

CAPÍTULO 3

PATOGÊNESE DA TUBERCULOSE PULMONAR EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BHENISE VITÓRIA SANTOS NUNES¹
DRIELI LEITE AMARAL¹
JAIME DE LIMA SOUZA JUNIOR¹
LAÍS DE SOUZA ALMEIDA¹
MARIANE KOLANDJIAN ROCHA¹
OLÍVIA ROSA LEMES DE MOURA¹
RAUL KONRAD GONZAGA¹
SAMUEL PINTO¹
VINÍCIUS SOARES SILVA PEDROZO¹

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose Pulmonar; Fisiopatologia; Mycobacterium tuberculosis.

INTRODUÇÃO

Em 1882, o microbiologista alemão Robert Koch identificou que o bacilo *Mycobacterium tuberculosis* causava a tuberculose (TB) (FOGEL, 2015). Trata-se de uma doença infectocontagiosa disseminada de pessoa a pessoa por meio de gotículas de aerossóis que contêm o patógeno (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; SILVA *et al.*, 2018).

Ainda hoje, o estudo da fisiopatologia da TB faz-se relevante, visto que a doença é a principal causa de mortes por doenças infecciosas em adultos, com mais de 10 milhões de novos casos a cada ano (FURIN *et al.*, 2019). Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que, dentre as doenças causadas por um único agente infeccioso, a TB é a que apresenta maior letalidade (CHURCHYARD *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018). Desse modo, a TB é um problema grave de saúde pública mundial (SILVA *et al.*, 2018). Os humanos são o único reservatório conhecido do complexo *M. tuberculosis* (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; MASHABELA *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Destaca-se que o complexo *M. tuberculosis* é tanto um agente patogênico como um simbiote (PAI *et al.*, 2016).

O bacilo da TB espalha-se de pessoa para pessoa quase que exclusivamente por partículas aerossolizadas. Isto porque, durante o contágio, partículas contendo bacilos transitam pela região nasofaríngea ou traqueobrônquica e são depositadas nas vias aéreas distais (BUSSI & GUTIERREZ, 2019). As manifestações clínicas da doença decorrem de respostas imunológicas do hospedeiro à infecção pelas micobactérias e aos seus antígenos (SILVA *et al.*, 2018).

A TB no adulto inicia-se com sintomas inespecíficos, como febre diurna, sudorese

noturna, perda ponderal de peso, mal-estar e fraqueza (SILVA *et al.*, 2018). Com a progressão da patologia, a tosse passa a ser mais frequente. Portanto, adota-se que qualquer indivíduo com tosse há mais de três semanas é classificado como sintomático respiratório e deve ser submetido a investigação para TB (SILVA *et al.*, 2018; FURIN *et al.*, 2019). Nessa perspectiva, o curso do tratamento da TB depende se a doença está em estado latente ou ativo e seu tratamento se dá por combinação de diversos fármacos anti-TB, sendo uma doença curável (FOGEL, 2015; FURIN *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2018). Cabe ressaltar que os esforços de prevenção têm se concentrado na vacinação contra a TB, como é o caso da vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin), que está no Programa Nacional de Imunização (SILVA *et al.*, 2018).

Dessa forma, o objetivo desta revisão literária foi descrever os mecanismos patogênicos da TB em indivíduos adultos, identificar os mecanismos imunológicos ativados na doença, citar os principais métodos diagnósticos e apresentar as classificações da enfermidade.

MÉTODOS

O presente capítulo pautou-se na análise de artigos e livros de áreas médicas específicas. Foram utilizadas buscas em plataformas digitais como: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Google Acadêmico e as bases de dados UpToDate e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), durante os períodos de junho e julho de 2021.

Em busca de se obter uma análise centrada nas descobertas científicas atuais referentes à

patogênese da tuberculose pulmonar, foram selecionados 21 artigos publicados de 2011 a 2021, encontrados nas línguas portuguesa e inglesa. Trabalhos anteriores à janela temporal estipulada foram excluídos com o intuito de produzir uma revisão mais atualizada sobre o assunto.

Os principais descritores utilizados em português e inglês foram: “Tuberculose Pulmonar”, “Tuberculose”, “Fisiopatologia”, “*Mycobacterium tuberculosis*”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A TB, doença infectocontagiosa, atinge primariamente os pulmões, através da inalação de gotículas contendo o bacilo do complexo *M. tuberculosis* aerossolizadas, de 5 a 10 microns, as quais conseguem atingir os espaços alveolares (VON REYN, 2021; SILVA *et al.*, 2018).

