

## Artigo de Revisão

**Efeitos da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* no pulmão e no sistema imune: uma revisão integrativa\****Effects of Mycobacterium tuberculosis infection on the lungs and the immune system: an integrative review***Lucca Tamara Alves Carretta<sup>1</sup>, Luiza Pardini Couto<sup>2</sup>, Mariana Schroth Baptista<sup>3</sup>, Pedro Rodrigues Teixeira<sup>4</sup>, Thais Rabelo Mestria<sup>5</sup>, Luciene Lage da Motta<sup>6</sup>, Priscila Pinto e Silva dos Santos<sup>7</sup>, Rodrigo Moraes<sup>8</sup>.**

Carretta LTA, Couto LP, Baptista MS, Teixeira PR, Mestria TR, Motta LL, Santos PPS, Moraes R. Efeitos da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* no pulmão e no sistema imune: uma revisão integrativa / *Effects of Mycobacterium tuberculosis infection on the lungs and the immune system: an integrative review*. Rev Med (São Paulo). 2024 jan.-fev.;103(1):e-220932.

**RESUMO: Introdução:** Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), um bacilo aeróbio estrito, não encapsulado e não esporulado. **Objetivo:** Compilar os efeitos da infecção por Mtb no pulmão e no sistema imune. **Método:** Revisão integrativa realizada entre maio e junho de 2023, na base de dados PubMed, com as seguintes estratégias de busca: “*Tuberculosis, Pulmonary*” AND *Necrosis*; “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “*lung injury*”; “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “*immune system*” AND *Inflammation*. Foram selecionados artigos originais publicados entre 2018 e 2023 que atendessem ao objetivo desta revisão. **Resultados:** Obteve-se um total de 134 artigos com a busca, dos quais foram excluídos 126 após leitura do título, do resumo e da leitura na íntegra, restando 8 artigos selecionados para compor esta revisão. Os estudos indicaram que a infecção por Mtb estimula a produção de citocinas, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-10, e induz variações em seus níveis séricos conforme o estágio da doença e disseminação da infecção, além de alterações nas taxas de fatores de crescimento de linfócitos B e na produção de anticorpos anti-TB, formando granulomas e lesões macroscópicas pulmonares. **Conclusão:** Depreende-se que os efeitos da infecção por Mtb no pulmão e no sistema imune são instigados pela ação de diversas citocinas, que irão modular a resposta inflamatória e imune contra a bactéria.

**ABSTRACT: Introduction:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), a strictly aerobic, non-encapsulated, and non-sporulating bacillus. **Objective:** To gather effects of Mtb infection of lungs and the immune system. **Method:** An integrative review was conducted between May and June 2023, using PubMed database with the following search strategies: “*Tuberculosis, Pulmonary*” AND *Necrosis*; “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “*lung injury*”; “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “*immune system*” AND *Inflammation*. Original articles published between 2018 and 2023 that met the review’s objective were selected. **Results:** A total of 134 articles were obtained from the search, 126 were excluded after reading the title, abstract, and full text, remaining 8 articles selected to compose this review. The studies indicated that Mtb infection stimulates the production of cytokines such as TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IL-10, inducing variations in their serum levels depending on the stage of the disease and the spread of infection. Additionally, there were changes in the rates of B lymphocyte growth factors and the production of anti-TB antibodies, leading to the formation of granulomas and macroscopic lung lesions. **Conclusion:** The effects of Mtb infection on the lung and the immune system are inferred to be instigated by the action of various cytokines, which will modulate the inflammatory and immune response against the bacterium.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inflamação; *Mycobacterium tuberculosis*; Pulmão; Sistema Imunitário; Tuberculose.

**KEY WORDS:** Inflammation; *Mycobacterium tuberculosis*; Lung; Immune System; Tuberculosis.

\* Referência à apresentação do trabalho em eventos: apresentado na modalidade resumo simples na 3ª Jornada Acadêmica da EMESCAM (JAE), Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 - Santa Luíza - Vitória, Espírito Santo, Brasil, 29045-402, de 27 a 30 de junho de 2023.

<sup>1</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0009-0005-1942-2363. E-mail: [lucca.carretta@edu.emescam.br](mailto:lucca.carretta@edu.emescam.br)

<sup>2</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0009-0001-5684-7257. E-mail: [luizacouto16@gmail.com](mailto:luizacouto16@gmail.com)

<sup>3</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0009-0003-3333-6379. E-mail: [marianascbap@gmail.com](mailto:marianascbap@gmail.com)

<sup>4</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0009-0008-4362-3343. E-mail: [pepert06@hotmail.com](mailto:pepert06@hotmail.com)

<sup>5</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0000-0002-9562-753X. E-mail: [thaismestria@gmail.com](mailto:thaismestria@gmail.com)

<sup>6</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0000-0001-9643-4011. E-mail: [ene.lagemotta@gmail.com](mailto:ene.lagemotta@gmail.com)

<sup>7</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0009-0006-9374-8385. E-mail: [priscilap.santos@emescam.br](mailto:priscilap.santos@emescam.br)

<sup>8</sup>. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0000-0001-9175-4825. E-mail: [Rodrigo.moraes@emescam.br](mailto:Rodrigo.moraes@emescam.br)

**Endereço para correspondência:** Lucca Tamara Alves Carretta. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 - Santa Luíza - Vitória, Espírito Santo, Brasil, 29045-402. E-mail: [lucca.carretta@edu.emescam.br](mailto:lucca.carretta@edu.emescam.br)

## INTRODUÇÃO

Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Estima-se que os primeiros casos de tuberculose no Brasil ocorreram durante a colonização portuguesa em 1549<sup>1</sup>. Apesar de ocorrerem diversos casos de tuberculose, somente em 1882 que o médico Heinrich Hermann Robert Koch, comprovou a ideia de que a TB era causada exclusivamente pelo bacilo do gênero *Mycobacterium* e que a sua transmissão ocorria com a eliminação da bactéria do organismo por meio do espirro, de gotículas de saliva e de catarro<sup>2</sup>. Além disso, destaca-se que a bactéria é mais incidente em indivíduos em situação de extrema vulnerabilidade - baixos níveis de renda, escolaridade e moradia inadequada - que, com a ausência de uma cobertura de saúde adequada, há um aumento da disseminação da doença<sup>3</sup>.

