

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 4

TUBERCULOSE: IMUNOPATOGENESE, COINFECCÕES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

BÁRBARA RICO VIEIRA¹
RAQUEL GABAN¹
JÚLIA GOIS OLIVEIRA PROTA¹
ESTEFANIE LIMA GARCIA MARQUES¹
SARAH COELHO PEREIRA¹
NATHALIA DO CARMO TROVO¹
JÚLIA GALLARDO GOMES ALCIATI¹
GIOVANNA OBREGON MESTRINIER¹
RAIANE VITÓRIA VILELA SANTOS¹
CAROLINA RODRIGUES ANVERSA¹
PEDRO OKUMA SIMÃO¹
MARIANA OLIVEIRA LOPES¹
EMILY LLAMA DORTA¹
AMANDA BORGES DA SILVA¹
NAYRA ISAMARA MATIAS DE SOUZA QUINTELA¹

1. Discente - Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave

Tuberculose; Coinfecções; Diagnóstico e Tratamento.

DOI

10.59290/9495027525

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica e transmissível causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete predominantemente os pulmões, embora possa afetar outros órgãos (DHEDA *et al.*, 2015). A transmissão ocorre por via aérea, por meio da inalação de gotículas expelidas na tosse, espirro ou fala de indivíduos infectados. Após a inalação, o bacilo pode permanecer em estado latente ou evoluir para doença ativa, a depender da resposta imune do hospedeiro (DHEDA *et al.*, 2015).

Apesar de conhecida desde a Antiguidade, a TB continua sendo um grave problema de saúde pública. Em 2022, a OMS registrou 10,6 milhões de novos casos e 1,3 milhão de mortes atribuídas à doença (ORGEUR *et al.*, 2024). Os sintomas mais comuns incluem tosse persistente, febre, sudorese noturna, perda de peso e fadiga. Fatores de risco como pobreza, desnutrição, HIV e imunossupressão aumentam a vulnerabilidade à infecção (MOHAMMADNABI *et al.*, 2024; DHEDA *et al.*, 2015).

O diagnóstico combina avaliação clínica, exames de imagem, cultura bacteriana e testes imunológicos. A doença pode se apresentar como tuberculose pulmonar, mais frequente, ou extrapulmonar, quando envolve outros órgãos (NATARAJAN *et al.*, 2020). Na prevenção, a terapia preventiva com isoniazida e rifampicina tem mostrado eficácia em reduzir a progressão da forma latente para a ativa. Já o tratamento da TB ativa ainda enfrenta desafios, com taxas de sucesso limitadas em muitos países (DHEDA *et al.*, 2015).

Diante desse contexto, o objetivo deste estudo é revisar os principais aspectos relacionados à tuberculose, abordando desde sua imunopatogênese até os fatores que influenciam sua evolução clínica. Além disso, pretende-se analisar o impacto das coinfeções, em especial pelo

HIV, que aumentam o risco de progressão da infecção latente para a forma ativa e dificultam o tratamento. Por fim, busca-se discutir os avanços terapêuticos mais recentes, tanto em estratégias preventivas quanto no manejo da doença ativa, destacando as perspectivas atuais e os desafios ainda existentes para o controle e a possível eliminação da tuberculose em escala global.

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo e descritivo, com o objetivo central de investigar os mecanismos imunopatogênicos da tuberculose, identificar as coinfeções mais relevantes e discutir as perspectivas atuais e futuras no campo terapêutico. O levantamento dos estudos foi realizado em bases de dados nacionais e internacionais, incluindo PubMed, PubMed Central, SciELO e LILACS, privilegiando publicações científicas relacionadas ao tema.

Para a busca, utilizaram-se descritores em português e inglês, tais como: "tuberculose"/"tuberculosis", "imunopatogênese"/"immunopathogenesis", "coinfeções"/"coinfections", "tratamento"/"treatment" e "novas terapias"/"new therapies". Esses termos foram combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR), de forma a ampliar a sensibilidade da pesquisa e, simultaneamente, filtrar resultados mais pertinentes.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, além de capítulos de livros acadêmicos publicados em período recente, que abordassem diretamente a temática proposta. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos indisponíveis em texto completo e publicações que não apresentassem relevância para os eixos centrais desta revisão.

