

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Ilana Lima Lopes¹; Saulo Almeida de Menezes¹; Yara Sousa Dutra¹; Lilian Cortez Sombra Vandesmet²

¹Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá - UNICATÓLICA;

²Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá - UNICATÓLICA;

E-mail: lilianvandesmet@gmail.com

RESUMO

A tuberculose (TB) foi isolada pela primeira vez em 1882, pelo alemão Robert Koch (1843-1910), que identificou o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) como o agente etiológico desta patologia. O objetivo do presente trabalho foi relatar os principais aspectos microbiológicos, bem como imunológicos, envolvidos na infecção pelo Mtb. A revisão foi realizada com base em trabalhos científicos e livros que abordassem o tema em questão. A pesquisa foi feita utilizando as bases de dados: Google Acadêmico, SciELO e LILACS. As palavras chaves utilizadas foram: “Tuberculose”, “*Mycobacterium tuberculosis*” e “Imunologia da tuberculose”. O critério de inclusão utilizado foi: trabalhos que abordassem aspectos gerais referentes à microbiologia e imunologia do Mtb, ou pertinentes ao assunto. Como critérios de exclusão, os trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas não foram contemplados nesta revisão. Nesta pesquisa foi possível perceber que, por ser um patógeno intracelular aeróbico, o bacilo da tuberculose é capaz de sobreviver, crescer e de se multiplicar no interior de células fagocitárias. A maioria das pessoas infectadas não desenvolve imediatamente a doença. Entretanto, a infecção pode persistir por anos e o indivíduo pode acabar desenvolvendo-a, permanecendo sob um estado de latência. A realização desta revisão bibliográfica é de extrema importância no auxílio às futuras pesquisas com o Mtb. Dessa forma, faz-se necessário a realização de mais estudos científicos, na busca por novos tratamentos que minimizem os efeitos da doença no organismo dos portadores, além de estimular medidas que reduzam a taxa de abandono do tratamento.

Palavras-chave: Tuberculose. *Mycobacterium tuberculosis*. Imunologia da tuberculose.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), conhecida também como peste branca, foi isolada pela primeira vez em 1882, pelo alemão Robert Koch (1843-1910), que identificou o *Mycobacterium tuberculosis* como o agente etiológico desta patologia. É considerada a doença que mais ceifou vidas entre os séculos XIX e XX, sendo a principal infecção causadora de mortes em adultos no mundo por um único agente infeccioso, acometendo, anualmente, 8 a 9 milhões de indivíduos (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007).

No Brasil, esta doença se difundiu com a vinda de portugueses e missionários jesuítas a partir do século XV, que mantinham contato direto com os indígenas, facilitando desta forma a transmissão. A expansão da tuberculose pode ter sido facilitada também pela chegada dos negros para o trabalho escravo. Estes se encontravam desnutridos e enfraquecidos pela longa viagem e eram alocados em senzalas promíscuas e insalubres, que ampliavam as possibilidades de contaminação (UJVARI, 2008).

A problemática a respeito do tratamento da TB se concentra nas elevadas taxas de abandono, principalmente devido a fatores econômico-financeiros, que pode atingir, em média, 25% dos pacientes tratados. As preocupações que envolvem a efetividade do tratamento devem-se aos tratamentos irregulares, que além de não curarem os enfermos, pode transformá-los em fontes de casos de TB resistentes às drogas usuais (OLIVEIRA; MOREIRA-FILHO, 2000; MENDES; FENSTERSEIFER, 2004; VERONESI; FOCACCIA, 2009).

Em 1973 implantou-se a vacinação com BCG intradérmica, que posteriormente passou a ser obrigatória para crianças menores de um ano de idade. Três anos depois, foi adotado o esquema de tratamento de curta duração (6 meses), baseado em rifampicina, isoniazida e pirazinamida (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

O método diagnóstico mais frequentemente utilizado é o teste cutâneo de tuberculina, que revela se uma pessoa já foi alguma vez infectada com o patógeno, porém não indica se estes estão ou não ativos, sendo necessários exames subsequentes como a radiografia do tórax que geralmente revela lesões nos pulmões, a baciloscopia e a cultura do escarro que detectam a presença dos bacilos. As principais ações de controle da tuberculose incluem o tratamento imediato e eficaz dos pacientes com TB ativa e que fazem parte dos grupos de risco, como crianças (BOMBARDA et al., 2001; BROOKS, et al., 2014; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A finalidade do presente trabalho foi relatar os principais aspectos microbiológicos, bem como imunológicos, envolvidos na infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose.