O Mtb é um bacilo aeróbio estrito, não encapsulado, não formador de esporos, que retém fucsina básica em sua parede celular, mesmo na presença de álcool e ácido - fato que o caracteriza como bacilo álcool-ácido resistentes (BAAR) - e que se prolifera no interior de macrófagos<sup>4</sup>. A ação do Mtb no organismo começa, na maioria das vezes, pela via inalatória, em que os cílios nasais, o reflexo da tosse e a depuração mucociliar tentam eliminar os bacilos por mecanismos físicos e, caso não seja possível, a bactéria se instala. Após cerca de três a quatro semanas, inicia-se o foco pulmonar<sup>5</sup>.

Ao chegar ao interior do pulmão, as Mtb serão fagocitadas pelos pneumócitos do tipo II e pelos macrófagos alveolares, os quais liberam quimiocinas que atraem e ativam os neutrófilos, monócitos, linfócitos e outras células inflamatórias que se conjugam para destruí-los<sup>5</sup>. Embora sozinhos não sejam eficientes no combate à bactéria, a ação conjunta com o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que induz os intermediários reativos de nitrogênio (RNI) e a necrose caseosa, e o interferon gama (IFN- $\gamma$ ), tornam o meio letal para o BK<sup>3</sup>. Nesse contexto, percebe-se a influência dos linfócitos T CD4+, em que o seu subgrupo TH1 inibe o crescimento do BK por regular a resposta imune<sup>5</sup>.

É partir dos linfócitos T que ocorre o início da lesão granulomatosa característica da TB, mediante a formação de um granuloma, o qual em seu interior se observam células epitelióides e células gigantes de Langerhans e, em seu envoltório, linfócitos T CD4+ e CD8+<sup>5</sup>. Diante disso, com o desenvolvimento da imunidade celular, esse centro do granuloma sofre um processo de necrose caseosa, que também pode ser induzido pelo BK, por meio do TNF- $\alpha$  e da glicoproteína lipoarabinomanano (LAM), está presente na superfície do bacilo que medeia a interação entre os receptores de manose e o BK<sup>5</sup>.

Dessa forma, a fisiopatogênese da TB caracteriza-se na fase primária assintomática e branda, com lesão de Ghon, um nódulo calcificado e, com o progresso da doença, os pacientes desenvolvem febre diurna, sudorese noturna, perda ponderal, anorexia, mal-estar, fraqueza e tosse com hemoptise maciça ocasional<sup>4</sup>. Diante disso, o tratamento da TB é feito com antibióticos, como rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol<sup>6</sup>, além de uma das formas de prevenção ser através da vacina BCG<sup>2</sup>.

Há uma grande incidência de tuberculose no Brasil, sendo

relatado 66.796 novos casos em 2016 e 12.809 em retratamento, com a maior prevalência em pacientes com idade entre 30-39 anos e analfabetos<sup>3</sup>. Ainda no ano de 2019, 73.864 novos casos foram registrados com a ocorrência de 6.700 óbitos, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade de 3,17 óbitos por 100 mil habitantes. É válido ressaltar que o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) registra apenas após a confirmação do diagnóstico, feito através da história clínica, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax broncoscopia, teste tuberculínico ou reação de Mantoux<sup>7,8</sup>.

Ao observar os dados epidemiológicos da TB no Brasil de 2018 a 2022, nota-se a gravidade da doença, uma vez que foram notificados 470.915 casos<sup>7</sup>, sendo que uma pessoa é capaz de infectar cerca de 10 a 15 outros indivíduos por ano no país<sup>2</sup>. Foi observado que durante a pandemia do Covid-19, houve uma diminuição dos casos de TB, o que pode ser justificado pelo aumento do uso de máscaras, higienização das mãos e distanciamento. Outro fator relevante foi que os pacientes infectados, desenvolvem após 2-4 semanas anticorpos neutralizantes, que ajudam no combate da TB<sup>9</sup>. Com isso, é essencial a abordagem dessa temática para que se entenda como essa a Mtb age no sistema imune e a sua forma de contágio. Logo, este estudo tem como objetivo compilar os efeitos da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* no pulmão e no sistema imune.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura seguindo metodologia integrativa<sup>10</sup>. A questão orientadora a seguir foi utilizada de modo a direcionar a condução da revisão: “Quais são os efeitos causados pela infecção por Mtb no pulmão e no sistema imune?”. Os descritores “*Tuberculosis, Pulmonary*”, “*Necrosis, Mycobacterium tuberculosis*”, “*Lung injury*”, “*Immune system*” e “*Inflammation*”, extraídos da base Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), foram utilizados para formular as três estratégias de busca empregadas na base de dados PubMed, entre maio e junho de 2023. “*Tuberculosis, Pulmonary*” AND “*Necrosis*”; “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “*lung injury*”; “*Mycobacterium tuberculosis*” AND “*immune system*” AND “*Inflammation*”. Os critérios aplicados para incluir os artigos na revisão foram: publicado entre 2018 e 2023; escritos nos idiomas inglês ou português; estarem disponíveis na íntegra. Foram excluídos da revisão artigos que não respondessem à questão orientadora, metanálises e outras revisões da literatura. Os critérios foram empregados por dois pesquisadores diferentes, que selecionaram os artigos primeiro através da leitura do título e resumo e depois lendo o artigo em sua totalidade. Uma busca manual complementar foi realizada de modo a acrescentar novos artigos, obtidos em outras bases de dados e sem aplicar os mesmos critérios, para aprimorar a discussão dos resultados.

