

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 12

IMUNOLOGIA DA TUBERCULOSE: TUBERCULOSE ATIVA *VERSUS* INFECÇÃO LATENTE

LORENZO RIVA EKMAN¹
MATHEUS BRATHWAITE SCHMITT¹
LEONARDO FERREIRA BOENO¹
CAROLINA DE ANDRADE BISSANI¹
EDUARDA DESSANTI BORGES¹
BÁRBARA LINDENMEYER WELTER¹
ISABELLA HERINGER PADILHA¹
ISABELA GIACOMINI SAUERESSIG¹
LORENZO MAGNUS SOTILLE¹
LUIZA RIBEIRO DOTTI¹
ANTÔNIA BELTRÃO LANÇA¹
FRANCISCO KALLFELZ DA COSTA¹
VINICIUS FELIPE REOLON¹

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave

Tuberculose; Mycobacterium tuberculosis; Imunologia.

DOI: 10.59290/9520051059

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), permanece como uma das doenças infecciosas mais relevantes em termos de morbimortalidade global, configurando-se como um importante desafio de saúde pública, especialmente em países subdesenvolvidos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pelo bacilo, embora a maioria dos indivíduos permaneça assintomática, em estado de ILTB. A minoria progride para a forma ativa da doença, que pode se manifestar clinicamente após semanas, meses ou até anos da exposição inicial.

A evolução da infecção pelo Mtb é multifatorial e depende de uma complexa interação entre o bacilo e o sistema imunológico do hospedeiro. Essa interação pode resultar em diferentes desfechos, como a eliminação do patógeno, o estabelecimento de uma infecção latente (ILTB) ou a progressão para a TB ativa. A compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes a esses diferentes desfechos é fundamental não apenas para a elucidação da fisiopatologia da TB, mas também para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais sensíveis e tratamentos e medidas preventivas mais eficazes.

Neste capítulo, serão discutidos os principais aspectos da resposta imunológica à infecção por Mtb, com ênfase nas diferenças entre a TB ativa e a ILTB. Serão abordadas as características da imunidade inata e adaptativa, a formação e manutenção do granuloma, os mecanismos de contenção e de evasão imunológica, os fatores envolvidos na progressão da ILTB para a doença ativa e os biomarcadores imunológicos com potencial valor clínico. O objetivo do capítulo é sintetizar, com base em uma revisão narrativa da literatura científica recente, o conhecimento atual sobre os determinantes

imunológicos que definem o espectro clínico da TB.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de abril a maio de 2025, com o objetivo de discutir os principais mecanismos imunológicos que diferenciam a TB ativa da ILTB causada pelo Mtb.

As buscas bibliográficas foram conduzidas nas bases de dados PubMed e PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes descritores, em inglês, combinados com os operadores booleanos AND e OR: “*tuberculosis*”, “*latent tuberculosis infection*”, “*active tuberculosis*”, “*immune response*”, “*innate immunity*”, “*adaptive immunity*”, “*granuloma*”, “*immune evasion*”, “*biomarkers*” e “*progression to active TB*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra, publicados em inglês ou português, entre os anos de 2010 e 2024, e que abordassem de maneira direta os aspectos imunológicos relacionados à infecção pelo Mtb, com ênfase na diferenciação entre a ILTB e a doença ativa. Foram considerados estudos do tipo revisão narrativa, revisão sistemática, revisão de escopo, meta-análises e artigos originais com foco imunológico.

Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, publicações disponíveis apenas na forma de resumo, estudos que não abordassem diretamente os mecanismos imunológicos da TB ou que não se enquadrassem nos critérios de idioma, período ou tipo de publicação.

Após a aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 11 artigos na análise final. As informações extraídas foram organizadas e discutidas de forma descritiva, estruturadas em categorias temáticas que compõem os tópicos principais da discussão do capítulo: panorama

geral da TB e distinções entre TB ativa e ILTB; respostas imunes inata e adaptativa; formação e manutenção do granuloma; mecanismos imunológicos de contenção da infecção; progressão para a TB ativa; e biomarcadores imunológicos.

