

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 11

TUBERCULOSE: IMUNOLOGIA DA INFECÇÃO POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

RAFAELA COSTA ARAGÃO¹
ALEX RICARDO FERREIRA²

1. Discente – Graduanda em Medicina da Universidade Tiradentes.
2. Docente – Universidade Tiradentes.

Palavras-chave

Tuberculose; Patogênese; Mycobacterium Tuberculosis.

DOI

10.59290/0925140075

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa milenar, ainda considerada uma das principais causas de morte por agentes bacterianos no mundo. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), sua transmissão ocorre principalmente por via aérea, através da inalação de partículas de aerossóis expelidas por indivíduos com a forma ativa da doença. Estima-se que aproximadamente um quarto da população mundial esteja infectada de forma latente, refletindo a capacidade do Mtb em modular respostas imunológicas e persistir no hospedeiro por longos períodos (QUEVAL *et al.*, 2018).

A imunopatogênese da TB é caracterizada pela complexa interação entre o bacilo e o sistema imunológico do hospedeiro. Os macrófagos alveolares constituem a primeira linha de defesa, fagocitando o Mtb e desencadeando mecanismos microbicidas. No entanto, o bacilo apresenta estratégias adaptativas para sobreviver em ambiente intracelular, incluindo a inibição da fusão fagossômica e a modulação de citocinas pró-inflamatórias. Essas adaptações resultam em uma resposta imune inata parcialmente eficaz, demandando a ativação da imunidade adaptativa, em especial a resposta Th1 mediada por linfócitos T CD4+, que produzem IFN- γ e TNF- α essenciais para o controle da infecção (COOPER, 2019).

A formação do granuloma é um dos aspectos centrais da imunopatogênese da TB. Essa estrutura, composta por macrófagos, células epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfócitos e fibroblastos, busca conter a disseminação do bacilo. Contudo, ao mesmo tempo em que representa um mecanismo de defesa do hospedeiro, o granuloma oferece ao Mtb um nicho que favorece sua persistência em estado latente (GUIRADO & SCHLESINGER, 2018). A flexibilidade metabólica do Mtb, incluindo

sua adaptação a ambientes hipóxicos e pobres em nutrientes, reforça a dificuldade de erradicação completa da infecção (PAJUELO *et al.*, 2020).

No Brasil, a tuberculose mantém-se como um importante problema de saúde pública. De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/DATASUS), foram notificados 598.956 casos confirmados de TB entre 2019 e 2024, demonstrando a magnitude da carga da doença e sua persistência como desafio epidemiológico. A elevada incidência está associada a fatores sociais, vulnerabilidade populacional e dificuldades de acesso ao diagnóstico e tratamento, reforçando a necessidade de estratégias integradas de controle.

O objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da imunopatogênese da tuberculose, abordando a resposta imune inata e adaptativa, a formação do granuloma, os mecanismos de evasão do Mtb e a relevância epidemiológica da doença no contexto brasileiro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de agosto a setembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Departamento de Informação de Saúde do SUS (DATASUS). Foram utilizados os descritores: tuberculose; patogênese; *Mycobacterium tuberculosis*. Desta busca, foram encontrados 11 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2019 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e

que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram quatro artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: imunidade inata; imunidade adaptativa; formação e dinâmica do granuloma pulmonar; metabolismo e adaptação do bacilo; impacto epidemiológico no Brasil; perspectivas para diagnóstico, vacinas e terapias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compreensão da tuberculose exige a análise integrada de múltiplos fatores, que vão desde os mecanismos celulares de defesa até as estratégias de evasão desenvolvidas pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os resultados aqui reunidos permitem observar que a doença se caracteriza por um equilíbrio dinâmico entre a resposta imunológica do hospedeiro e a capacidade adaptativa do bacilo. Nesta seção, serão abordados, de forma organizada, os principais aspectos relacionados à imunidade inata e adaptativa, a formação do granuloma, as estratégias de sobrevivência do patógeno e a relevância epidemiológica no contexto brasileiro. A discussão desses tópicos busca destacar tanto os avanços no entendimento da imunopatogênese quanto às implicações práticas para diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de novas estratégias de controle da tuberculose.