## RESULTADOS

Ao utilizar as três estratégias de busca descritas no método e após aplicação dos filtros, encontrou-se um total de 134 artigos. Após exclusão de artigos por leitura do título e

dos resumos obteve-se 13 artigos, que foram lidos na íntegra e assim, outros cinco artigos foram excluídos por não tratarem do tema desta revisão, totalizando a inclusão de 9 artigos, os quais estão expostos no Tabela 1.

**Tabela 1** - Estudos incluídos na revisão e suas informações básicas.

Estudo	Título	Autoria	Ano
1	<i>Altered circulating levels of B cell growth factors and their modulation upon antituberculosis treatment in pulmonary tuberculosis and tuberculous lymphadenitis</i>	KATHAMUTHU <i>et al.</i>	2018
2	<i>Sex influences the association between haemostasis and the extent of lung lesions in tuberculosis</i>	TAN <i>et al.</i>	2018
3	<i>Immunological host responses as surveillance and prognostic markers in tubercular infections</i>	WAGHMARE <i>et al.</i>	2019
4	<i>Mycobacterium tuberculosis exploits focal adhesion kinase to induce necrotic cell death and inhibit reactive oxygen species production</i>	AFRIYIE-ASANTE <i>et al.</i>	2021
5	<i>Mycobacterium tuberculosis load in host cells and the antibacterial activity of alveolar macrophages are linked and differentially regulated in various lung lesions of patients with pulmonary tuberculosis</i>	UFIMTSEVA <i>et al.</i>	2021
6	<i>Autoantibodies to tumor necrosis factor in patients with active pulmonary tuberculosis</i>	KIREEV <i>et al.</i>	2022
7	<i>Changes of Th1 and Th2 cytokines levels among sudanese tuberculosis patients during treatment</i>	ABDUL-AZIZ <i>et al.</i>	2022
8	<i>Pathology of pulmonary tuberculosis: has the tiger changed its stripes?</i>	DESAI <i>et al.</i>	2022
9	<i>B cells promote granulomatous inflammation during chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice</i>	CHEN <i>et al.</i>	2023

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

O TNF desempenha importantes funções na resposta imune à TB, entre elas, a principal é assegurar a latência da infecção bacteriana. Kireev *et al.*, a partir da coleta de sangue de 45 pacientes com TB e 150 sem TB, analisou os níveis sorológicos de TNF e do auto anticorpo anti-TNF, por meio de ensaios imunoenzimáticos (ELISA). Seu estudo encontrou níveis semelhantes de TNF entre pacientes com tuberculose e indivíduos saudáveis. Entretanto, ao se comparar níveis de TNF entre pacientes com TB, verificou-se que a infecção disseminada (infecção ocupando mais de dois segmentos) está ligada a um valor maior de TNF que a infecção localizada (infecção ocupando um ou dois segmentos). Pacientes com manifestações mais graves, com o patógeno isolado por broncoscopia, também demonstraram níveis mais elevados de TNF. Acerca da titulação de níveis séricos do autoanticorpo anti-TNF, a classe IgG apresentou níveis significativamente maiores em pacientes com TB do que pacientes saudáveis, diferentemente de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA). A subclasse imunoglobulina G3 (IgG3) estava elevada em pacientes com tuberculose ao comparar com indivíduos saudáveis, enquanto a imunoglobulina G1 (IgG1) e a imunoglobulina G2 (IgG2) permaneceram estáveis. Entre pacientes com infecção disseminada em que foi isolado o Mtb por broncoscopia, IgG, IgG1 e IgA estavam com níveis elevados<sup>11</sup>.

O estudo retrospectivo de Desai *et al.* descreveu padrões macroscópicos, microscópicos e a coloração de Ziehl-Neelsen e complicações da TB. Durante um período de três anos, foram conduzidas 130 autópsias de pacientes que morreram após infecção por TB. Entre as alterações morfológicas macroscópicas, a broncopneumonia sem cavitação foi a mais presente, em 47 dos casos (36,15%), seguida de lesões miliares, em 34 casos (26,15%), lesões nodulares, em 19 casos (14,62%) e lesões fibrocavitárias, em 17 casos (12,08%), broncopneumonia com cavitação, em 12 casos (9,23%) enquanto pleurite em apenas um caso (0,77%). Além disso, complicações da TB foram analisadas, entre as quais, vasculite, em 55 casos (42%), observada com a broncopneumonia, em 16 casos, hemorragia alveolar difusa, três casos (2,3%), dano alveolar difuso, 11 casos (8,4%) e tromboembolismo pulmonar, dois casos (1,5%)<sup>12</sup>.

A coleta de sangue de 145 indivíduos, entre os quais 85 pacientes com TB recente (58,6%), 25 em acompanhamento com TB (17,2%) e 35 em um grupo controle saudável (24,1%), mensurou níveis plasmáticos das citocinas interleucina 10 (IL-10), TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  no estudo de Abdul-Aziz *et al.* O diagnóstico da doença foi feito com base na coloração de Ziehl-Neelsen (para doença recente) e no teste de PCR (para doença em acompanhamento). Em pacientes com novos casos de TB, níveis sorológicos de IFN- $\gamma$  estavam significativamente mais altos do

que no grupo controle saudável e no grupo em acompanhamento. Não foram encontradas diferenças significativas de IL-10 e TNF- $\alpha$  em pacientes com TB recente, grupo controle saudável e com TB ainda em andamento<sup>13</sup>.