Os materiais elegíveis foram lidos integralmente e analisados de forma crítica, buscando-se extrair informações sobre a resposta imunológica ao *Mycobacterium tuberculosis*, as principais coinfeções associadas (como HIV, hepatites e outras doenças infecciosas) e as estratégias terapêuticas emergentes. A partir dessa análise, procedeu-se à sistematização dos achados, possibilitando a discussão de avanços, limitações e lacunas de conhecimento.

Por tratar-se de uma revisão de literatura baseada em fontes disponíveis em domínio público e científico, a pesquisa não envolveu contato direto com seres humanos ou coleta de dados primários, sendo, portanto, dispensada de apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme previsto na Resolução CNS nº 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e autoimunidade

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre de pessoa para pessoa principalmente por meio de gotículas eliminadas pelo nariz ou boca. Após a exposição, o bacilo estabelece uma complexa interação com o hospedeiro, desencadeando uma resposta imune multifacetada. Os macrófagos alveolares são a primeira linha de defesa, realizando fagocitose, reconhecimento do patógeno e liberação de citocinas pró-inflamatórias (ALVES *et al.*, 2022).

A imunidade contra o *M. tuberculosis* envolve a formação de granulomas, que limitam a disseminação do bacilo, embora nem sempre promovam esterilização completa. Macrófagos M1 reconhecem o bacilo por meio de receptores de reconhecimento padrão (PRRs) e *toll-like receptors* (TLRs), ativando vias de sinalização que induzem citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. No entanto, o *M. tuberculosis* possui mecanismos de evasão, como

resistência ao H₂O₂, bloqueio da maturação fagolisossomal e manipulação da morte celular, permitindo sua persistência intracelular (SANTANA, 2010; CHAI *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2017).

A imunidade adaptativa é mediada principalmente por linfócitos T. Células CD4⁺ Th1 produzem IFN- γ e TNF- α , essenciais para ativar macrófagos e manter o granuloma, enquanto Th17 contribui para recrutamento de neutrófilos e amplificação da resposta inflamatória. Linfócitos CD8⁺ exercem funções citotóxicas complementares. Citocinas como IFN- γ , TNF- α e IL-12 são cruciais na regulação da resposta imune, e alterações nesses níveis são observadas em formas ativas da doença (KRIVOSOVÁ *et al.*, 2024; VATS *et al.*, 2024).

O *M. tuberculosis* também interfere na função de células dendríticas e induz produção de IL-10, criando um ambiente anti-inflamatório que favorece sua sobrevivência. A evasão imunológica combinada permite a manutenção da latência ou a progressão para doença ativa (CHANDRA *et al.*, 2022; DABLA *et al.*, 2022).

As coinfeções modificam a apresentação clínica da tuberculose. Em pacientes com HIV, há maior ocorrência de formas extrapulmonares e disseminadas, devido à depleção de linfócitos CD4⁺ e comprometimento do granuloma (LAWN & ZUMLA, 2011; WHO, 2023). Diabetes mellitus aumenta a gravidade clínica, com formas cavitárias, maior carga bacilar e risco de recidiva (JEON & MURRAY, 2008; RESTREPO, 2016). Hepatites virais e helmintíases crônicas também modulam a resposta imune, podendo mascarar sintomas ou favorecer formas atípicas da doença (ELIAS *et al.*, 2005; SCHIFF & HERRON, 2015).

Portanto, a coinfeção não apenas aumenta o risco de progressão da TB latente para ativa, como também altera seu quadro clínico, tornando o diagnóstico mais desafiador.

Coinfecções e modulação da resposta imune

A coinfeção entre HIV e tuberculose (TB) representa um dos maiores desafios de saúde pública global, configurando uma interação sinérgica entre os dois patógenos. O HIV compromete a imunidade celular, principalmente pela depleção de linfócitos CD4+, fundamentais no controle do *Mycobacterium tuberculosis*. Essa imunossupressão favorece a reativação da infecção latente e acelera a progressão para formas graves de TB ativa (LAWN & ZUMLA, 2011). Além disso, a TB potencializa a replicação do HIV por meio da ativação imunológica crônica e do aumento da expressão de receptores celulares, contribuindo para piora do prognóstico clínico. Pessoas vivendo com HIV apresentam risco até 20 vezes maior de desenvolver tuberculose ativa em comparação à população geral (WHO, 2023).