O bacilo *M. tuberculosis* pertence a um conjunto de outras micobactérias de mesmo gênero, no entanto, referidas como não tuberculosas. Possui forma bacilar e uma parede celular rica em ácido micólico, o que confere ao agente etiológico a característica de Gram positivo e de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (VON REYN, 2021). Tal caráter permite ao complexo *M. tuberculosis* ultrapassar as barreiras imunológicas do indivíduo e se utilizar de estratégias de subversão imunológica para potencializar sua transmissão pelo trato respiratório (GAGNEUX, 2018).

No Brasil, foram registrados por volta de 69.000 casos de TB e aproximadamente 4.500 mortes no ano de 2015 (CARVALHO *et al.*, 2018). Em um contexto global, desde 2003, há uma tendência de queda lenta da incidência dessa doença. No entanto, há muitos fatores de risco que acabam por fazer com que a TB ainda seja muito presente, sejam eles relacionados a

condições biológicas do indivíduo ou a questões sociais e ambientais. Dentre os primeiros, uma imunidade prejudicada pode acarretar uma maior incidência de TB. Nesse sentido, destaca-se a infecção por HIV como um dos agravantes dessa situação. Os indivíduos infectados por esse vírus têm um risco de 6 a 19 vezes maior de desenvolver a TB, sendo que esse número varia de acordo com o comprometimento do sistema imunológico (HORSBURGH JR, 2021).

Diante disso, convém destacar que a transmissão da TB depende de fatores relativos ao hospedeiro e à bactéria, além da proximidade entre os indivíduos, do tempo de contato, da continuidade da interação e do ambiente onde a interação ocorre. Indivíduos que apresentam TB pulmonar e baciloscopia de escarro positiva transmitem a doença mais frequentemente (KOZAKEVICH & SILVA, 2016; CHURCHYARD *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018).

Para que a infecção se concretize, o agente infeccioso deve passar por diversos pontos de interação (PI), os quais servem como barreira contra uma infecção pulmonar efetiva e apresentam múltiplas estratégias de defesa altamente efetivas que permitem a eliminação de 99% dos micróbios inalados, como a limpeza mucociliar, que remove fisicamente os micróbios; a secreção de várias enzimas e mediadores (pró e anti-inflamatórios) para combater a infecção; e o reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos, por receptores expressos no epitélio pulmonar e nas células mieloides (TORRELLES & SCHLESINGER, 2017). É importante enfatizar os principais PIs superados pelo patógeno para que a infecção se estabeleça.

Antes de atingir o primeiro PI, o patógeno passa pela cavidade nasal, a qual apresenta

fatores físicos e imunes que podem impedir uma infecção. Somente aqueles que superam esses fatores atingem o primeiro PI: a traqueia e os brônquios principais. Essa região apresenta um epitélio pseudoestratificado ciliado colunar cujos cílios, revestidos por muco, desempenham um movimento rítmico que contribui para a limpeza mucociliar. O segundo PI é a divisão dos brônquios em bronquíolos terminais e respiratórios, cuja anatomia dificulta o trânsito do microrganismo até os alvéolos. O terceiro PI é representado pelos alvéolos e sacos alveolares. Em cada saco alveolar, há o surfactante pulmonar que apresenta proteínas e lipídios os quais auxiliam a ação de células residentes (macrófagos alveolares) e células recrutadas (monócitos, linfócitos e neutrófilos). Por último, o quarto PI é o granuloma formado no pulmão após a chegada do patógeno, que apresenta macrófagos espumosos, células epitelioides, células multinucleadas gigantes e, às vezes, células *natural killer* (NK), células dendríticas e neutrófilos (TORRELLES & SCHLESINGER, 2017).

As manifestações clínicas da TB derivam das respostas imunes do hospedeiro à infecção iniciada pela disseminação de micobactérias e antígenos do bacilo. Com o objetivo de se defender, o organismo dispara reações inflamatórias para eliminar ou conter o agente invasor (PAI *et al.*, 2016). Caso o indivíduo não tenha tido contato prévio com o complexo *M. tuberculosis*, iniciará uma resposta inflamatória inespecífica, por imunidade inata, visando conter a multiplicação dos agressores (GAGNEUX, 2018; MASHABELA *et al.*, 2019). Entretanto, somente uma resposta inespecífica não será suficiente no caso desse patógeno, sendo necessária também uma resposta por imunidade adaptativa, através de

uma reação inflamatória específica, granulomatosa, para conseguir controlar o crescimento bacteriano e não desenvolver a doença. Portanto, após primeiro contato, a resposta imune vai desenvolver hipersensibilidade do tipo tardia, mediada por células, e aumento da resistência do indivíduo, características da TB primária (KUMAR *et al.*, 2018).