A pesquisa de Kathamuthu *et al.* examinou a magnitude da importância do ligante indutor de proliferação (APRIL) e do fator de ativação das células B (BAFF) como fatores de crescimento de células linfoides do tipo B em pacientes com tuberculose pulmonar ativa (PTB), infecção latente da tuberculose (TBL), linfadenite tuberculosa (LTB) e em um grupo controle saudável (HC), cada um dos grupos com 44 indivíduos. APRIL foi encontrada significativamente reduzida em pacientes PTB em relação aos outros três agrupamentos, com 130,1 pg/mL em PTB, 2859 pg/ml em TBL, 2582 pg/mL em LTB e 2582 pg/mL em HC. Já os níveis circulantes de BAFF foram encontrados elevados em PTB e TBL, respectivamente com 571,7 pg/mL e 795,9 pg/mL, quando comparados com LTB (290,7 pg/mL) e HC (283,2 pg/mL). O estudo também desvelou diminuições dos níveis de APRIL e BAFF após o tratamento de PTB, no qual foram encontradas titulações que passaram, respectivamente, de 130,1 pg/mL para 121,8 pg/mL e de 571,7 pg/mL para 274,5 pg/mL e após o tratamento de TBL, onde APRIL passou de 2859 pg/mL para 3348 pg/mL e BAFF passou de 795,9 pg/mL para 690 pg/mL. Nesse estudo, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de APRIL e BAFF entre lesões pulmonares unilaterais e bilaterais e na extensão da lesão<sup>14</sup>.

Tan *et al.*, utilizando 114 pares de pacientes femininos e masculinos com tuberculose pulmonar primária, realizou uma comparação entre os sexos em relação à manifestação da TB nas lesões pulmonares, no escarro e nos anticorpos. A análise foi feita por meio de kits T-SPOT.TB e kits ELISA para detectar o nível sérico de anticorpos IgG anti-TB e T-SPOT.TB. Observou-se bactérias no escarro em 46,5% dos pacientes homens e em 25,6% das pacientes mulheres, mas não houve diferença entre os sexos em relação à resposta positiva tanto no anticorpo anti-TB quanto no teste T-SPOT.TB. Ao avaliar as lesões pulmonares diferenciais, foi evidenciado que os homens tiveram maior dano pulmonar, com mais lesões cavitárias (70,5% versus 37,2%,  $P < 0,001$ ) associadas a cicatrizações-enfisema, espessamento pleural, distorção broncovascular e bandas parenquimatosas. Além disso, independente do sexo e idade, as contagens de linfócitos baixas foram relacionadas a maior quantidade de contagens bacterianas no escarro<sup>15</sup>.

A coleta de amostras de sangue de pacientes com recidiva de TB (grupo 1), recém-diagnosticados (grupo 2), em tratamento antituberculose [ATT] (grupo 3) e controles saudáveis (grupo 4) foi realizada para avaliar o nível de citocinas e quimiocinas séricas na pesquisa de Waghmare *et al.* O estudo revelou médias baixas de TNF- $\alpha$  e IFN-gama no grupo tratado com ATT - com exceção de um indivíduo que apresentou altos níveis de TNF- $\alpha$  (102,36 pg/ml) - e valores altos em pacientes com recidiva de TB. A citocina IL-10 apresentou expressiva diferença entre quase todos os grupos, exceto entre os grupos 1 e 2, onde se manteve em níveis baixos. Ademais, ao realizar a comparação entre os grupos e o teste de Bonferroni, foi revelado significativa diferença de TNF- $\alpha$  entre todos os grupos, com níveis médios baixos no grupo 3 e altos no grupo com TB recidivante e IL-10

com diferença entre os grupos 2 e 3<sup>16</sup>.

O estudo de Afriyie-Asante *et al.* avaliou a influência da infecção por Mtb na expressão da Quinase de Adesão Focal (FAK), a partir de uma linha de macrófagos/monócitos THP-1 humano com uma cepa mc 26206 de Mtb H37Rv. Na análise realizada durante quatro dias, foi observado que os níveis totais de FAK diminuíram durante a infecção (atingiu aproximadamente 25% comparada às células de controle do tipo selvagem) e que essa redução está relacionada ao nível da transcrição de mRNA da PTK2 (gene codificador da FAK), uma vez que ele diminuiu de forma semelhante durante a infecção. Para avaliar como a FAK influencia na resposta antibacteriana de macrófagos, as células THP-1 foram modificadas geneticamente para superexpressar a FAK e, como resultado, houve uma redução da proteína de 17% - 37% em relação aos macrófagos FAK+ não infectados. Quanto ao estudo do efeito da expressão de FAK na produção de citocinas pelos macrófagos THP-1, THP-FAKi e THAP-FAK+, devido a infecção por Mtb, foi observado que as citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) se encontram em número significativamente menor no THP-FAK+ e em maior quantidade nos macrófagos THP-1 e THP-FAKi. Em contraste, foi observado nas três linhagens níveis basais abaixo do limite de IL-10, o que vai de encontro com o aumento da produção de IL-10 durante a superexpressão da FAK, ou seja, há uma redução da inflamação com níveis crescentes de FAK e um aumento quando há inibição da proteína. Para determinar se a FAK regula uma forma necrótica de morte celular, foi utilizado o ensaio de Lactato Desidrogenase (LDH), enzima indicadora de lesão tecidual, e foi revelado um aumento da liberação de LDH durante a inibição da FAK e uma diminuição do LDH durante a superexpressão da FAK. Ao realizar uma indução da piroptose pela ativação do inflamossoma usando LPS e nigericina, não houve diferença na produção de IL-1 $\beta$ , porém, a indução química da piroptose revelou um aumento da produção de IL-1 $\beta$ . Os macrófagos THP-1 foram infectados com Mtb expressando luciferase por 6 dias e a carga bacilar foi quantificada, observando-se uma replicação exacerbada de Mtb durante a inibição da FAK e uma redução da carga bacilar durante a superexpressão da FAK dependente do tempo comparado aos macrófagos THP-1<sup>17</sup>.