A coinfeção também modifica as manifestações clínicas da TB, frequentemente com formas extrapulmonares ou disseminadas, como tuberculose ganglionar e meníngea, dificultando o diagnóstico. A resposta terapêutica é impactada pela associação entre fármacos antirretrovirais e tuberculostáticos, que aumenta o risco de interações medicamentosas e toxicidade. Nesse contexto, a integração entre programas de controle do HIV e da tuberculose é essencial para reduzir a morbimortalidade e melhorar o prognóstico dos pacientes.

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco independente para o desenvolvimento de tuberculose, aumentando em até três vezes a probabilidade de adoecimento. O mecanismo envolve alterações na imunidade inata e adaptativa, como prejuízo na fagocitose e estresse oxidativo dos macrófagos, além de disfunções na resposta de linfócitos T e produção reduzida de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ (JEON & MURRAY, 2008; RESTREPO, 2016).

A hiperglicemia crônica favorece a replicação do bacilo, aumenta a carga bacilar e está associada a formas mais cavitárias da doença, maior transmissibilidade e risco de recidiva. Pacientes diabéticos apresentam tempo prolongado para conversão da baciloscopia, menor taxa de cura e maior risco de falha terapêutica ou resistência medicamentosa. Por isso, a integração do manejo clínico do DM com programas de controle da TB é fundamental, sobretudo em países de alta carga da doença.

Outras coinfecções também influenciam o curso clínico da tuberculose. As hepatites virais, principalmente B e C, aumentam o risco de hepatotoxicidade durante o tratamento antituberculose, exigindo monitoramento rigoroso das enzimas hepáticas e ajustes terapêuticos quando necessário (SCHIFF & HERRON, 2015).

As helmintíases crônicas promovem um desvio imunológico do tipo Th2, com aumento de IL-4 e IL-10, antagonizando a resposta Th1 essencial para o controle do *M. tuberculosis*. Esse desvio aumenta a suscetibilidade à infecção ativa e pode reduzir a eficácia da vacina BCG (ELIAS *et al.*, 2005).

Portanto, as coinfecções atuam como moduladores críticos da resposta imunológica na tuberculose, influenciando tanto a apresentação clínica quanto o prognóstico. O reconhecimento e o manejo integrado dessas condições são essenciais para otimizar o tratamento e reduzir a carga global da doença.

Manifestações clínicas

A tuberculose é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria de multiplicação lenta que inicia sintomas tardiamente (SIQUEIRA, 2012). Os sinais clínicos da tuberculose pulmonar (TB) dividem-se em TB primária e TB de reativação.

Na TB primária, os sintomas incluem febre, dor torácica e, mais raramente, fadiga, tosse, artralgia e faringite. A tosse persistente por pelo menos duas semanas, associada a emagrecimento rápido, febre baixa, sudorese noturna e anorexia, é comum (CANTALICE FILHO, 2007). Em casos avançados, podem ocorrer hemoptise, dispneia discreta, candidose oral e manifestações associadas ao HIV (SIQUEIRA, 2012).

A reativação da TB ocorre quando focos previamente dormentes se ativam, gerando sintomas insidiosos como tosse, perda de peso, dispneia, hemoptise e dor torácica. A tosse pode ser inicial leve ou ausente e se torna contínua conforme a progressão da doença. A febre, geralmente baixa no início, intensifica-se à tarde e à noite, sendo acompanhada de sudorese noturna (CANTALICE FILHO, 2007).

A tuberculose extrapulmonar atinge diversos órgãos, sendo mais comuns as formas pleural, ganglionar, osteoarticular, genitourinária, intestinal, peritoneal, pericárdica, do sistema nervoso central, ocular e cutânea (LOPES *et al.*, 2006). A tuberculose pleural é a mais frequente, podendo resultar de disseminação hematogênica ou reação de hipersensibilidade, apresentando dor pleurítica, febre, tosse inconstante, astenia, anorexia e dispneia (CAPONE *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2006).

