

TUBERCULOSE: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

TUBERCULOSIS: IMMUNOLOGICAL ASPECTS, PREVENTION AND TREATMENT

Catarine Silva Centro Universitário Geraldo di Biase, Volta Redonda/RJ, Brasil

Paixão de Faria 2021101464@academicougb.com.br

Felipe Mactavisch da Centro Universitário Geraldo di Biase, Volta Redonda/RJ, Brasil

Cruz felipecrzu@ugb.edu.br

Marcelo Ribeiro de Centro Universitário Geraldo di Biase, Volta Redonda/RJ, Brasil

Almeida Guedes 3501@academicosugb.com.br

Resumo

Este artigo visou analisar a resposta imunológica à tuberculose, concentrando-se nos mecanismos de defesa empregados contra o *Mycobacterium tuberculosis*, descrevendo a interação entre as células do sistema imunológico e a bactéria e explorando as principais características do seu agente causador e como vem sendo o desenvolvimento epidemiológico da doença no Brasil e no mundo. Ao compreender esses elementos, busca-se contribuir para a ampliação do conhecimento sobre a tuberculose, as maneiras de prevenção e tratamento aplicadas e identificar novos potenciais para a prevenção da doença.

Palavras-chave

Tuberculose. *Mycobacterium tuberculosis*. Imunologia. Microbiologia.

Abstract

This article aimed to analyze the immunological response to tuberculosis, focusing on the defense mechanisms used against *Mycobacterium tuberculosis*, describing the interaction between immune system cells and the bacteria and exploring the main characteristics of its causative agent and how the epidemiological development of the disease has been in Brazil and around the world. By understanding these elements, we seek to contribute to expanding knowledge about tuberculosis, the methods of prevention and treatment applied and identifying new potential for preventing the disease.

Keywords

Tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*. Immunology. Microbiology



Licença de Atribuição BY do Creative Commons
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Aprovado em 22/07/2024
Publicado em 31/07/2024

INTRODUÇÃO

A tuberculose, causada pelo bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), é uma das doenças que mais vítimas faz pelo mundo, notadamente em países subdesenvolvidos. Sua manifestação é endêmica em praticamente todo o globo. No Relatório Global da Tuberculose (TB) 2023 divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) constatou-se que um total de 7,5 milhões de pessoas foram diagnosticadas com a doença em 2022. Ademais, 1,3 milhão de pessoas morreram de tuberculose no mesmo ano. A doença continua sendo a segunda principal causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo, sendo seu combate particularmente dificultado pela resistência que apresenta aos tratamentos conhecidos, em uma verdadeira corrida mortal entre a bactéria e as ciências farmacológicas (OMS, 2023).

O sistema imune é o que desenvolve os mecanismos de defesas contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), realizando sua identificação através de receptores em células da imunidade inata e adquirida, iniciando dessa forma a secreção de citocinas e recrutando células capazes de combater o desenvolvimento do bacilo (MOUTINHO, 2010).

A infecção pelo Mtb pode se desenvolver de três maneiras: a primeira é o combate da infecção apenas com a resposta do sistema inato, a segunda é o estabelecimento de uma infecção latente depois que os macrófagos alveolares, defendendo organismo, fagocitam os bacilos e criam pequenos tubérculos (granulomas), possibilitando que eles sobrevivam por décadas nesse estado, onde a doença é assintomática e não transmissível e a terceira é o desenvolvimento da doença ativa onde o Mtb consegue se desenvolver normalmente, o que ocorre quando o sistema imunológico do paciente está deficiente (MASSABNI et al., 2019; ALVES et al, 2022)

O desenvolvimento de vacinas para a tuberculose, também abordado no presente trabalho, apresenta-se como saída promissora para o combate da doença no mundo, ainda que tenha obstáculos importantes como a falta de recursos para a pesquisa e a própria resiliência do vírus. Ainda assim, a eficácia da vacina de Bacille Calmette-Guérin – a famosa BCG – através dos anos aponta para a possibilidade de uma vacina definitiva, fundamental para a eventual erradicação da doença a nível global. No contexto atual, o tratamento com os medicamentos anti-TB é ainda de grande importância para combate ao bacilo (VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009).