A TB primária geralmente é assintomática e sua única evidência de infecção são nódulos fibrocalcificados localizados na região subpleural (GAGNEUX, 2018). O resultado da infecção vai depender diretamente do desenvolvimento da imunidade antimicrobacteriana mediada por células T. Essas células controlam a resposta do hospedeiro e desencadeiam o desenvolvimento de lesões patológicas como granulomas e cavitação (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; FURIN *et al.*, 2019; GAGNEUX, 2018; PAI *et al.*, 2016). A primoinfecção se dá após a inalação de bacilos que chegam nos alvéolos e atraem neutrófilos e macrófagos alveolares. Esses neutrófilos são gradativamente substituídos por macrófagos, células nas quais a linhagem virulenta de micobactéria entra por endocitose. Essa entrada é mediada por receptores macrofágicos expressos na superfície celular, incluindo o receptor de manose e o receptor complemento tipo 3 (CR3), que reconhecem componentes das paredes dos microrganismos como carboidratos e tuberculoproteína (CHURCHYARD *et al.*, 2017; MASHABELA *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Após o reconhecimento, o macrófago inicia a fagocitose da micobactéria. No entanto, a bactéria impede a formação do fagolisossomo por manipulação endossomal, inibindo o aumento da acidez e da quantidade de cálcio citoplasmático, principais meca-

nismos ativadores das enzimas (PAI *et al.*, 2016).

Após evitar a fagocitose, o bacilo aproveita o material disponível no citoplasma da célula de defesa para se multiplicar e proliferar. Protegido pelas respostas microbidas anormais, o *M. tuberculosis* inicia uma replicação desordenada, até acarretar na liberação por rompimento do fagócito (FURIN *et al.*, 2019). Apesar de não formar o fagolisossomo, os macrófagos continuam tentando ativar a resposta inflamatória, produzindo citocinas e mediadores que vão recrutar outras células imunes e causando também danos teciduais pulmonares (CHURCHYARD *et al.*, 2017). Após três semanas da infecção, os macrófagos alveolares vão apresentar as proteínas das micobactérias pelo MHC II ao receptor TCR dos linfócitos T CD4+. Os macrófagos infectados secretam interleucina-12 (IL-12) e interleucina-18 (IL-18) enquanto liberam antígenos de bacilos processados, que são levados até os linfonodos traqueobrônquicos e apresentados aos linfócitos (PAI *et al.*, 2016). A influência da IL-12 e da IL-18 faz com que as células T CD4+ se diferenciem em TH1, que secretam citocinas, sobretudo interferon-gama (IFN-gama), principal substância ativadora dos macrófagos, tornando-os capazes de conter a infecção e criar um ambiente hostil, para destruir as micobactérias. Macrófagos ativados aumentam a produção de óxido nítrico (NO) e radicais livres, atuando como bactericidas, liberam algumas citocinas e produzem algumas quimiocinas, dentre elas o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa), fundamental para o recrutamento de monócitos, para iniciar a formação do granuloma, regulando a hipersensibilidade tardia. Portanto, linfócitos T CD4+ têm papel crucial na imunidade mediada por células, pois são responsáveis direta e

indiretamente pela produção de mediadores de inflamação e contenção bacteriana, IFN- gama, TNF-alfa e NO (FOGEL, 2015; FURIN *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2018; PAI *et al.*, 2016).

O TNF-alfa recruta os monócitos formando os histiócitos epitelioides que, junto às células imunes nas periferias, circundam o local da infecção na tentativa de isolar a bactéria, criando um granuloma, com células gigantes no centro. Os macrófagos também vão se diferenciar em células epitelioides, se aglomerar formando sincícios, e dar origem às células gigantes multinucleadas (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; FURIN *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Os granulomas, cujo conjunto é chamado de nódulo de Ghon, vão se formar preferencialmente na região inferior do lobo pulmonar superior ou na região superior do lobo inferior, onde a concentração de oxigênio e ventilação são maiores (TORRELLES & SCHLESINGER, 2017). Após a formação do granuloma inicial, tem-se um aumento na quantidade de células que o compõe, isolando seu centro em relação à chegada de oxigênio e nutrientes. Assim, o centro do granuloma passa a sofrer necrose por hipóxia e recebe o nome de necrose caseosa (KUMAR *et al.*, 2018).