DISCUSSÃO

Panorama geral da TB

A TB é uma doença infecciosa crônica causada pelo agente etiológico *Mtb*. O bacilo identificado em 1905 por Robert Koch, algo que lhe propiciou o Nobel de Medicina, é descrito como altamente adaptável e possuidor de diversos mecanismos de evasão para sobreviver dentro de seu hospedeiro. Por isso, atualmente, a TB representa um problema de saúde pública mundial, sendo que em 2023 a doença voltou a ser a principal causa de morte por um único agente infeccioso após ser substituída pelo Covid-19 por três anos, segundo a Organização Mundial da Saúde em 2025.

Além disso, a TB é a maior causa de morte na população com HIV, uma vez que as pessoas com HIV são 16 vezes mais propícias a contraírem TB quando comparadas com indivíduos sem HIV. Ademais, a doença é uma grande causadora de mortes relacionadas a um organismo multirresistente a medicamentos. Inclusive, a TB multirresistente (MDR-TB) é uma crise de saúde e segurança pública, sendo que uma das metas de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas é dizimar a epidemia de TB até 2030. Esse quadro mundial só é possível devido ao mecanismo de contato que o *Mtb* exerce dentro do sistema imunológico do hospedeiro.

O modo de transmissão do *Mtb* é possível a partir do contato com aerossóis (por meio de espirros, tosse ou fala) de outros indivíduos que estejam com a TB ativa em pulmões ou garganta. Na infecção, a interação do *Mtb* com o sistema imune (inicialmente com as células da

imunidade inata) do indivíduo será determinante para os desfechos infecciosos possíveis: eliminação, latência ou progressão para a doença ativa. O curso clínico da doença é dependente de múltiplos fatores. A infecção primária de TB evolui para uma doença ativa em cerca de 10% dos casos e o restante deles desenvolve latência. Dos casos de ILTB, o risco de progressão para a doença ativa é estimado entre 5 e 10%, sendo maior nos primeiros 1 a 2 anos de infecção.

Diferenças entre TB ativa e ILTB

A TB latente é desenvolvida quando os bacilos do *Mtb* atingem os alvéolos, sendo que são fagocitados por macrófagos (predominantemente os do tipo M1 pró-inflamatórios, que são mais eficazes na contenção), células dendríticas e fagócitos, que iniciam uma resposta imune adaptativa, mediada principalmente por células T CD4+. Isso levará a formação de um granuloma pulmonar, característica de um equilíbrio persistente entre o patógeno e o sistema imune, resultando em um quadro assintomático. Nesse granuloma, o *Mtb* permanece viável e em estado não replicante, aguardando um momento propício para a ativação da doença, o que pode levar décadas ou até não acontecer. Esses pacientes terão positividade no teste tuberculínico (TST) e ensaio de liberação interferon-gamma (IGRA), detectando a resposta imunológica ao *Mtb*.

Por outro lado, o quadro de uma TB ativa é possível quando há uma ruptura da contenção imune pelo bacilo, ocorrendo uma replicação ativa do *Mtb* e a apresentação de sintomas clínicos. Nesse caso, os granulomas tornam-se disfuncionais e necróticos, ocorrendo uma replicação descontrolada do bacilo, concomitantemente a um aumento de células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos (macrófagos ricos em lipídeos que promovem evasão

imune) e produção de TGF- β e IL-10, que reduzem a eficácia da resposta imune. É causada inflamação significativa e destruição tecidual. A manifestação clínica se dá pelos sinais e sintomas, sendo eles principalmente febre, tosse, emagrecimento, fadiga, sudorese noturna, fraqueza e dor no peito. Adicionado a isso, existe um alto potencial de transmissão relacionado à TB ativa, dado que é nessa fase que é possível a contaminação.

A atividade da TB não deve ser entendida apenas como uma dicotomia rígida entre latente e ativa, mas como um espectro imunológico. A doença tem maior chance de ser reativada em casos de idade avançada, imunossupressão (como HIV, uso de anti-TNF ou transplantados) ou comorbidades. Entretanto, a maioria das pessoas com ILTB não desenvolve a doença ativa, sendo algo sugestivo de uma eliminação dos bacilos. É importante salientar que o sistema imune de cada indivíduo é essencial para o sucesso de uma resposta adequada à infecções.