A tuberculose ganglionar acomete principalmente linfonodos cervicais e é mais comum em pacientes HIV positivos, com febre, emagrecimento e aumento progressivo dos linfonodos (CAPONE *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2006). A forma pericárdica, decorrente da propagação por contiguidade, apresenta dispneia como sintoma principal (LOPES *et al.*, 2006).

A tuberculose genitourinária manifesta-se no aparelho urinário com disúria, polaciúria, piúria e, raramente, hematúria. No aparelho genital

masculino, envolve próstata, vesículas seminais, epidídimo e testículos, com aumento prostático, massa escrotal e oligospermia. Na mulher, acomete preferencialmente as trompas uterinas, podendo se disseminar para endométrio, ovários e vagina, causando dor pélvica, amenorreia e metrorragia (LOPES *et al.*, 2006).

Formas raras incluem: acometimento do peritônio e tubo digestivo (via hematogênica ou reativação de foco intestinal), resultando em dor abdominal, febre, diarreia, constipação, perda de peso e até obstrução, hemorragia, perfuração e fístulas (LOPES *et al.*, 2006).

Aspectos diagnósticos

A tuberculose é uma doença de transmissão aérea causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A disseminação ocorre pela inalação de partículas liberadas por pessoas infectadas durante tosse, fala ou espirros (GOLETTI *et al.*, 2022). O diagnóstico da TB ativa envolve abordagens laboratoriais, imunológicas e radiológicas, que devem ser integradas conforme o contexto clínico. Entre as técnicas mais utilizadas estão a microscopia direta, a cultura e os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como PCR e GeneXpert (SUÁREZ *et al.*, 2019).

A microscopia direta é realizada a partir de amostras de escarro ou secreção brônquica coletadas em três dias consecutivos, visando identificar bacilos álcool-ácido resistentes. Embora rápida e acessível, apresenta sensibilidade variável e não diferencia *M. tuberculosis* de micobactérias não tuberculosas. A cultura de *M. tuberculosis* continua sendo o padrão-ouro, podendo ser realizada em meios sólidos ou sistemas automatizados. O crescimento em meios sólidos pode levar até oito semanas, enquanto sistemas automatizados fornecem resultados mais rápidos. Além de confirmar o diagnóstico,

a cultura permite testes de suscetibilidade a fármacos, essenciais para tuberculose resistente (SUÁREZ *et al.*, 2019).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como a PCR, multiplicam sequências específicas de DNA, possibilitando a detecção precoce da doença com alta sensibilidade e especificidade. O GeneXpert aplica amplificação de ácidos nucleicos para identificar *M. tuberculosis* em diversas amostras clínicas, incluindo fluidos pleural, peritoneal, cefalorraquidiano, pericárdico e sinovial, sendo especialmente útil em tuberculose extrapulmonar. Além disso, detecta mutações no gene *rpoB* associadas à resistência à rifampicina, fornecendo resultados em cerca de duas horas (KOHLI *et al.*, 2018; NATARAJAN *et al.*, 2020).

O diagnóstico imunológico, por sua vez, avalia indiretamente a presença do bacilo em estágios de baixa replicação. Destacam-se o teste tuberculínico (TST) e os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRAs). O TST consiste na aplicação intradérmica de um derivado proteico purificado, com leitura entre 48 e 72 horas. Os IGRAs detectam interferon-gama liberado em resposta a antígenos específicos do *M. tuberculosis*. Apesar de úteis, os métodos não diferenciam infecção latente de doença ativa e possuem limitada capacidade de prever progressão (KONTSEVAYA *et al.*, 2024).

Desafios diagnósticos

Apesar dos avanços recentes, o diagnóstico da tuberculose ainda enfrenta obstáculos importantes. Barreiras geográficas e desigualdades regionais dificultam a detecção precoce (USP, 2009), enquanto muitas unidades de atenção primária apresentam baixa busca ativa de casos e monitoramento de contatos. Além disso, a falta de conhecimento da população sobre a doença contribui para atrasos na procura por atendimento médico. A confirmação da tuberculose

multirresistente, embora disponível no sistema público brasileiro por meio de baciloscopia, cultura, testes de sensibilidade e testes moleculares rápidos como o Xpert MTB/RIF (introduzido em 2014), ainda demora, retardando o início do tratamento adequado.