Para avaliar a produção *ex vivo* de células, Ufimtseva *et al.* recrutou oito pacientes com tuberculose pulmonar e após antibioticoterapia prolongada foram submetidos a cirurgia para remover partes pulmonares das paredes do tuberculoma. Na avaliação macroscópica, foram observados em ambos os tecidos pequenos nódulos necróticos com encapsulamento fibrótico com diâmetro de até 5 mm. Ao exame histológico de Ziehl-Neelsen, foi detectada uma grande região central de necrose caseosa, circundada por uma espessa e densa borda fibrótica com grande quantidade de fibroblastos e colágeno, além de macrófagos alveolares dispersos e de pouca quantidade de células gigantes de Langerhans multinucleadas e pneumócitos. Foram isoladas culturas de células *ex vivo* das paredes do tuberculoma para determinar o número de células infectadas pelo Mtb; na 18ª hora quase o total das células de diferentes lesões pulmonares (87%-100%) eram compostas por macrófagos alveolares viáveis sem morfologia apoptótica e necrótica, porém, a maior parte desses macrófagos, em ambos os espécimes, apresentava grande

número de inclusões escuras no citoplasma. Ademais, nesse estudo também foi examinada a biossíntese de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) em macrófagos alveolares após cultura *ex vivo* por 18 horas e, por meio de imunofluorescência dos cortes histológicos e cultura de células *ex vivo*, foi avaliada a expressão de Óxido Nítrico Sintase indutível (iNOS) e Ciclooxygenase 2 (COX-2) nas células. Revelou-se que esses compostos foram encontrados em vesículas de diferentes tamanhos no citoplasma dos marcadores positivos e, na cultura de células *ex vivo*, a expressão de iNOS era principalmente associada à membrana plasmática dos macrófagos alveolares positivos. Apenas Mtb único foram observadas nas áreas necróticas dos tuberculomas, ou seja, a maior carga de Mtb estava relacionada à diminuição da atividade pró-inflamatória das células na parede do tuberculoma<sup>18</sup>.

O estudo de Chen *et al.* evidenciou a importância dos linfócitos B na inflamação pulmonar na tuberculose crônica. A partir de camundongos, foi estudado o papel dessas células na modulação da resposta inflamatória e os efeitos de sua deficiência. Foi encontrado, em uma análise histológica produzida pelos pesquisadores, que na tuberculose crônica a deficiência das células B ( $\mu$ MT) está relacionada com a diminuição da resposta inflamatória granulomatosa. Além disso, ratos com essa deficiência, quando induzidos a inoculação do Mtb, sobreviveram mais tempo que os ratos normais (de 272 dias para 324, em média). O estudo também indicou que a menor quantidade de infiltrado de Mtb nos  $\mu$ MT sugere estar atribuída a menor quantidade de expansão de células inflamatórias nos pulmões. Em  $\mu$ MT, níveis de citocinas inflamatórias, como IFN- $\gamma$ , de linfócitos T CD4 e da resposta Th1 são menores que em ratos do grupo controle. Todavia, isso não restringiu o crescimento de Mtb nos pulmões desse grupo, que se manteve comparável e com pouca diferença na carga de bacilos entre ambos os grupos. Os níveis da citocina anti-inflamatória – IL-10 se encontravam aumentados no grupo de  $\mu$ MT, relacionados com menor inflamação granulomatosa. Durante o estudo, os pesquisadores encontraram escassa presença de células B em áreas sem necrose ou cavitação - em contraste com regiões onde essas áreas estavam presentes, nas quais múltiplos agregados de células B eram visíveis circunscrevendo as lesões<sup>19</sup>.

## DISCUSSÃO

A TB foi a causa de 1,6 milhões de mortes em 2021, com aproximadamente 10,6 milhões de casos novos no mesmo ano. A incidência da TB caiu durante a pandemia de Covid-19, enquanto a mortalidade subiu nesse período, o que foge do cenário mundial encontrado até 2019<sup>8</sup>. Os períodos de isolamento, a sobrecarga dos serviços de saúde e a falha no diagnóstico e consequente tratamento da TB na pandemia foram fatores com forte impacto na incidência e mortalidade. A TB foi afetada de diferentes formas pela pandemia e segue sendo uma das principais doenças da atualidade. Portanto, buscou-se estudar a relação de seu agente etiológico com as alterações no pulmão e no sistema imune.

A patogenia da tuberculose primária – isto é, sem exposição prévia – está relacionada à resposta imune mediada

por células do hospedeiro, com resposta inflamatória variada. No estudo de Desai *et al.*, a broncopneumonia sem cavitação foi a alteração macroscópica mais observada. Esse tipo de lesão consiste na consolidação do pulmão em focos, devido ao acúmulo de exsudato nos alvéolos, compromete a troca gasosa. A segunda alteração macroscópica mais comum foram as lesões miliares, focos de necrose caseosa de aproximadamente dois milímetros de diâmetro característicos da disseminação hematogênica. Quanto às lesões microscópicas, a maioria absoluta dos pacientes apresentou granulomas caseosos, que são centros de necrose caseosa – identificada sobretudo pela perda dos contornos celulares – envoltos por macrófagos ativadas, que circundam o foco necrótico na tentativa de conter o patógeno durante a resposta inflamatória. Frequentemente, os achados histológicos incluem macrófagos que se fundem formando células gigantes multinucleadas ou cujo citoplasma se torna abundante, gerando células epitelióides. Esse tipo de granuloma é responsável por outros padrões de lesão macroscópica observados no estudo em questão, como as lesões nodulares e fibrocavitárias<sup>12</sup>. Nesta última, observa-se a deposição de tecido conjuntivo no processo de reparo tecidual pós-inflamatório com formação de cicatriz, em que as células lesionadas não recuperam sua funcionalidade<sup>20</sup>.

O TNF é uma citocina pleiotrópica, podendo-se observar, dentro de suas diversas funções, seu papel na regulação da produção de certas quimiocinas de forma a atrair as células essenciais para a formação e manutenção dos granulomas, e assim, conter o foco da infecção<sup>21</sup>. Desse modo, o TNF se faz essencial para proteger o organismo tanto contra as novas infecções por Mtb, quanto contra infecções latentes ao manter o granuloma ativo. O TNF- $\alpha$  também desempenha o papel de induzir a apoptose das células infectadas<sup>22</sup>, sendo essa uma resposta crítica para diminuir a proliferação da bactéria e para estimular o desenvolvimento da resposta humoral adaptativa.