Objetivos

Objetivo Geral

Analisar aspectos gerais da *Mycobacterium tuberculosis* e da resposta imunológica do organismo humano à sua infecção. Esclarecer a principal forma de prevenção hoje existente contra a bactéria e as novas que vem sendo desenvolvidas e os tratamentos utilizados.

Objetivos Específicos

- Descrever os mecanismos de defesa inatos e a resposta adaptativa do sistema imunológico frente ao bacilo de Koch.
- Relatar a principal abordagem vacinal utilizada para prevenção e os tratamentos empregados.
- Angariar informações sobre novas vacinas em desenvolvimento para maior eficácia na prevenção ao *Mycobacterium tuberculosis*.

Metodologia

Para a produção do presente trabalho foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo seguindo os preceitos do estudo exploratório e explicativo acerca do tema “Tuberculose: Aspectos imunológicos, prevenção e tratamento”. Explica-se acerca da tuberculose com um enfoque na resposta imunológica do organismo ao bacilo, ressaltando seus aspectos microbiológicos, forma de prevenção existente, desenvolvimento de novas vacinas e os tratamentos.

A elaboração da pesquisa adotou como meio embasador livros, artigos, monografias e dissertações. As publicações utilizadas foram encontradas a partir de sites relacionados, tais como Google Academic, Portal de Periódicos da CAPES e PubMed.

O estudo foi realizado no período de Agosto de 2023 a Junho de 2024, tendo como critérios de inclusão: livros, artigos científicos, monografias e dissertações nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2001 a 2024. Já os de exclusão foram: trabalhos que não se referem ao tema e trabalhos publicados há mais de vinte e cinco anos.

Desenvolvimento

1. Aspectos gerais da tuberculose

1.1 *Mycobacterium tuberculosis*

O *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como Bacilo de Koch, é um bacilo delgado, aeróbico e gram-positivo. O seu crescimento é lento, sendo que sua geração demora 20 horas ou mais. Ele é classificado como BAAR (bacilo álcool-ácido resistente), apresentando uma coloração avermelhada. Possui uma parede celular complexa, rica em lipídeos, que é responsável pela sua resistência a antibióticos antibacteriano comuns, desinfetantes, detergentes, colorações tradicionais e ao sistema imune humano (TORTORA et al.,2017; MURRAY, 2017).

Classificado como um patógeno intracelular aeróbico, o Bacilo de Koch é capaz de

sobreviver, crescer e se multiplicar no interior de células fagocitárias, sendo, portanto, considerado um parasito intracelular facultativo, de virulência variável (CAMPOS, 2006).

Um aspecto relevante é o agrupamento dos bacilos criando ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas. A detecção dessas estruturas no exame microscópico (baciloscopia) é um indício de que se trata de bactéria do Complexo *M tuberculosis*. A morfologia das colônias tem aspecto seco, rugoso, acamurçado, sem pigmento, com coloração creme no crescimento em meio Lowenstein-Jensen (COELHO, 2006).

A tuberculose extrapulmonar representa aproximadamente 15 a 20% de todos os casos de tuberculose em pacientes imunocompetentes. Os locais mais frequentemente afetados incluem os gânglios linfáticos, seguidos pela cavidade pleural, áreas osteoarticulares, genitourinárias, cutâneas, meningoencefálicas, abdominais e linfáticas. A tuberculose meningoencefálica ou meningite tuberculosa é a forma mais letal e incapacitante da doença. A dispersão do Mtb acontece através do sangue, podendo ser através da extensão direta da infecção local ou através dos gânglios linfáticos. O bacilo pode alcançar os capilares sanguíneos do cérebro dentro das células ou como bacilos extracelulares, maneira como ocorre a dispersão precisa é desconhecida (MASSABNI et al., 2019).