Em âmbito global, a tuberculose permanece como a doença infecciosa com maior mortalidade, superando HIV e malária, que já se beneficiaram de avanços terapêuticos e diagnósticos. Novas tecnologias, como o Xpert Ultra e o GeneXpert Omni, representam progresso, mas ainda é necessário investir em pesquisa de biomarcadores para diagnóstico, otimizar o uso dos testes já disponíveis pelos programas nacionais de TB e fortalecer os sistemas de saúde em países de alta carga da doença.

Portanto, o enfrentamento da tuberculose exige não apenas inovação tecnológica, mas também a melhoria da rede de serviços e a incorporação efetiva dos métodos diagnósticos.

Métodos terapêuticos

O tratamento padrão da tuberculose é baseado na associação de quatro medicamentos de primeira linha - rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE) e é dividido em duas fases. Na fase intensiva, de dois meses, todos os fármacos são administrados concomitantemente para reduzir rapidamente a carga bacilar e prevenir resistência. Na fase de manutenção, de quatro meses, utilizam-se rifampicina e isoniazida para eliminar bacilos persistentes e reduzir o risco de recaída. O regime completo dura, em média, seis meses, podendo se estender em casos de meningite ou TB osteoarticular (WHO, 2008).

A tuberculose resistente representa um desafio maior. A MDR-TB, resistente à rifampicina e isoniazida, exige tratamento com pelo menos quatro drogas de segunda linha, incluindo um agente injetável, por 18 a 24 meses,

com taxas de sucesso inferiores às do tratamento padrão (WHO, 2008). A XDR-TB, resistente ainda a fluoroquinolonas e fármacos injetáveis, demanda esquemas individualizados e uso de medicamentos mais recentes, como bedaquilina e delamanida (WHO, 2008).

Novas drogas e estratégias têm ampliado as opções terapêuticas. Entre os fármacos já incorporados estão bedaquilina, delamanida e pretomanida. Inibidores de DprE1 (OPC-167832, BTZ-043, PBTZ-169), inibidores da cadeia respiratória (telacebec) e derivados da bedaquilina (TBAJ-876, TBAJ-587) estão em estudos clínicos. Oxazolidinonas de nova geração, como sutezolid e delpazolid, buscam menor toxicidade.

Estratégias imunoterapêuticas incluem reposicionamento de drogas (metformina, estatinas, vitamina D), modulação de autofagia/metabolismo e imunoterapias específicas, como IFN- γ e inibidores de *checkpoints*, ainda experimentais. Vacinas em desenvolvimento incluem M72/AS01E, VPM1002, MTBVAC e plataformas inovadoras como subunidades e vacinas mRNA.

Os desafios persistem: necessidade de ensaios randomizados combinando drogas e HDTs, desenvolvimento de biomarcadores para identificar subgrupos beneficiados e avaliação da segurança de imunomodulação intensa. A integração dessas abordagens visa reduzir a duração dos esquemas, melhorar os desfechos em formas resistentes e diminuir sequelas.

CONCLUSÃO

A tuberculose continua sendo uma das principais doenças infecciosas do mundo, desafiando sistemas de saúde mesmo diante de avanços diagnósticos e terapêuticos. O *Mycobacterium tuberculosis* apresenta notável capacidade de persistir no hospedeiro, modulando a resposta

imunológica e explorando mecanismos de evasão que favorecem tanto a latência quanto a doença ativa. O equilíbrio entre defesa imune e dano tecidual permanece um ponto crítico na compreensão da imunopatogênese da doença.

As coinfeções, especialmente com HIV e diabetes mellitus, aumentam a gravidade clínica e complicam o manejo terapêutico, evidenciando a necessidade de estratégias integradas. Outras condições, como hepatites virais e helmintíases, também influenciam a resposta imunológica e o curso clínico da tuberculose.

Do ponto de vista diagnóstico, métodos clássicos como baciloscopia e cultura permanecem centrais, enquanto testes moleculares, como o GeneXpert, trouxeram avanços significativos na detecção precoce e identificação de resistência. Ainda assim, limitações de acesso, desigualdades regionais e a lentidão na confirmação de tuberculose resistente representam importantes desafios.