Embora o TNF- $\alpha$  tenha diversos efeitos positivos na resposta a infecção por TB, essa citocina pode ser uma “faca de dois gumes” em quantidades elevadas, uma vez que é responsável por parte da patologia da TB e é capaz de estimular a expressão do RNAm do Mtb em monócitos infectados. A bactéria age aumentando a sensibilidade das células à citotoxicidade do TNF- $\alpha$ , levando a citocina a ter um papel ativo na morte das células do hospedeiro. Há correlações entre os altos níveis de TNF- $\alpha$  com a maior formação de cavidades e de áreas de necrose caseosa, levando ao dano tecidual e perda da função do órgão, nesse caso do pulmão<sup>22</sup>. Entende-se então a existência de um equilíbrio entre os efeitos do TNF no controle da infecção e na patologia da TB.

Segundo a análise dos níveis de TNF- $\alpha$  em grupos de pacientes em diferentes estágios da TB realizada por Waghmare *et al.*, aqueles com a doença recidivante apresentaram superioridade nos níveis desta citocina<sup>15</sup>. Níveis elevados também foram observados nos casos de tuberculose recente, porém menores que nos casos recidivantes da doença, enquanto aqueles que passaram pelo tratamento antituberculose apresentaram níveis baixos. Já Abdul-Aziz *et al.*, ao comparar os níveis de TNF- $\alpha$  entre casos recentes de TB, pacientes realizando tratamento e pessoas saudáveis, não se observou nenhuma alteração significativa nos níveis desta citocina entre os grupos<sup>13</sup>. Ambos

os estudos apontam a redução dos níveis séricos de TNF- $\alpha$  mediante o tratamento antituberculose, porém se contradizem nos níveis encontrados em pacientes com tuberculose recente. Essa divergência pode ser devida às diferentes variáveis entre os grupos estudados que não foram levadas em consideração nos estudos, necessitando de mais pesquisas para compreender essa realidade.

Kireev *et al.* analisou os níveis de TNF e descreveu que não houveram alterações relevantes entre os indivíduos saudáveis e aqueles diagnosticados com tuberculose. entretanto, nos casos de tuberculose disseminada (envolve mais que dois segmentos pulmonares) em que o Mtb foi isolado na broncoscopia (Mtb+), níveis elevados do TNF foram observados em comparação com os outros casos de tuberculose. Essas taxas altas da citocina servem para explicar as maiores lesões pulmonares, como formação de cavidades, que são característicos desses casos mais graves de tuberculose pulmonar. Outra análise realizada pelo estudo foi quanto aos níveis séricos de autoanticorpos anti-TNF, encontrando taxas elevadas de IgA, IgG e IgG1 ao comparar os pacientes com tuberculose disseminada Mtb+ com os outros casos de tuberculose<sup>11</sup>. Esses resultados podem indicar um papel desses anticorpos nas lesões mais graves observadas nesses casos, embora não existam ainda muitos estudos nessa área para comprovar ou negar essa hipótese.

Waghmare *et al.* também analisou os níveis de outras citocinas, dentre elas, a IL-10. Nos grupos com tuberculose ativa e recidiva, os níveis eram baixos em comparação com aqueles realizando tratamento ou saudáveis, embora o estudo não tenha identificado grandes diferenças entre as populações de estudo e seus níveis de IL-10<sup>16</sup>. Essa citocina apresenta diferentes funções na resposta inflamatória, em quantidades menores serve para prevenir o dano tecidual e estimular a resposta antibacteriana, uma vez que tem a capacidade de inibir a apoptose de macrófagos infectados e a produção de citocinas de resposta Th1, além de estimular a sobrevivência intracelular da Mtb<sup>23</sup>. O papel que essa citocina desempenha condiz com seus níveis baixos no quadro ativo da tuberculose, podendo servir como indicador para a gravidade da infecção, assim como outras citocinas.

O IFN- $\gamma$  possui atuações na imunidade tanto inata quanto adaptativa, regulando a fagocitose, ativando células de defesa, estimulando o *killing* do Mtb por neutrófilos e macrófagos, dentre outras funções<sup>24</sup>. Abdul-Aziz *et al.* encontrou níveis elevados de IFN- $\gamma$  nos pacientes que manifestaram TB em período recente. Também foi observado uma queda nos valores daqueles que passaram por tratamento<sup>12</sup>, achados esses que são corroborados por Waghmare *et al.*, que encontrou níveis altos da citocina em casos de recidiva de tuberculose<sup>16</sup>. Assim, o papel do IFN- $\gamma$  no controle da tuberculose fica claro, sendo sua diminuição algo comum após o tratamento e recuperação.

Buscando analisar a relação entre diferentes estágios da tuberculose e os níveis das citocinas BAFF e APRIL, Kathamuthu *et al.* encontrou níveis elevados de BAFF nos casos de tuberculose pulmonar ativa e latente e reduzidos naqueles que passaram por tratamento. O fator de ativação das células B desempenha um papel essencial no combate à infecção por Mtb, o que condiz com seus níveis reduzidos após o tratamento e elevados durante a resposta imune. As taxas de APRIL na

tuberculose ativa estavam significativamente diminuídas em comparação com as outras populações de estudo, o que pode ser explicado pelo papel do APRIL em estimular a ação do BAFF, assim, as taxas baixas de APRIL seriam uma possível causa para o estágio ativo da doença<sup>14</sup>.

Maglione *et al.* observou o papel das células B na resposta contra a infecção por Mtb, demonstrando que estas regulam a produção de citocinas e quimiocinas, controlando a resposta inflamatória e formação do granuloma, embora os mecanismos exatos pelo qual isso acontece ainda não ficaram claros<sup>25</sup>. Dessa forma, os fatores de crescimento de célula B são essenciais na modulação dessa parte integral da resposta imune contra a tuberculose, ficando claro o porquê de a presença da bactéria promover alterações em suas concentrações.