1.2. Panorama epidemiológico no mundo e no Brasil

A disseminação da tuberculose está diretamente relacionada à pobreza e às más condições de vida (PROCÓPIO et al., 2001), sendo os casos, a nível mundial, mais prevalentes nos continentes africano e asiático, notadamente entre indivíduos com o vírus da imunodeficiência humana, conhecido pela sigla HIV (HIJJAR, M.A., et al., 2014). O Relatório Global da Tuberculose, divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mostra um total de 1.746.643 notificações da doença apenas em 2022, no continente africano (OMS, 2023).

De acordo com ranking divulgado pela mesma OMS, abrangendo o ano de 2022, a Índia é o país com o maior número de infectados no mundo, correspondendo a 27% dos casos notificados naquele período. Indonésia, China e Filipinas seguem a lista, apresentando números correspondentes a 10%, 7,1% e 7% dos infectados a nível global, respectivamente (OMS, 2023).

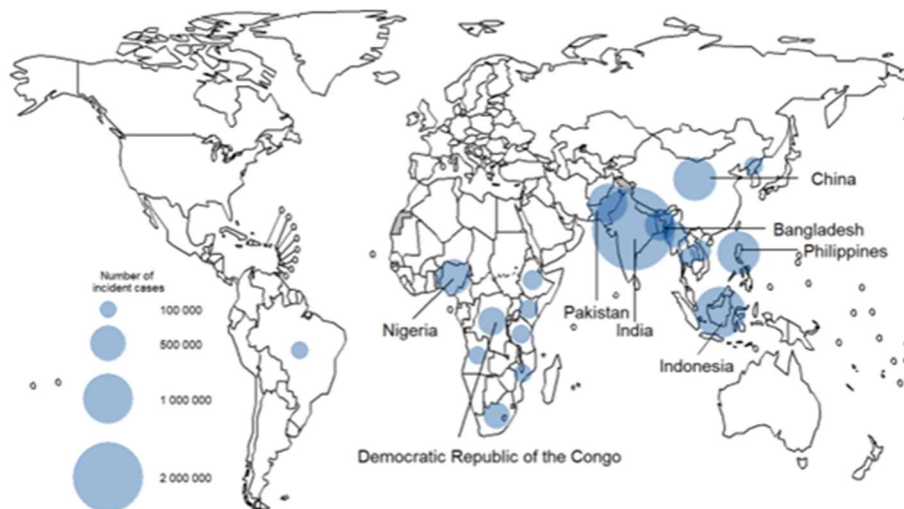


Figura 1. Número estimado de casos de tuberculose incidentes em 2022, por países com, pelo menos, 100.000 casos incidentes. Os oito países ranqueados em ordem do primeiro ao último em termo de número de casos, e que foram responsáveis por cerca de dois terços dos casos globais em 2022, são Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e a República Democrática do Congo. (Fonte: OMS, 2023)

O Brasil, o país com o maior número de infectados na região das Américas, ocupa o 20º lugar no ranking, com 0,8% dos infectados a nível mundial. Segundo dados do Ministério da Saúde, 78.057 novos casos foram notificados somente em 2022, sendo os estados mais afetados o Amazonas (84,1 casos por 100 mil habitantes), Roraima (75,9 casos por 100 mil habitantes e o Rio de Janeiro (68,6 casos por 100 mil habitantes) (BRASIL, 2023).

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, o ano de 2021 apresentou um aumento de 11,9% no número de óbitos por tuberculose no Brasil, perfazendo o total de 5.072 mortos no período (BRASIL, 2023).