No campo terapêutico, os esquemas padrão baseados na associação RIPE continuam como base do tratamento, mas a emergência de formas resistentes (MDR-TB e XDR-TB) reforça a necessidade de inovação. Novos fármacos, como bedaquilina, delamanida e pretomanida, aliados a estratégias imunoterapêuticas e vacinas em desenvolvimento, apontam para perspectivas promissoras na melhora dos desfechos clínicos e na redução da carga global da doença.

Conclui-se que o enfrentamento da tuberculose exige um esforço contínuo que integre diagnóstico precoce, terapias inovadoras, manejo de coinfeções e fortalecimento dos sistemas de saúde. O futuro aponta para uma medicina de precisão, capaz de individualizar estratégias de prevenção e tratamento, aproximando a comunidade científica da meta de eliminação global proposta pela Organização Mundial da Saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMADI, M.A. *et al.* Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *American Journal of Gastroenterology*, v. 104, p. 1003, 2009. doi: 10.1038/ajg.2008.162.
- ALVES, A.C.F.P.B. *et al.* Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 6, p. 239, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- CANTALICE FILHO, C. Aspectos clínicos da tuberculose pulmonar em idosos atendidos em Hospital Universitário do Rio de Janeiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, 2007. doi: 10.1590/S1806-37132007000600014.
- CAVALCANTI, Y.V.N. *et al.* Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 16, e729, 2012. doi: 10.1155/2012/745483.
- CHAI, Q. *et al.* Mycobacterium tuberculosis: an adaptable pathogen associated with multiple human diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, 2020. doi: 10.3389/fcimb.2018.00158.
- CHANDRA, P. *et al.* Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 20, p. 750, 2022. doi: 10.1038/s41579-022-00763-4.
- DABLA, A. *et al.* Mycolic acids engage TREM2 receptor to modulate macrophage responses during Mycobacterium tuberculosis infection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.1128/mbio.01456-22.
- DHEDA, K. *et al.* Tuberculosis. *Lancet*, v. 287, p. 1211, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
- DONOGHUE, H.D. & HOLTON, J. Intestinal tuberculosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 22, p. 490, 2009. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283306712.
- FONTANILLA, J.M. *et al.* Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, p. 555, 2011. doi: 10.1093/cid/cir454.
- GARG, R.K. & SOMVANSHI, D.S. Spinal tuberculosis: a review. *Journal of Spinal Cord Medicine*, v. 34, p. 440, 2011. doi: 10.1179/2045772311Y.0000000023.
- GOLDBERG, M.F. *et al.* Evasion of innate and adaptive immunity by Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, v. 2, 2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0005-2013.
- GOLETTI, D. *et al.* [Informações do artigo usado para imunopatogênese]. 2022.
- GOYAL, G. *et al.* Ileocaecal tuberculosis: a diagnostic dilemma revisited. *BMJ Case Reports*, v. 12, e227104, 2019.
- HOWARD, N.C. & KHADER, S.A. Immunometabolism during Mycobacterium tuberculosis infection. *Trends in Microbiology*, v. 28, p. 832, 2020. doi: 10.1016/j.tim.2020.04.010.
- HUDDART, S. *et al.* TB DX: challenges and solutions. *Journal of Health Specialties*, v. 4, p. 235, 2016.
- KOHLI, M. *et al.* Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 8, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.
- KORBEL, D.S. *et al.* Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. *Microbes and Infection*, v. 10, p. 995, 2008.
- KONTSEVAYA, I. *et al.* Update on the diagnosis of tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 30, p. 1115, 2024. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.014.
- LIU, C.H. *et al.* Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 14, p. 963, 2017. doi: 10.1038/cmi.2017.88.
- NATARAJAN, A. *et al.* A systematic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, v. 67, p. 295, 2020. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.
- MOHAMMADNABI, N. *et al.* Mycobacterium tuberculosis: o mecanismo de patogenicidade, respostas imunológicas e desafios diagnósticos. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 38, e25122, 2024. doi: 10.1002/jcla.25122.
- ORGEUR, M. *et al.* Evolution and emergence of Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 48, 2024. doi: 10.1093/femsre/fuae006.
- RAHMAN, F. *et al.* Characterizing the immune response to Mycobacterium tuberculosis infection. *Frontiers in Immunology*, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1437901.
- SIQUEIRA, H.R. Enfoque clínico da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ*, v. 21, p. 15, 2012.