. **Immunobiology**, v. 217, n. 1, p. 363-374, 2012.

HMAMA, Z. *et al.* Attenuation of HLA-DR expression by mononuclear phagocytes infected with Mycobacterium tuberculosis is related to intracellular sequestration of immature Class II heterodimers. **J. Immunol.**, v. 161, n. 1, p. 4882-4893, 1998.

JANSSENS, J. P. *et al.* Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. **Eur. Respir. J.**, v. 30, n. 4, p. 722-728, 2007.

KAENE, J. *et al.* Infection by Mycobacterium tuberculosis promotes human alveolar macrophages apoptosis. **Infection Immunol.**, v. 65, n. 1, p. 298-304, 1997.

KAUFMANN, S. H. E. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 61, n. 2, p. 54-58, 2002.

KHADER, S.A. *et al.* IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge. **Nat. Immunol.**, v. 8, n. 4, p. 369-377, 2007.

KRUTZIK, S. R.; MODLIN, R. L. The role of Toll-like receptors in combating mycobacteria. **Semin. Immunol.**, v. 16, n. 1, p. 35-41, 2004.

LALVANI, A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. **Chest**, v. 131, n. 6, p. 1898-1906, 2007.

LATORRE, I. *et al.* Quantitative evaluation of T-cell response after specific antigen stimulation in active and latent tuberculosis infection in adults and children. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 65, n. 3, p. 236-246, 2009.

LIN, P. L., FLYNN, J. L. . Understanding Latent Tuberculosis: A Moving Target. **J. Immunol.**, v. 185, n. 1, p. 15-22, 2010.

MAGLIONE, P. J.; XU, J.; CHAN, J. B cells moderate inflammatory progression and enhance bacterial containment upon pulmonary challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. **J. Immunol.**, v. 178, n.1, p. 7222-7234, 2007.

MARINO, S. *et al.* Differences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatments are based on bioavailability in granulomatous tissue. **Plos. Comput. Biol.**, v. 3, n. 10, p. 1909- 1924, 2007.

MARQUES, C. D. L. *et al.* Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 49, n. 2, p. 121-131, 2009.

MARQUES, C. D. L. *et al.* Abordagem diagnóstica da tuberculose latente na artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 47, n.6, p. 424-430, 2007.

MASON, C. M.; ALI, J. M. D. Immunity Against Mycobacteria. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, v. 25, n. 1, p. 53-61, 2004.

MAZUREK, Gerald. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. 2003. Disponível em : <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5202a2.htm>>. Acesso em: 26 jul. 2013.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. J. Innate Immunity. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 5, p. 338-344, 2000.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 21, n. 1, p. 42-48, 2011.

- NOGUEIRA, P. A.; ABRAHÃO, R. M. C.; GALES, V. M. N. Infecção tuberculosa latente em profissionais contatos e não contatos de detentos de duas penitenciárias do Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 14, n. 3, p. 486-494, 2011.
- NORTH, R. J.; JUNG, Y. J. Immunity to Tuberculosis. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 22, n.1, p. 599-623, 2004.
- ROSEMBERG, J. Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e atualização. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 9, n.1, p. 35-59, 2001.
- SANT'ANNA, C. C. Atualização sobre a tuberculose em adolescentes. **Adolescência & Saúde**, v. 7, n. 3, p. 7- 16, 2010.
- RUSSELL-GOLDMAN, E. *et al.* Tuberculosis and Innate Immunity Defects in Reactivation from Chronic Double-Knockout Strain Exhibits Profound. **Infect. Immun.**, v. 76, n. 9, p. 4269-4281, 2008.
- SAUNDERS, B. M.; COOPER, A. M. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. **Immunol. Cell. Biol.**, v. 78, n. 1, p. 334-341, 2000.
- SCHLUGER, N. W. The pathogenesis of tuberculosis: the first one hundred (and twenty-three) years. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 32, n.4, p. 251-256, 2005.
- SERBINA, N. V.; FLYNN, J. L. Early emergence of CD8⁺ T cells primed for production of type 1 cytokines in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected mice. **Infect Immun.**, v. 67, n. 8, p. 3980–3988, 1999.
- SICHELETIDIS, L. *et al.* Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v. 10, n. 10, p. 1127-1132, 2006.
- TEIXEIRA, M. H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **J. Bras. Pneumol.**, v. 33, n.3, p. 323-334, 2007.

TUFARIELLO, J. M.; CHAN, J.; FLYNN, J. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. **Lancet Infect Dis**, v. 3, n. 1, p. 578-590, 2003.

TORRADO, E.; COOPER, A. M. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 21, n. 6, p. 455-462, 2010.

VAN-LUME, Daniele Silva de Moraes. **Diagnóstico imunológico da tuberculose infantil utilizando os antígenos recombinantes ESAT-6 e CFP-10**. 2008. 103 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz. Recife, 2008.

WINAU, F. *et al.* Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. **Immunity.**, v. 24, n. 1, p. 105-117, 2006.