A área de consolidação inflamatória, que compreende o granuloma, a necrose caseosa, os bacilos e as células imunes, é conhecida como foco de Ghon. Durante esse processo de lesão do parênquima respiratório também pode ocorrer uma lesão linfonodal. Bacilos livres, nos espaços aéreos, ou no interior de macrófagos, seguem a via de drenagem linfática em direção aos nódulos linfáticos hilares onde, assim como no parênquima respiratório, ocorre a formação do granuloma com necrose caseosa. Esse conjunto de lesões parenquimatosas e linfonodais é chamado de

complexo de Ghon (GAGNEUX, 2018; PAI *et al.*, 2016).

Teoricamente, junto ao fenômeno da hipóxia e morte tecidual no centro dos granulomas, deveria ocorrer a morte do microrganismo aeróbico restrito, porém alguns bacilos conseguem ficar no estado viável, latente. A cura ocorre na maioria dos casos de TB primária com destruição do microrganismo, processo de cicatrização e reparo das lesões. O tecido encapsulado pelo granuloma sofre fibrose progressiva, retração, cicatrização e calcificação. Esse último processo é detectável em radiografias. Exemplo disso é o achado do complexo de Ranke, fruto da calcificação de um complexo de Ghon que foi disseminado para outros órgãos, por vias linfáticas e hematogênicas, mas também é controlado pela imunidade mediada por células (FOGEL, 2015; MASHABELA *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Normalmente, após um longo período de tempo da primoinfecção, pode observar-se a ocorrência da TB secundária, a qual, por se manifestar tardiamente, encontra um ambiente já sensibilizado pelos antígenos. Isso leva a manifestações clínicas evidentes, marcadas por lesões que evoluem rapidamente para cavitação e por um aumento no processo fibrótico. Na TB secundária há uma disseminação acentuada dos patógenos pelas vias aéreas, o que é caracterizado como transmissão ativa (PAI *et al.*, 2016; KOZAKEVICH & SILVA, 2016).

A cavitação tem início com a erosão do centro necrótico de um abscesso pulmonar, formando uma cavidade, na qual continuam presentes alguns detritos necróticos. Esses detritos irão mobilizar pequena quantidade de fagócitos e granulócitos que, somada aos altos níveis de oxigênio dentro da cavidade, fornece um ambiente favorável para altas taxas de

replicação bacteriana. A rápida proliferação aumenta as chances de mutação e resistência a medicamentos (URBANOWSKI *et al.*, 2020).

A forma secundária da doença pode ter duas causas principais: a recontaminação por cepas mais virulentas ou a reativação de bacilos que estavam na forma latente. Essa última constitui a causa mais comum de TB secundária em pacientes imunossuprimidos (KOZAKEVICH & SILVA, 2016).

Acredita-se que a reativação se relaciona com as respostas das células T na TB secundária. Essa hipótese é sustentada pelo fato de que, em algumas deficiências genéticas, como na sinalização de IL-12 ou na sinalização de IFN-gama, o indivíduo se torna mais suscetível à TB. Outro respaldo se encontra em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), causada pelo vírus HIV, os quais apresentam depleção das células T CD4, favorecendo a instauração e reativação da doença (BELL & NOURSADEGHI, 2017).

O teste da tuberculina é o padrão internacional para a triagem da TB e sinaliza o desenvolvimento da hipersensibilidade. Todavia, esse teste não confirma diagnóstico da enfermidade, sinalizando apenas o contato anterior com o bacilo ou com a cepa vacinal (SILVA *et al.*, 2018).

Entre os principais procedimentos diagnósticos tem-se a baciloscopia, caracterizada pela análise de BAAR, como é o caso do complexo *M. tuberculosis*, no escarro ou aspirado pulmonar e posteriormente a coloração pela técnica de Ziehl-Nielsen. É o exame mais comum, sendo possível executá-lo em locais com pouca infraestrutura (SILVA *et al.*, 2011).

Por outro lado, o diagnóstico pode ser feito por meio de cultura do material biológico positivo (fragmentos, tecido e secreções) (SILVA *et al.*, 2011). Com isso, tal método é

realizado por meio da cultura do material coletado, com segregação e identificação do bacilo. O meio de cultura mais comum para o isolamento da bactéria é o de Lowenstein-Jensen, que propicia o crescimento da maioria das micobactérias no meio. O aumento da quantidade de bacilos do complexo *M. tuberculosis* ocorre aproximadamente no 28º dia de incubação à temperatura de 37º C. É perceptível que tal exame exige um tempo maior para a sua conclusão, necessitando de recursos específicos e uma estrutura melhor (BARRETO *et al.*, 2014).