Formação e manutenção do granuloma

A formação do granuloma tem um papel evolutivo tanto para o Mtb quanto para o hospedeiro. Ele permite ao hospedeiro conter e prevenir a disseminação da bactéria, sendo que a maioria deles permanece assintomático. No entanto, ele permite ao germe sua latência e reativação, permitindo a transmissão da doença a outras pessoas após muito tempo de latência. É formada a partir da resposta pró-inflamatória do hospedeiro e requer uma expressão equilibrada de citocinas e quimiocinas, como TNF- α e outros.

O granuloma é formado por macrófagos infectados e não infectados, que podem se transformar em macrófagos epitelioides, macrófagos espumosos ou células gigantes multinucleadas. O núcleo central é cercado por neutrófilos, células dendríticas, fibroblastos, linfócitos T e B,

e, com o tempo, se torna um ambiente hipóxico e necrótico. Estudos mostraram que a resposta imune inata é suficiente para iniciar o granuloma e que o recrutamento de macrófagos permissivos, mediado por proteínas micobacterianas (como ESX-1), é essencial. Esses macrófagos podem migrar para formar granulomas secundários. Lipídios micobacterianos também são fundamentais, pois suprimem funções dos macrófagos e atraem mais células, favorecendo a disseminação. Os granulomas variam em composição celular, oxigenação, carga bacteriana e inflamação, e essa heterogeneidade ocorre tanto entre diferentes indivíduos quanto dentro de um mesmo indivíduo.

Resposta imune inata

A resposta imune inata à infecção por Mtb tem papel central na contenção inicial da doença. O reconhecimento do patógeno por receptores do tipo Toll (TLRs) desencadeia vias de transdução de sinal que culminam na produção de citocinas pró-inflamatórias. Esse processo visa conter a replicação bacteriana e iniciar a formação do granuloma. No entanto, o Mtb desenvolveu estratégias para manipular essas vias e favorecer sua sobrevivência intracelular. Diferentes cepas da micobactéria ativam preferencialmente TLR2 ou TLR4, e polimorfismos em genes de TLRs, como observados em populações da Índia, têm sido associados a formas mais graves da doença.

Além disso, intermediários reativos de nitrogênio, como o óxido nítrico, desempenham função antimicrobiana relevante. Os macrófagos alveolares, células sentinelas da imunidade inata, fagocitam o Mtb e definem os rumos da resposta imune subsequente. No entanto, o bacilo pode modular essas células por meio da inibição da fusão fagolisossomal, neutralização de

radicais tóxicos e entrada em um estado de latência intracelular, contribuindo tanto para resistência quanto para persistência da infecção.

Células mieloides como as células dendríticas (DCs) convencionais também participam da imunidade inata por meio da captura de antígenos e sua apresentação a linfócitos T, estabelecendo uma ponte entre as respostas inata e adaptativa. Já os monócitos inflamatórios secretam citocinas como IL-1 α , IL-1 β e TNF- α , além de iNOS, desempenhando papel importante no controle da infecção. Entretanto, sua função pode ser modulada por citocinas como IL-10 e por interferons tipo I e IFN- γ , que ajustam o equilíbrio entre inflamação e imunorregulação.

As DCs inflamatórias derivadas de monócitos (mDCs) representam uma população multifuncional, com capacidade de secretar simultaneamente citocinas pró e anti-inflamatórias. Altamente migratórias, concentram-se no parênquima pulmonar e sua atividade é fortemente regulada por interferons do tipo I, que suprimem a produção de IL-1 e iNOS e aumentam a liberação de IL-10.

Por fim, os neutrófilos têm papel ainda controverso na TB. Embora sejam as células mais abundantes nas vias aéreas de pacientes com doença ativa, seu impacto pode ser tanto protetor quanto deletério. Contribuem para a defesa antimicrobiana via produção de espécies reativas de oxigênio, TNF- α e formação de armadilhas extracelulares (NETs). Podem auxiliar na apresentação antigênica e, por outro lado, podem assumir fenótipo imunoregulador com produção de IL-10 e estão implicados na necrose tecidual, cavitação pulmonar e progressão da doença em estágios avançados.

Resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa desempenha um papel central na contenção da infecção por Mtb e na determinação dos desfechos clínicos

da TB, como a latência ou a progressão para doença ativa. Após a exposição inicial ao Mtb e a ativação da imunidade inata, a transição para a fase adaptativa é crítica para o controle a longo prazo da infecção. Essa resposta, embora altamente especializada e direcionada, é alvo constante de subversão por parte do bacilo, o que contribui para a complexidade e a persistência da doença.

O início da imunidade adaptativa ocorre quando antígenos do Mtb, processados por células apresentadoras (como macrófagos e células dendríticas), são apresentados às células T no contexto das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A apresentação via MHC classe II ativa linfócitos T CD4⁺, enquanto a via MHC classe I estimula células T CD8⁺. Esse processo é fundamental para a diferenciação de células T em subtipos efetores e de memória. Contudo, o Mtb desenvolveu mecanismos sofisticados para interferir nessa ativação, incluindo a inibição da maturação das células dendríticas, a redução da expressão de MHC-II e a indução de citocinas reguladoras como IL-10, que limitam a ativação e proliferação de células T.

As células T CD4⁺, especialmente do subtipo Th1, são consideradas o principal eixo da resposta protetora adaptativa contra o Mtb. Elas secretam grandes quantidades de interferon-gama (IFN- γ), que ativa macrófagos para uma resposta antimicrobiana mais eficaz, com produção de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio capazes de destruir o bacilo fagocitado. Além disso, a interação entre linfócitos T e macrófagos ocorre de forma dinâmica dentro dos granulomas, que são estruturas organizadas formadas para conter a infecção. No entanto, em muitos casos, a arquitetura do granuloma impede o contato eficiente entre essas células, limitando a ação das respostas efetoras.

Outras subpopulações de linfócitos T também desempenham papéis relevantes. As células Th17, por exemplo, produzem IL-17 e estão envolvidas no recrutamento de neutrófilos e na manutenção das barreiras mucosas, embora sua importância na proteção contra o Mtb ainda seja menos estabelecida que a das Th1. Já os linfócitos T CD8⁺ exercem funções citotóxicas, promovendo a destruição de células infectadas por meio de granzimas e perforina, além de produzirem IFN- γ e TNF- α , o que reforça a ativação de macrófagos. A eficácia dessa resposta citotóxica, contudo, também pode ser comprometida pela capacidade do Mtb de inibir a apresentação antigênica cruzada e de se esconder em nichos celulares inacessíveis.

Durante a fase de latência, a resposta adaptativa é sustentada por células T de memória. Nesse estágio, predominam células T de memória central (TCM), capazes de se proliferar rapidamente e de migrar para os tecidos inflamatórios em caso de reativação da infecção. Em contraste, na TB ativa, observa-se um predomínio de células de memória efetora (TEM), que refletem um estado de resposta inflamatória exacerbada, porém menos duradoura.

A resposta adaptativa também é influenciada por fatores externos e condições clínicas do hospedeiro. Em indivíduos imunossuprimidos, como pessoas vivendo com HIV, a depleção de células T CD4⁺ compromete severamente a contenção do Mtb, facilitando a reativação da ILTB. Curiosamente, mesmo em coinfectados, alguns marcadores funcionais das células T, como a produção de IFN- γ e IL-2, podem permanecer relativamente preservados, o que demonstra a complexidade e a resiliência parcial da resposta adaptativa frente à imunodeficiência.

Mecanismos imunológicos de contenção da infecção e progressão para TB ativa

Após a exposição ao Mtb, a maioria dos indivíduos infectados é capaz de conter a infecção em sua forma latente, sem sinais ou sintomas clínicos. Entretanto, 5 a 10% desses indivíduos progridem para a forma ativa no decorrer de suas vidas, especialmente ao serem expostos a fatores de risco que comprometam o sistema imune.

A diferença entre contenção e progressão é determinada pela natureza imunológica do hospedeiro e pela habilidade do Mtb de subverter os mecanismos de defesa já abordados anteriormente. A infecção se inicia nos alvéolos pulmonares, local onde os bacilos sofrem fagocitose pelos macrófagos residentes. A detecção dos componentes micobacterianos por receptores padrão, induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, que recrutam outras células do sistema imune inato. Apesar da resposta inicial, o Mtb apresenta diversos e sofisticados mecanismos de evasão, como o poder de inibir a maturação do fagossomo e sua fusão com o lisossomo, impedir a autofagia através da produção de proteínas que danificam a membrana fagossomal, permitindo não somente a sobrevivência do bacilo, como a redução da exposição de antígenos imunogênicos ao sistema adaptativo. Ainda, o Mtb promove a morte celular por meio de necrose em detrimento da apoptose, o que leva à liberação descontrolada de bacilos no meio extracelular e favorece sua disseminação.