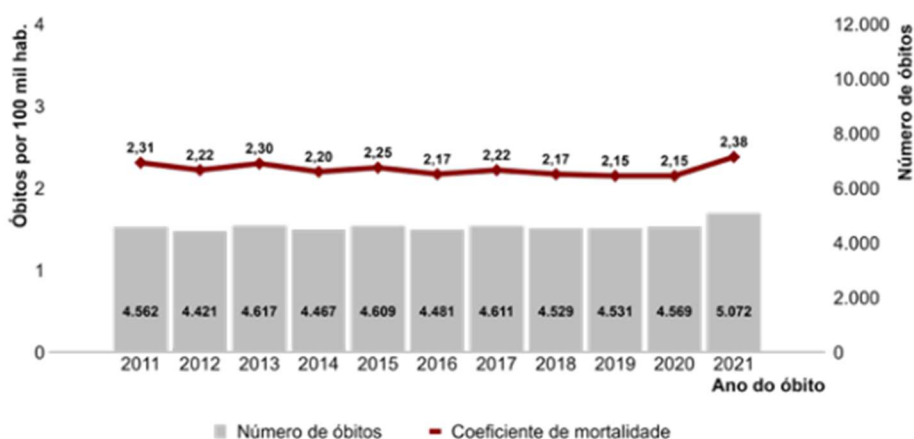


Figura 2. Coeficiente de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100 mil hab.). Brasil, 2011 a 2021. (Fonte: BRASIL, Ministério da Saúde. 2023.)

2. Resposta do sistema imunológico a *Mycobacterium tuberculosis*

2.1. Mecanismos de Defesa Inatos

O *Mycobacterium tuberculosis* penetra o organismo através das vias aéreas; as barreiras físicas e químicas do sistema respiratório retêm os bacilos por meio de estruturas tais como os pelos nasais, a angulação das vias aéreas, o fluxo de turbilhonamento aéreo, tosse e o clearance mucociliar, que é a defesa do sistema respiratório mais importante. Os bacilos que conseguem passar das barreiras físicas e químicas conseguem chegar aos alvéolos ou bronquíolos. No pulmão, o bacilo precisa se conectar com os diversos receptores celulares; nessa interação bacilo-receptor se inicia a infecção (LOPES et al, 2006).

Nos pulmões, os macrófagos alveolares, do tipo M1, fagocitam os bacilos por meio de receptores de reconhecimento padrão (PRR) se ligando por meio de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP). Os PRR mais estudados são receptores do tipo Toll, do inglês toll-like receptors (TLR). O bacilo é identificado pelos TLR4, TLR9 e pelos heterodímeros TLR2/1 e TLR2/6, os mesmos interagem com a proteína adaptadora fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) e o domínio do receptor toll- interleucina 1 (TIR) que contém a proteína adaptadora (TIRAP), que ativam os macrófagos e células dendríticas (DC). Os TLR também executam um papel integral na ativação das vias de sinalização de citocinas pró- inflamatórias e outros mediadores inflamatórios (ALVES et al, 2022).

Os macrófagos não conseguem conter a infecção e começam a produzir citocinas que provocam a migração de células para auxiliá-lo. As primeiras células a chegar são os polimorfonucleares, que iniciam uma inflamação inespecífica. Logo depois, por conta do edema e vasculite, chegam os monócitos, e junto com os polimorfonucleares fagocitam os bacilos, porém, não conseguem destruí-los por completo (LOPES et al, 2006).

No citoplasma do macrófago cria-se o fagolisossoma, que é a fusão do lisossoma e do fagossoma, o que resulta em um ambiente extremamente hostil para o bacilo, que é afetado por radicais livres, pelo pH ácido e pelas enzimas lisossômicas. Porém, o bacilo consegue sobreviver. O principal mecanismo de escape do bacilo é a produção de moléculas como da proteína ESAT-6, capaz de impedir a produção de interleucina-12 (IL-12) interferon-gama (IFN- γ). A inibição tanto da apoptose de macrófagos infectados e a da fusão do fagócito ao lisossomo favorece a sobrevivência e a multiplicação dos bacilos no interior do fagócito (MOUTINHO, 2010).

A resposta inflamatória inicial é incapaz de combater por completo o M. Tuberculosis. Como forma de defesa, o organismo gera um meio repleto de citocinas, desfavoráveis para o bacilo. Entre elas, há as que potencializam as defesas do hospedeiro, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que leva à necrose de caseificação, e o IFN- γ , que tornam os macrófagos mais mortíferos para o bacilo. Em contrapartida, existem citocinas que levam à criação do fator beta transformador

de crescimento (TGF-B), que impede a multiplicação de linfócitos T e controla negativamente o IFN- γ , TNF- α e a interleucina-10 (IL-10), que impedem a ativação dos macrófagos, diminuindo as defesas contra o bacilo. Apesar da produção de citocinas, os macrófagos ativados e infectados por *M. tuberculosis* processam e apresentam antígenos, iniciando a ativação da resposta imune adaptativa, que irão intervir através de anticorpos e por células (LOPES et al, 2006).