Chen *et al.* também avaliou os linfócitos B em ratos, porém especificamente a resposta inflamatória na tuberculose crônica. O estudo encontrou que a linhagem de camundongos deficientes em células B apresentou uma resposta Th1 diminuída, com consequente redução na resposta granulomatosa. Os ratos  $\mu$ MT sobreviveram por mais tempo do que o grupo controle, algo consoante com os outros artigos desta revisão, uma vez que existe a ausência da resposta inflamatória descontrolada e danosa, as lesões causadas por essa resposta exagerada que o bacilo provoca ocorreriam em menor quantidade<sup>19</sup>. Os dados também apontaram para maiores níveis de IL-10 nos ratos deficientes de células B, o que confirma um papel dessas células na inibição de sua produção.

A infecção por Mtb leva à inibição da FAK no macrófago, contribuindo para a menor produção de EROs, que participa da eliminação de patógenos por essa célula<sup>17</sup>. Dessa forma, o aumento obtido na carga bacilar demonstra um mecanismo de sobrevivência do Mtb, inibindo vias fagocíticas intracelulares dos macrófagos para favorecer sua replicação. Com efeito, os resultados obtidos por Ufimtseva *et al.* corroboram com esse achado, na medida em que detectam maior carga bacilar com a redução da resposta inflamatória após 18 horas nas lesões pulmonares, compostas por macrófagos sem padrões apoptóticos ou necróticos<sup>18</sup>.

Além disso, a inibição da FAK é progressiva no curso da resposta inflamatória. Como Ufimtseva *et al.* analisou os macrófagos pulmonares 18 horas após infecção, eles estavam marcados pela expressão da iNOS – enzima modulada pelas EROs e que também participa de vias fagocíticas<sup>18</sup>. Em contrapartida, Afriyie-Asante *et al.* atesta a diminuição das EROs e da iNOS decorrente da inibição da FAK ao longo de 4 dias, mais intensa após 48 horas de infecção<sup>17</sup>.

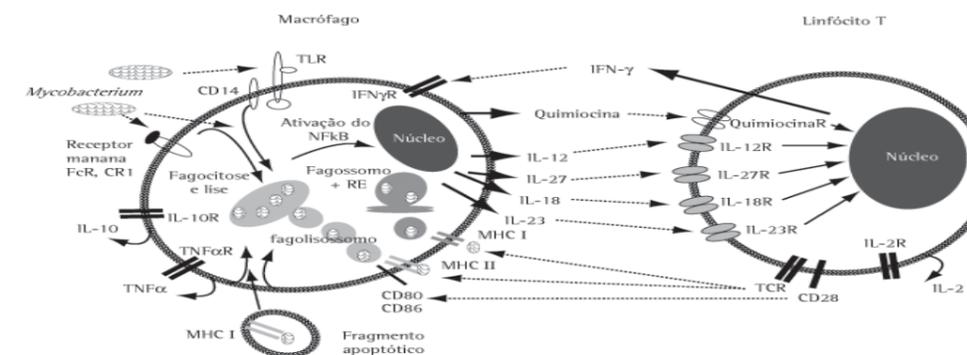
Essa inibição progressiva da FAK pelo Mtb favorece um padrão de morte celular por necrose, em detrimento da apoptose. A apoptose é uma via de morte celular programada, que visa à minimização da inflamação, contendo os restos celulares em corpos apoptóticos envoltos por membrana, facilmente fagocitados e digeridos por células de defesa. A persistência das lesões celulares, na inatividade das vias apoptóticas, que se encontram inibidas, leva a um padrão de dissolução da célula característico da necrose, levando à exacerbação da resposta inflamatória adjacente. Ademais, o Mtb age por mecanismos de necroptose, na qual estão presentes elementos de sinalização

apoptótica, como os receptores de TNF, e de dissolução celular, com participação de proteínas de interação de receptores (RIP) e de piroptose, na qual agentes químicos ou proteínas citosólicas denominadas inflamossomas induzem resposta apoptótica que cursa com liberação de citocinas inflamatórias e pirogênicas<sup>24</sup>. Dessa forma, a inibição da FAK se relaciona ao agravamento da

resposta inflamatória no decorrer do tempo<sup>17</sup>.

A Figura 1 exemplifica alguns dos mecanismos relacionados com a resposta do sistema imune à infecção por Mtb, mais especificamente a ação de diversas citocinas envolvidas nesse processo<sup>26</sup>.

Figura 1 - Mecanismo envolvido na ativação de macrófagos e linfócitos T por micobactérias.



Fonte: Teixeira HC, Abramo C, Munk ME (2007).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sintetizou os efeitos da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* no pulmão e no sistema imune e exibiu sua ligação com a ação de diversas citocinas, sobretudo, o TNF, a IL-10 e o IFN- $\gamma$ , que irão modular a resposta inflamatória e imune contra a bactéria. Nesse sentido, observa-se que a formação de áreas de necrose caseosa, que leva à perda tecidual e ao dano pulmonar, depende de altos níveis dessas proteínas. Percebe-se ainda que a nível macroscópico, no tecido pulmonar, há pequenos nódulos necróticos com encapsulamento fibrótico

de até 5 mm, uma manifestação marcante da TB. Já a nível microscópico, no exame histológico de Ziehl-Neelsen, aparecem os granulomas, uma região central circundada por uma espessa borda de tecido fibroso, o qual contém macrófagos, fibroblastos, pouca quantidade de células gigantes de Langhans e ausência de neutrófilos. Outrossim, constata-se que a inibição da FAK no macrófago promovida pela bactéria, resulta em uma menor produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), fato que dificulta a atuação do sistema imune em construir uma resposta a Mtb. Esta, então, se multiplica e consegue sobreviver sem a presença de antibióticos e da IgG advinda da vacina BCG.