Outrossim, o exame radiológico pode ser um método de avaliação inicial, mesmo que apresente baixa especificidade diagnóstica, já que pode ser útil para definir a forma de apresentação da doença, avaliar possíveis comorbidades e acompanhar a evolução da patologia durante o tratamento. Nesse tipo de exame, pode-se observar alterações no parênquima, nos brônquios segmentares e lobares e aumento dos linfonodos hilares ou mediastinais (SILVA *et al.*, 2021). A tomografia computadorizada é mais específica do que a radiografia e é recomendada em caso de baciloscopia do escarro negativa, para obter mais informações (CAPONE *et al.*, 2017). Permite identificar mudanças fisiológicas que ocorrem preferencialmente nas regiões dos ápices pulmonares, como pequenos nódulos de

espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou acomodados em trevo (“sinal do trevo”). Esse método também possibilita a observação da TB ativa, caracterizada por focos de consolidação (com ou sem broncograma aéreo), nódulos parenquimatosos, erosões, padrão de árvore em brotamento e deformações brônquicas, como obstrução e bronquiectasia (SILVA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado, o complexo *M. tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, provoca maior incidência de casos em indivíduos em vulnerabilidade social e possui contágio por gotículas aerossóis. Além disso, notou-se que a patogenia da TB decorre da resposta imunológica do hospedeiro. Outrossim, percebe-se que a TB é dividida em primária e secundária. Ademais, a triagem é feita pelo teste da tuberculina e o diagnóstico é feito principalmente por testes de baciloscopia e de cultura, também podendo ser utilizados exames de imagem. Tendo em vista a incidência relativamente alta na população e sua taxa de mortalidade, concentradas em países subdesenvolvidos, em destaque, o Brasil, urge a necessidade de novos estudos para aperfeiçoar o diagnóstico e o tratamento e facilitar o planejamento de políticas públicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETO, A.M.W. *et al.* O diagnóstico da tuberculose. In: PROCÓPIO, M.J., organizadora. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: Editora FioCruz, 2014.
- BELL, L.C.K. & NOURSADEGHI, M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, p. 80, 2017.
- BUSSI, C. & GUTIERREZ, M.G. Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 43, p. 341, 2019.
- CAPONE, R.B. *et al.* Tomographic aspects of advanced active pulmonary tuberculosis and evaluation of sequelae following treatment. *Hindawi: Pulmonary Medicine*, v. 2017, 2017.
- CARVALHO, A.C.C. *et al.* Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, p. 134, 2018.
- CHURCHYARD, G. *et al.* What we know about tuberculosis transmission: an overview. *Journal of Infectious Diseases*, v. 216, p. 629, 2017.
- FOGEL, N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*, v. 95, p. 527, 2015.
- FURIN, J. *et al.* Tuberculosis. *The Lancet*, v. 393, 2019.
- GAGNEUX, S. Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, p. 202, 2018.
- HORSBURGH JR, C.R. Epidemiology of tuberculosis. *UpToDate*, 26 apr. 2021. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?search=epidemiology of tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?search=epidemiology%20of%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 6 jul. 2021.
- KOZAKEVICH, G.V. & SILVA, R.M. Tuberculose: revisão de literatura. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 44, p. 34, 2016.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins patologia básica. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
- LARDIZABAL, A.A. *et al.* Diagnosis of latent tuberculosis infection. *Microbiology Spectrum*, v. 5, 2017.
- MASHABELA, G.T. *et al.* Mycobacterium tuberculosis metabolism. *Microbiology Spectrum*, v. 7, p. 1107, 2019.
- PAI, M. *et al.* Tuberculosis. *Nature Reviews: Disease Primers*, v. 2, p. 16076, 2016.
- SILVA, A.T.P. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, 2011.
- SILVA, D.R. *et al.* Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, 2021.
- SILVA, M.E.N. *et al.* General aspects of tuberculosis: an update on the etiologic agent and treatment. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 50, p. 228, 2018.
- TORRELLES, J.B. & SCHLESINGER, L.S. Integrating lung physiology, immunology, and tuberculosis. *Trends in Microbiology*, v. 25, p. 688, 2017.
- URBANOWSKI, M.E. *et al.* Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, e117, 2020.
- VON REYN, C.F. Tuberculosis: natural history, microbiology, and pathogenesis. *UpToDate*, 15 sep. 2021. Disponível em: www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis?search=Tuberculosis:%20Natural%20history,%20microbiology,%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 5 jul. 2021.