2.2 Resposta Imunológica Adaptativa

Os macrófagos alveolares são os responsáveis por serem as células apresentadoras, isto é, por decifram os componentes antigênicos existentes no bacilo, expondo-o ao sistema imunológico. Contudo, sozinhos não são capazes de combater os bacilos, precisando do auxílio das células produtoras de citocinas, que irão potencializar a capacidade fagocítica destes macrófagos. Os linfócitos T são de grande relevância para a resposta imunológica, uma vez que produzem citocinas que são essenciais contra a micobactéria, matando os macrófagos que estão sendo ineficientes no combate ao bacilo. Quando o linfócito T reconhece tal ineficiência, destrói o macrófago e libera para o ambiente extracelular o bacilo, que será fagocitado por macrófagos que conseguirão controlá-lo (LOPES et al, 2016).

O linfócito TCD4⁺ é uma das células mais importantes na defesa contra o *M. tuberculosis*, expelindo citocinas lesivas ao bacilo e impulsionando a geração de NO pelo macrófago. Os linfócitos TCD8 realizam a lise das células infectadas pelo bacilo e a esterilização dos granulomas. Ambos os linfócitos produzem respostas inflamatórias, as quais ocorrem por meio dos linfócitos Th1 e pelo Th2 (LOPES et al, 2006).

O Th1 tem uma função inibitória, realizando uma potencialização do sistema imune do hospedeiro. Durante a resposta do Th1 são secretadas as interleucinas 2 e 3 e o IFN- γ , que inibem o crescimento bacteriano através do estímulo da ativação das células inflamatórias e fagocíticas, além de incentivar a produção de peróxidos nos lisossomas e contribuir para fusão do fagossomo com os lisossomos, participando também na formação e manutenção do granuloma, aumentando a expressão do MHC de classe II. O IFN- γ é a citocina com maior importância para o controle da propagação da doença. Estudos apontaram que os animais que não produzem ou que apresentam dificuldades de expressão de receptor para essa citocina, ao serem infectados pela doença, desenvolvem uma destruição e necrose tecidual sucessivamente, não produzem intermediários reativos do nitrogênio e não conseguem conter o desenvolvimento dos bacilos, podendo dessa forma causar uma séria infecção sistêmica que normalmente não acometem pessoas imunocompetentes (KANUNFRE, 2007; LOPES et al, 2006).

O Th2 tem uma função aceleradora, e é secretado pelas interleucinas 4, 5, 6 e 10 e é considerada inadequada. Elas proporcionam a aderência de granulomas, uma fagocitose inespecífica e a secreção de enzimas lisossômicas, tal como a TNF- α , responsável por provocar a

morte tecidual. É a IL-10 que realiza o processo inverso do que ocorre durante a resposta do Th1, inibindo o desenvolvimento das células inflamatórias, a produção de peróxidos e das citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, é observado que durante a resposta Th1 a doença se localizar e se limitar e na Th2 ela se dissemina e amplia (LOPES et al, 2006).

Os linfócitos B, ao identificar o bacilo, se transformam em plasmócitos produzindo anticorpos anti- *M. Tuberculosis*. Mesmo que a importância dos anticorpos seja presentemente incerta e possa ser diferente de hospedeiro para hospedeiro, os anticorpos conseguem modular e potencializar a imunidade do hospedeiro (opsonização, ativação do sistema complemento, inflamação, etc.). Acredita-se que essa função do sistema imune adaptativo pode influenciar o resultado da infecção por *M. tuberculosis* e, deste modo, não deve ser rejeitado (ALVES et al, 2022).

3. Vacinas e Tratamento

3.1 Atuais Abordagens Vacinais

Presentemente, a única vacina disponível contra a tuberculose é a Bacillus Calmette-Guérin (BCG), que provem da cepa atenuada do *Mycobacterium bovis* que perdeu sua virulência (MASSABNI et al, 2019). Ela foi desenvolvida por Albert Calmette (1863-1933) e Camille Guérin (1872-1961), na França, durante os anos 1908 a 1921. No ano 1921, ela foi aplicada em crianças francesas, comprovando sua eficiência diminuindo a taxa de mortalidade em aproximadamente 90% (VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009).