Com o progresso da resposta imune, ocorre a formação do granuloma, abordada de maneira mais aprofundada na subseção anterior, que atua como barreira imunológica, limitando a disseminação bacteriana e restringindo o crescimento do Mtb. No entanto, esse equilíbrio é frágil. Com o tempo, o granuloma pode se tornar hostil para o sistema imune, sobretudo por

conta da necrose caseosa no centro da lesão, formadora de zona hipóxica e pouco vascularizada, o que, ao mesmo tempo que impede o crescimento ativo do bacilo, limita a penetração de células imunes e de fármacos, favorecendo a persistência bacteriana em estado latente.

A progressão para a forma ativa de infecção representa um desequilíbrio entre os mecanismos de contenção imunológica já discutidos e os fatores que favorecem a sobrevivência e a replicação do Mtb. Situações de imunossupressão ou disfunção do mecanismo complexo do granuloma tuberculoso podem interferir nesse equilíbrio e permitir a reativação da doença. Vale ressaltar que, mesmo na latência, o Mtb permanece metabolicamente ativo, sob vigilância constante de células do sistema imune do hospedeiro.

Alterações imunológicas progressivas, como a exaustão funcional das células T CD4⁺ e o aumento da atividade de células Treg, comprometem a resposta efetora e favorecem a evasão do bacilo. Paralelamente, a polarização dos macrófagos para o fenótipo M2 reduz sua atividade microbicida, enquanto a necrose caseosa e a ruptura dos granulomas facilitam a disseminação bacilar para o espaço aéreo. Ademais, como já mencionado, fatores sistêmicos como HIV, diabetes, drogas imunossupressoras e desnutrição aumentam o risco de reativação. Estudos apontam que indivíduos que progridem para TB ativa apresentam assinaturas pró-inflamatórias e genes relacionados à senescência e remodelamento tecidual mais pronunciados, achados que sustentam o conceito de que a progressão da TB acontece em um contínuo clínico e imunológico, com fases subclínicas que representam oportunidades críticas para diagnóstico precoce e intervenção.

Biomarcadores imunológicos

No que diz respeito ao panorama das diferenças entre TB ativa e a ILTB, a principal lacuna existente, reforçada nos artigos analisados, é a ausência de um teste diagnóstico capaz de diferenciar esses dois estágios da patologia.

Atualmente, os testes mais utilizados são o TST, o qual utiliza a tuberculina, um derivado proteico purificado da Mtb, para analisar a resposta imunológica e identificar possível exposição à bactéria, e o IGRA, mais utilizado em pessoas vacinadas com a BCG e que utiliza uma amostra de sangue para testar a exposição a proteínas específicas do Mtb, avaliando se haverá liberação de IFN- γ pelos linfócitos T. Ambos os testes supracitados não têm a capacidade de distinguir a ILTB da TB ativa, e não identificam quem irá progredir para TB ativa, levando ao foco principal das pesquisas realizadas.

Pollock *et al.* (2013) realizaram um estudo com adultos separados em grupos pela presença de TB ativa ou ILTB, por meio das técnicas ELISpot de IFN- γ para triagem inicial, citometria de fluxo multiparamétrica para avaliação funcional (IFN- γ , IL-2, TNF- α) e fenotípica (CD45RA, CCR7, CD127), análise de subconjuntos de memória (naïve, TCM, TEM, TEMRA) e geração de curvas ROC. Nele, foram encontrados resultados favoráveis principalmente com relação às respostas de células T CD4⁺ e CD8⁺, os quais indicam: frequências mais altas de células T CD4⁺ e CD8⁺ específicas para PPD e antígenos RD1 que produziam IFN- γ , TNF- α ou ambos, comparados com ILTB; predominância de células T Central Memory (TCM) na ILTB e predominância de células T de memória efetora (TEM) na TB ativa; expressão de CD127 significativamente reduzida nas células T CD4⁺ específicas em TB ativa, sinalizando ativação e diferenciação terminal. Além disso, o subconjunto CD4⁺ TNF- α -only

CD45RA⁺CCR7⁻CD127⁻ (TEFF) foi marcador altamente discriminatório.