Imunidade inata

A principal linha de defesa contra *M. tuberculosis* inicia-se com a infiltração do bacilo nos alvéolos e sua fagocitose por macrófagos alveolares e outras células fagocíticas. Essas células expressam receptores de reconhecimento padrão (PRRs), como TLRs e lectinas tipo C, que

reconhecem componentes da cápsula, parede ou secreções do bacilo, desencadeando cascatas pró-inflamatórias (KUMAR, 2019). Após internalização, o bacilo reside em um fagossomo onde o hospedeiro tenta ativar mecanismos microbicidas (espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, enzimas lisossômicas), sua fusão com lisossomos e acidificação do compartimento são cruciais para matar o microrganismo.

Entretanto, *M. tuberculosis* desenvolveu estratégias sofisticadas para interferir nesses mecanismos. Por exemplo, *M. tuberculosis* é capaz de modular a retenção da V-ATPase no fagossomo por meio da sinalização via CISH (*cytokine-inducible SH2-containing protein*), resultando na ubiquitinação e degradação da subunidade catalítica A da V-ATPase, o que impede acidificação eficaz do fagossomo e favorece a sobrevivência intracelular. Em paralelo, a ativação do fator de transcrição STAT3 via IL-10 supõe um freio à produção de citocinas inflamatórias e à indução de óxido nítrico (NO), favorecendo a sobrevivência do bacilo (QUEVAL *et al.*, 2018).

Além disso, adaptações metabólicas das células hospedeiras também influenciam sua eficácia antimicrobiana. Macrófagos ativados tendem a adotar metabolismo glicolítico (fenótipo “M1”), com maior produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto macrófagos polarizados para perfil mais anti-inflamatório (M2) utilizam fosforilação oxidativa e oxidação de ácidos graxos, favorecendo estados de tolerância ou latência. Em contexto de infecção por *M. tuberculosis*, essa reprogramação metabólica pode modular a capacidade microbicida do hospedeiro (KUMAR, 2019).

Imunidade adaptativa

O controle efetivo da infecção requer a ativação da imunidade adaptativa. Células dendríticas que capturam antígenos do bacilo migram

para linfonodos locais e linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. A resposta Th1 mediada por CD4⁺ é crucial: secreção de IFN- γ e TNF- α ativa macrófagos, potencializa produção de radicais livres e induz a expressão de moléculas antimicrobianas. Linfócitos CD8⁺ e células NK contribuem pela citotoxicidade direta, produção de IFN- γ e eliminação de células hospedeiras infectadas (COOPER, 2019).

Mesmo assim, *M. tuberculosis* manipula ambientes imunológicos: reduz a produção de IL-12, favorece a indução de citocinas regulatórias (como IL-10), estimula perfis de Tregs ou respostas menos protetoras e interfere em sinalizações intracelulares críticas (ZHAI, 2019). Por exemplo, modificações lipídicas, como aquelas mediadas pelo gene *mmaA4*, impactam a capacidade do bacilo de suprimir a produção de IL-12 por macrófagos, favorecendo a evasão imunológica (DAO, 2008). Dessa forma, apesar da ativação adaptativa, muitos bacilos permanecem viáveis em estado latente.

Formação e dinâmica do granuloma pulmonar

O granuloma é uma das características histopatológicas mais emblemáticas da TB, representando uma tentativa organizada do hospedeiro de conter o bacilo. Consiste em agregados celulares, macrófagos ativados, células epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfócitos T e B, células da matriz e fibroblastos, que circunscrevem o local de infecção (GUIRADO & SCHLESINGER, 2018). Essa estrutura compartimentaliza o bacilo, limitando a disseminação, mas também pode gerar microambientes hipóxicos, pobres em nutrientes e com gradientes de estresse oxidativo, que favorecem o estado de dormência bacteriana.

Dentro desse contexto, a plasticidade metabólica de *M. tuberculosis* é essencial. O bacilo

adapta-se a esses nichos adversos via uso simultâneo de múltiplos substratos (ex. colesterol e glicerol) e manutenção de rotas metabólicas flexíveis para sobreviver em condições de recurso restrito (BORAH, 2021). Essa flexibilidade permite que *M. tuberculosis* suporte estresses redox, deprivações nutricionais e pressões do sistema imune sem ser eliminado. Assim, o granuloma funciona como um “equilíbrio tenso” entre contenção e persistência.