As subcepas mais empregadas na vacina BCG incluem Connaught, Danish, Glaxo, Moreau, Pasteur e Tokyo, cada uma com sua particularidade apresentando alterações morfológicas, bioquímicas e imunológicas (VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009). A subcepa utilizada no Brasil é a Moureau-Rio de Janeiro, com alto poder protetor e que acarreta poucas reações indesejáveis, e que é mantida sob o sistema de lote-semente no Status Serum Institut de Copenhagen, na Dinamarca (ALAGOAS, 2020). A vacina, aplicada por via intradérmica, provoca uma primoinfecção artificial, causada pelos bacilos com virulência atenuada, desenvolvendo uma resposta imune específica que permite controlar uma infecção posterior, causada por bacilos selvagens (BRASIL, 1998).

Apesar de ser a vacina administrada no mundo inteiro, sua eficácia apresentou resultados diversos nos ensaios clínicos realizados, variando de 0 a 80%. Alguns fatores têm sido levados em consideração para os resultados diversos do efeito protetor dos BCGs, como discrepâncias metodológicas nos diversos ensaios clínicos, a diferença genética das populações estudadas, a diferença nutricional entre as populações vacinadas, variações na virulência das diversas cepas do *M. tuberculosis*, entre outros fatores. Embora exista a inconsistência na eficácia dos BCG contra a tuberculose pulmonar, é comprovado que ela protege as crianças contra as formas clínicas graves da meningite tuberculosa e a tuberculose miliar (VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009).

De acordo com o estudo clínico randomizado de Aronson e outros autores, comprovou-se que a vacinação demonstra eficácia durante 60 anos, tendo uma redução insignificante ao passar do tempo. Já o estudo realizado por Barreto, Pereira e Ferreira (2006) relatou persistência da proteção de 15 a 20 anos em todos que foram vacinados recém-nascidos, enquanto que para Weir e outros autores a vacina protege o indivíduo aproximadamente por 14 anos, em todos aqueles vacinados enquanto recém-nascidos ou adolescentes (REIS et al, 2019).

3.2 Vacinas em Desenvolvimento

Com a baixa eficácia da vacina da BCG contra a tuberculose pulmonar, as vacinas atenuadas têm ganhando um grande espaço nas pesquisas, pois elas conduzem resposta imunológica celular e humoral. Ainda, não precisam de adição de adjuvantes, porque os próprios componentes da bactéria promovem esse papel. O maior desafio é o efeito adverso que pode ser causado como a reversão de virulência ou desenvolvimento da doença em imunocromprometidos (VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009).

Vários ensaios clínicos têm utilizados cepas atenuadas, com destaque para a *M. tuberculosis pho*, desenvolvido com uma simples ruptura do gene *pho*, que é responsável por permitir sua sobrevivência a diferentes estímulos externos. A cepa tem uma multiplicação reduzida quando cultivada em macrófagos originários da medula óssea de camundongos. Essa ruptura no gene não interfere na sobrevivência do bacilo no interior de macrófagos, embora o gene seja exigido para o desenvolvimento intracelular do *M. tuberculosis* (VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009).

A possibilidade de usar vacinas de DNA tem sido muito estudada, e para tuberculose as que têm tido maior destaque são as que os antígenos Ag85 e as proteínas de choque térmico de 65 kDa (hsp65). Esses antígenos induzem a resposta imune, estimulando o sistema celular, CD4 - CD8, Th1, Th2, macrófagos, células monocitárias, com produção de citocinas mais atuantes, como, o IFN- γ e o TNF- α , concedendo desta maneira uma imunidade duradoura contra a infecção (RODRIGUES JÚNIOR et al., 2004; VASCONCELOS-JUNIOR et al, 2009).