**Autores e participação:** Lucca Tamara Alves Carretta, Luiza Pardini Couto, Mariana Schroth Baptista, Pedro Rodrigues Teixeira, Thais Rabelo Mestria: alinhamento da metodologia, coleta e análise dos dados e escrita do artigo. Luciene Lage da Motta, Priscila Pinto e Silva dos Santos, Rodrigo Moraes: orientação e supervisão do artigo

## REFERÊNCIAS

- Guimarães ABG, Mello DC, Sousa LAC, Silva STF, Souza VF. A história da tuberculose associada ao perfil socioeconômico no Brasil: uma revisão da literatura. CBS [Internet]. 2018;3(3):43. <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5982>
- Massabni AC, Bonini EH. Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença. RBM. 2019;22(2):6-34. Doi: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.678.
- Fontes GJF, Silva TG, Sousa JCM, Feitosa ANA, Silva ML, Bezerra ALD, et al. Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Brasil no Período de 2012 a 2016. Rev Bras Educ Saúde, 9(1), 19-26. <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/6376>.
- Silva MEN, Lima DS, Santos JE, Monteiro ACF, Torquato CMM, Freire VA, et al. Aspectos gerais da tuberculose: uma atualização sobre o agente etiológico e o tratamento. RBAC. 2018;50(3):228-32. Doi: 10.21877/2448-3877.201800717
- Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ. 2006;15(1):29-35. <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/13404591932.pdf>.
- Rabahi MF, Silva JLR da, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tuberculosis treatment. J Bras Pneumol. 2017;43(6):472-86. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 3 jun. 2023.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2022.

- Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>. Acesso em: 2 jun. 2023.
9. Amaral CCA, Silva DC, Soares ENV, Maia JNEA, Santos FS. Comparação do perfil epidemiológico da tuberculose antes e após a COVID-19 no estado do Pará. REAS. 2022;15(1):e9373. Doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e9373.2022>
  10. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it?. Einstein (São Paulo).2010;8(1):102-6. Doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134
  11. Kireev FD, Lopatnikova JÁ, Laushkina ZA, Sennikov SV. Autoantibodies to Tumor Necrosis Factor in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis. Front Biosci (Landmark Ed.). 2022;27(4):133. Doi: 10.31083/j.fb12704133.
  12. Desai HM, Vaideeswar P, Gaikwad M, Amonkar GP. Pathology of pulmonary tuberculosis: has the tiger changed it's stripes?. Autops Case Rep. 2022;12. Doi:10.4322/acr.2021.370.
  13. Abdul-Aziz AA, Elhassan MM, Yousuf AM, Hamid ME, Abdulsalam SA, Gafar RA, Elmekki MA. Changes of Th1 and Th2 Cytokines Levels among Sudanese Tuberculosis Patients during Treatment. Int J Mycobacteriol. 2022;11(1):70-4. Doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_245\_21
  14. Kathamuthu GR, Moideen K, Banurekha VV, Nair D, Sridhar R, Baskaran D, Babu S. Altered circulating levels of B cell growth factors and their modulation upon anti-tuberculosis treatment in pulmonary tuberculosis and tuberculous lymphadenitis. PloS one. 2018;13(11):e0207404. Doi: 10.1371/journal.pone.0207404
  15. Tan W, Soodeen-Laloo AK, Chu Y, Xum W, Chen F, Zhang J, et al. Sex influences the association between haemostasis and the extent of lung lesions in tuberculosis. Biol Sex Differ. 2018;9(1):44. Doi: 10.1186/s13293-018-0203-9
  16. Waghmare PJ, Lende T, Goswami K, Gupta A, Gupta A, Gangane N, Kumar S. Immunological host responses as surveillance and prognostic markers in tubercular infections. Int J Mycobacteriol. 2019;8(2):190-95. Doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_48\_19. PMID: 31210165.
  17. Afriyie-Asante A, Dabla A, Dagenais A, Berton S, Smyth R, Sun J. Mycobacterium tuberculosis Exploits Focal Adhesion Kinase to Induce Necrotic Cell Death and Inhibit Reactive Oxygen Species Production. Front Immunol. 2021;12:742370. Doi: 10.3389/fimmu.2021.742370. PMID: 34745115; PMCID: PMC8564185.
  18. Ufimtseva EG, Ereemeeva NI, Umpeleva TV, Vakhrusheva DV, Skorniyakov SN. Mycobacterium tuberculosis Load in Host Cells and the Antibacterial Activity of Alveolar Macrophages Are Linked and Differentially Regulated in Various Lung Lesions of Patients with Pulmonary Tuberculosis. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3452. Doi: 10.3390/ijms22073452. PMID: 33810600; PMCID: PMC8037353.
  19. Chen Y, Bharrhan S, Xu J, Sharma T, Wang Y, Salgame P, et al. B cells promote granulomatous inflammation during chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. Plos Pathog. 2023;19(3). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011187>
  20. Kumar V. Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2018.
  21. Algood HMS, Lin PL, Flynn JL. Tumor Necrosis Factor and Chemokine Interactions in the Formation and Maintenance of Granulomas in Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2005;41:189-93. Doi: 10.1086/429994
  22. Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, Reljic R. TNF-alpha in tuberculosis: a cytokine with a split personality. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009;8(1):53-62. Doi: 10.2174/187152809787582543. PMID: 19275693.
  23. Abdalla AE, Lambert N, Duan X, Xie J. Interleukin-10 Family and Tuberculosis: An Old Story Renewed. Int J Biol Sci. 2016;12(6):710-7. Doi: 10.7150/ijbs.13881. PMID: 27194948; PMCID: PMC4870714.
  24. Khan TA, Mazhar H, Saleha S, Tipu HN, Muhammad N, Abbas MN. Interferon-Gamma Improves Macrophages Function against M. tuberculosis in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. Chemother Res Pract. 2016;2016:7295390. Doi: 10.1155/2016/7295390. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27478636; PMCID: PMC4960331.
  25. Maglione PJ, Xu J, Chan J. B Cells Moderate Inflammatory Progression and Enhance Bacterial Containment upon Pulmonary Challenge with Mycobacterium tuberculosis. J Immunol. 2007;178(11):7222-7234. Doi: 10.4049/jimmunol.178.11.7222
  26. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. J Bras Pneumol. 2007;33(3):323-34. Doi: 10.1590/S1806-37132007000300015

Recebido: 05.01.2024

Aceito: 11.03.2024