Além disso, mutantes de *M. tuberculosis* que induzem morte (pyroptose) do macrófago foram associados a resposta imune mais robusta e recrutamento de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ efetores (MAXSON, 2023). Isso sugere que o controle da morte celular e da integridade da célula hospedeira é estratégico para a persistência do patógeno.

Metabolismo e adaptação do bacilo

O Mtb apresenta notável flexibilidade metabólica, o que lhe permite sobreviver em ambientes hipóxicos e pobres em nutrientes, como os encontrados no granuloma. Nessas condições, o bacilo utiliza múltiplas fontes de carbono, incluindo lipídios, e reduz seu metabolismo energético, entrando em estado de dormência que o torna mais resistente às drogas e à resposta imune (PAJUELO *et al.*, 2020).

Impacto epidemiológico no Brasil

No Brasil, a tuberculose mantém-se como uma das principais doenças infecciosas de relevância nacional. Entre 2019 e 2024, o DATASUS registrou 598.956 casos confirmados da doença. Esse número reflete não apenas a alta circulação do Mtb na população, mas também os desafios relacionados ao diagnóstico precoce, adesão ao tratamento e impacto das desigualdades sociais.

A elevada carga de casos, aliada ao conhecimento da imunopatogênese, demonstra a importância de estratégias integradas que considerem a evasão imune, a plasticidade metabólica do bacilo e as condições epidemiológicas locais.

Perspectivas para diagnóstico, vacinas e terapias

O aprofundamento do entendimento sobre imunopatogênese abre caminhos para avanços terapêuticos e vacinais. Novas vacinas poderiam explorar antígenos mais específicos do Mtb, superando a limitação da BCG em adultos. Do ponto de vista terapêutico, intervenções que bloqueiem proteínas como a PtpA, ou que interfiram na flexibilidade metabólica do bacilo, representam alvos promissores (QUEVAL *et al.*, 2018; PAJUELO *et al.*, 2020).

Assim, os achados discutidos evidenciam que a persistência do Mtb decorre da interação dinâmica entre mecanismos de defesa do hospedeiro e estratégias de evasão do bacilo. O cenário epidemiológico brasileiro reforça a necessidade de associar inovação científica a políticas de saúde pública para reduzir impactos.

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia que a tuberculose permanece como uma das doenças infecciosas de

maior impacto global e nacional, resultado da complexa interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o sistema imunológico do hospedeiro. Observou-se que, embora a imunidade inata e adaptativa desempenhe papel essencial na contenção da infecção, o bacilo apresenta múltiplas estratégias de evasão, como a modulação da inflamação, o bloqueio da maturação fagossômica e a notável flexibilidade metabólica. Esses mecanismos favorecem sua persistência em estado latente, dificultando a erradicação da doença. No cenário brasileiro, com 598.956 casos notificados entre 2019 e 2024, torna-se evidente a relevância epidemiológica da TB e a necessidade de políticas públicas mais eficazes, que considerem tanto os determinantes sociais da saúde quanto os avanços científicos. Por conseguinte, reforça-se a importância de investir em pesquisas voltadas para vacinas de maior eficácia, terapias inovadoras que interfiram nos mecanismos de evasão do bacilo e estratégias diagnósticas mais sensíveis. Novos estudos devem aprofundar a compreensão da imunopatogênese, especialmente quanto à interação entre metabolismo bacteriano e resposta do hospedeiro, a fim de oferecer subsídios para o desenvolvimento de intervenções que possam reduzir a incidência e a mortalidade da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Casos de Tuberculose no Brasil entre 2019 e 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

COOPER, A.M. Respostas imunes mediadas por células na tuberculose. *Microbiology Spectrum*, v. 7, 2019.

GUIRADO, E. & SCHLESINGER, L.S. Modelando o granuloma de *Mycobacterium tuberculosis* – o campo de batalha crítico na imunidade do hospedeiro e na doença. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018.

PAJUELO, D. *et al.* Interações hospedeiro–patógeno: flexibilidade metabólica em *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular Microbiology and Infection*, v. 10, 2020.

QUEVAL, C.J. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* controla a maturação do fagossomo e a inflamação em macrófagos por meio da fosfatase tirosina PtpA. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América (PNAS)*, v. 115, p. 6833, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Relatório global sobre tuberculose 2023. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023.