O ensaio clínico desenvolvido por Silva et al. introduziram nos plasmídeos pCDNA3 ou pHMG a proteína de estresse hsp65 de *M. Leprae*. Os plasmídeos normalmente dirigem a expressão do gene hsp65 micobacteriano em células de mamíferos, e foram aplicados por via intramuscular em camundongos. A produção de anticorpos específicos foi observada no soro dos camundongos imunizados com o DNA hsp65 duas semanas após a terceira dose do plasmídeo. (RODRIGUES JÚNIOR et al., 2004).

3.3 Tratamento

O tratamento através da quimioterapia para tuberculose apresenta muitas dificuldades, por

conta da longa duração do tratamento, a falta de informação e os diversos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, asma, alterações visuais, cegueira entre outros. Ainda, os medicamentos utilizados não certificam a eliminação total da bactéria, podendo curar clinicamente, mas mantendo bacilos permaneça em estado latente dentro de macrófagos, resultando o aparecimento de cepas multi-resistentes (NOGUEIRA et al., 2012)

Outro tratamento para a tuberculose é o uso dos fármacos anti-TB, composto de quatro medicamentos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), durante seis meses. Esse tratamento é empregado para adultos e adolescentes na maioria dos países, e para crianças o esquema é o RHZ, conforme preconizado pela OMS. Os quatro fármacos são utilizados durante quatro meses de tratamento do esquema básico (fase intensiva) (FIOCRUZ, 2022; SILVA et al., 2018).

Figura 3. Esquema básico para tratamento da tubérculos em adultos e adolescentes.

Esquema	Drogas	Dosagem mg/dia	Posologia	Duração
2RHZE Fase intensiva	Rifampicina	600	4 comprimidos/dia	2 meses
	Isoniazida	300		
	Pirazinamida	1600		
	Etambutol	1100		
4RH Fase de manutenção	Rifampicina	600	4 comprimidos/dia	4 meses
	Isoniazida	300		

Obs.: Para indivíduos com peso abaixo de 50 kg a dose deve ser ajustada de acordo com o peso.

(Fonte: https://www.sphepatologia.org.br/pdf/nota_tecnica_sobre_as_mudancas.pdf.)

Caso ocorra resistência aos primeiros fármacos citados, é utilizado a amicacina, capreomicina, ciprofloxacino, cicloserina, etionamida, canamicina, ofloxacino, ácido paminosalicílico e protionamida. Ademais, a aplicação desses fármacos apresenta desvantagens como maiores efeitos colaterais, um longo tratamento que varia de 18 e 24 meses e um alto custo em relação ao esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. (NOGUEIRA et al., 2012).

Esse tratamento é recomendado para todos os casos novos em adultos e adolescentes maiores de 10 anos, todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, com exclusão de meningoencefalite, pessoas portadoras de HIV, e também os casos de retratamento (reincidente ou regresso após abandono do tratamento). Os outros casos devem ser tratados com esquemas específicos para meningoencefalite, esquemas para mono, poli ou multirresistência ou esquemas especiais para presença de alguma comorbidades (SILVA et al., 2018).

Conclusão

Diante do exposto, podemos concluir que é o sistema imunológico que dita como será o desenvolvimento do bacilo no organismo humano, sendo que a interação entre a resposta do sistema imunológico inato e o adaptativo é de extrema importância para o êxito do combate ao bacilo, e que o mesmo possui estratégias eficientes para contornar as ações empregadas pelo sistema imunológico, desta forma sendo ainda responsáveis por muitos óbitos pelo mundo, sendo de grande importância para saúde pública mundial.

Mostrou-se necessário maior estudo sobre a função dos linfócitos B e dos anticorpos, pois mesmo com os avanços na área a compressão do entendimento da resistência natural ao bacilo ainda é incerta.

Muito embora sua eficácia durante a vida adulta contra tuberculose pulmonar ativa seja questionada, a BCG ainda tem possui uma grande importância no controle da doença e principalmente em locais endêmicos, sendo uma das principais formas de prevenção contra a tuberculose. O desenvolvimento de novas vacinas é crucial para a humanidade para que possam prevenir o aumento descontrolado da doença no futuro. As vacinas de DNA contra a tuberculose têm sido consideradas grandes candidatas para combater eficazmente essa doença.