Liu *et al.* (2017) realizaram um estudo com foco nos mecanismos da imunidade inata contra o Mtb, chegando aos seguintes resultados acerca da presença de células do sistema imunológico nas diferentes formas da doença: excesso de neutrófilos e aumento de macrófagos espumosos e células gigantes multinucleadas altamente relacionados com a imunopatologia da TB ativa; macrófagos M1 (pró-inflamatórios) mais associados à ILTB; macrófagos M2 (reguladores) mais relacionados à progressão para a TB ativa.

Outros biomarcadores também foram abordados, como: citocinas e quimiocinas, associando a coexpressão de IL-2 + IFN- γ por células T CD4⁺ com a ILTB estável; perfis transcricionais (expressões gênicas), indicando que perfis sanguíneos de RNA mensageiro revelam assinaturas de progressão para TB ativa; resposta de anticorpos, revelando que anticorpos contra antígenos glicolipídeos do Mtb (ex: LAM, arábino mannan) têm potencial como marcadores de exposição e resposta, e que anticorpos específicos podem distinguir entre diferentes estados de infecção, embora com limitações em sensibilidade/especificidade.

Por mais que muitos resultados favoráveis tenham sido obtidos, é importante salientar que

nenhum estudo ainda é totalmente conclusivo. Por isso, segue sendo extremamente necessária a busca por biomarcadores imunológicos que contribuam efetivamente para o diagnóstico diferencial entre TB ativa e ILTB, bem como para uma possível progressão da ILTB à TB ativa.

CONCLUSÃO

A imunologia da tuberculose revela a complexidade da interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o sistema imune do hospedeiro, sendo determinante para os diferentes desfechos clínicos da infecção. A distinção entre TB latente e ativa envolve não apenas o comportamento do bacilo, mas principalmente a competência imunológica individual e os mecanismos de contenção ou falha dessa resposta. A formação e a manutenção dos granulomas, o papel das células T CD4⁺ e CD8⁺ e as estratégias de evasão imunológica do Mtb reforçam o caráter dinâmico e multifacetado da doença. Apesar dos avanços na identificação de biomarcadores imunológicos promissores, ainda persiste o desafio de obtenção de ferramentas diagnósticas capazes de diferenciar com precisão os estágios da infecção. A compreensão adequada desses mecanismos imunológicos é essencial para o aprimoramento das estratégias clínicas e terapêuticas no enfrentamento global da TB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical and Developmental Immunology*, v. 2011, 2011. doi: 10.1155/2011/814943.
- BOOM, W.H *et al.* The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, p. 773, 2021. doi: 10.1172/JCI136222.
- CADENA, A.M. *et al.* Heterogeneity in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, p. 691, 2017. doi: 10.1038/nri.2017.69.
- COPPOLA, M.T. *et al.* Cell-mediated immune responses to in vivo-expressed and stage-specific *Mycobacterium tuberculosis* antigens in latent and active tuberculosis across different age groups. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 213, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00103.
- CRONAN, M.R. In the thick of it: formation of the tuberculous granuloma and its effects on host and therapeutic responses. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.820134.
- DUTTA, N.K. & KARAKOUSIS, P.C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 78, p. 343, 2014. doi: 10.1128/MMBR.00010-14.
- 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.
- MOHAMMADNABI, N. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*: the mechanism of pathogenicity, immune responses, and diagnostic challenges. *Infection and Drug Resistance*, v. 17, p. 189, 2024. doi: 10.1002/jcla.25122.
- POLLOCK, K.M. *et al.* T-cell immunophenotyping distinguishes active from latent tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 208, p. 952, 2013. doi: 10.1093/infdis/jit265.
- RUIZ-SÁNCHEZ, B.P. *et al.* Differential activation of innate and adaptive lymphocytes during latent or active infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 112, p. 93, 2022. doi: 10.1111/1348-0421.13019.