O tratamento contra tuberculose é de extrema importância para cura e o controle da doença. A adesão rigorosa ao regime de tratamento é essencial, para que não ocorra o desenvolvimento de cepas multirresistentes tornando o tratamento mais difícil e prolongado, além de causar muitos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

ALAGOAS. **Nota Informativa nº 44 ADI/SUVISA/GEDT**. Outubro de 2020. Maceió: Supervisão de Vigilância da Saúde.

ALVES, Ana Cristina Favre Paes Barreto; PRADO, Alex Isidoro Ferreira; TAKENAMI, Iukary. **Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura**. *Arq. Asma, Alerg. Imunol*, p. 239-250, 2022.

BRASIL, Ministério Da Saúde et al. **Boletim Epidemiológico**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde (Funasa). **Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação**. Organizada pela Coordenação de Imunizações de Autossuficiência em Imunobiológicos. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 1998.

CAMPOS, H. S. **Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas**. *Pulmão RJ*, v. 15, n. 1, p. 29-35, 2006.

COELHO, F.S, Marques E.A. **Etiologia**. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*.01 Dez. 2006;5(2):24-26. Disponível em: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?ld=229#citar.

DA SILVA, Maria Elizabete Noberto et al. **Aspectos gerais da tuberculose: uma atualização sobre o agente etiológico e o tratamento**. Fortaleza, RBAC, v. 50, n. 3, p. 228-32, 2018.

FIOCRUZ. **Como é realizado o tratamento da tuberculose?** 2022 Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-e-realizado-o-tratamento-da-tuberculose>>.

HIJJAR, M.A., et al. **Epidemiologia da tuberculose**. 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. 87-117. ISBN: 978-85-7541-565-8. Available from: doi: 10.7476/9788575415658.0007. Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/zyx3r/epub/procopio-9788575415658.epub>

KANUNFRE, Kelly Aparecida. **Tuberculose pulmonar: aumento da eficiência diagnóstica pela associação de métodos microbiológicos e imunológicos para pesquisa de anticorpos IgG anti-*Mycobacterium tuberculosis* por Western blotting e interferon-gama**. Tese de Doutorado. São Paulo, Universidade de São Paulo, 2007.

LOPES, Agnaldo José et al. **PATOGENIA E IMUNOLOGIA**. Rio de Janeiro: *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, UERJ, 2006.

LOPES, Ilana Lima et al. **ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**. Quixadá, *Revista Expressão Católica Saúde*, v. 1, n. 1, 2016.

MASSABNI, Antonio Carlos; BONINI, Eduardo Henrique. **Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença**. Araraquara, *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 22, n. 2, p. 6-34, 2019.

MOUTINHO, Ivana Lúcia Damásio. **Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença**. Juiz de fora, *Rev Med Minas Gerais*, v. 21, n. 1, p. 42-8, 2011.

MURRAY, Patrick. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788595151741. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151741/>.

NOGUEIRA, Antônio Francisco et al. **Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos**. Niterói, *Rev. Bras. Farm*, v. 93, n. 1, p. 3-9, 2012.

PROCOPIO, Maria José et al. **A TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO**. 2. ed. Rio de Janeiro: *Boletim de Pneumologia Sanitária*, 2001. v. 9.

Reis ABM, Soares BF, Alves JCS, et al. **A eficácia da vacina BCG no controle da Tuberculose em recém-nascidos**. Alagoas, CBioS. v. 5, n. 3, p. 95-104, 2019; Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/6382>.

RODRIGUES JÚNIOR, J. M. et al. **É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da**

tuberculose? *J. Bras. Pneumol.*, v. 30, n. 4, p. 468-477, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000400013>.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. Porto Alegre Grupo A, 2017. E-book. ISBN 9788582713549. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713549/>.

VASCONCELOS-JUNIOR, A. C. et al. **Limitações da vacina BCG e novas estratégias profiláticas contra tuberculose humana**. São Paulo, *Einstein*, v.7, n.3, p.383-389, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2023**. Disponível em <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>.