METODOLOGIA

A revisão foi realizada com base em trabalhos científicos e livros que abordassem o tema em questão. A pesquisa foi feita utilizando as bases de dados: Google Acadêmico, Biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As palavras chaves utilizadas foram: “Tuberculose”, “*Mycobacterium tuberculosis*” e “Imunologia da tuberculose”. O critério de inclusão utilizado foi: trabalhos que abordassem aspectos gerais referentes à microbiologia e imunologia do *Mycobacterium tuberculosis*, ou pertinentes ao assunto, que fossem publicados em português, espanhol ou inglês; sob forma de artigos, dissertações, teses e revisões. Como critérios de exclusão, os trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas não foram contemplados nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gênero *Mycobacterium* se caracteriza por conter bacilos aeróbicos, imóveis, não esporulados e não encapsulados. Estas bactérias possuem grandes teores de lipídios, sobretudo na parede celular, o que altera a permeabilidade destes microrganismos à água, a soluções corantes utilizados em laboratório e a agentes desinfetantes (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

O *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo aeróbio fracamente gram- positivo. Possui parede celular rica em lipídios, que o torna resistente a desinfetantes, detergentes, antibióticos antibacterianos comuns, resposta imune do hospedeiro e coloração tradicionais. Morfológicamente quando presente nos tecidos os bacilos estarão sob a forma de bastonetes retos e finos que não formam esporos, e quando estão em meio artificial é possível a observação de formas cocoides e filamentosas, com morfologia variável de uma espécie para outra. Os bacilos da tuberculose são caracterizados por ser uma microbactéria álcool ácido resistente (BROOKS; BUTEL; MORSE, 2005).

Por ser um patógeno intracelular aeróbico o bacilo da tuberculose é capaz de sobreviver, crescer e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, sendo deste modo considerado um parasito intracelular facultativo, de virulência variável (CAMPOS, 2006).

Um dos métodos mais difundidos para o diagnóstico da TB é a técnica de Ziehl-Neelsen, que é de fundamental importância para o diagnóstico inicial da tuberculose, favorecendo o início da terapêutica com base nas características inerentes a este tipo de bactéria. É uma técnica comumente usada ao redor do mundo, particularmente em países desenvolvidos, por conta de sua simplicidade e baixo custo (GUTHIE et al., 1993).

A imunopatogenia da tuberculose, ou seja, a forma como o sistema imune atua para impedir a progressão doença, é um assunto que sofreu muito com a negligência no que diz respeito à investimentos em pesquisas, tendo em vista que 1/3 da população mundial é infectada pela tuberculose, porém o número de casos de tuberculose ativa por ano é de cerca de 10 milhões(SILVA; BOECHAT, 2004).

A principal porta de entrada do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) no organismo são as vias aéreas. Por ser uma bactéria aeróbica estrita, o bacilo da tuberculose infecta principalmente os pulmões, onde encontra oxigênio e condições favoráveis a sua multiplicação, e que, por ser conectado com o meio externo, também facilita a transmissão para outros indivíduos. Os bacilos eliminados pela tosse sobrevivem por algum tempo fora do ambiente interno, o que auxilia no contágio (MELO; AFIUNE, 1993).

A existência de hipersensibilidade a uma infecção anterior ou pela vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intradérmica não impede a infecção, porém a torna limitada ao local de entrada. Sendo assim, a vacinação tem um efeito protetor das formas extrapulmonares, principalmente a meningoencefalite, de alta morbimortalidade nas crianças (BASTOS, 2012).

A infecção pelo Mtb pode ter três destinos: no primeiro, temos o controle dos bacilos na porta de entrada (graças à imunidade inata); no segundo, a doença ativa; e ainda a tuberculose latente. Na tuberculose latente o organismo controla, mas não elimina a infecção. Os bacilos serão aprisionados dentro de células de defesa denominadas macrófagos, ficando dormentes, replicando intermitentemente e com metabolismo alterado, gerando um reservatório enorme de tuberculose. Esse é o mecanismo que ocorre com a maioria das pessoas infectadas pelo Mtb (CAMPOS; PIANTA, 2001; SILVA; BOECHAT, 2004).

Quando a micobactéria alcança o pulmão do indivíduo, ela será incorporada por um macrófago alveolar, que, dependendo das condições de quantidade e virulência dos bacilos,

pode ou não conter a infecção ali na porta de entrada. Entretanto, o macrófago sozinho geralmente não é capaz de matar as micobactérias. Eles necessitam do apoio de células produtoras de citocinas, que irão aumentar a capacidade fagocítica destes macrófagos. É aqui onde entram os linfócitos T, que além de produzirem citocinas, são também armas efetoras importantes contra a micobactéria, por poder matar os macrófagos que estão sendo inúteis no combate a ela. Quando o linfócito T reconhece que o macrófago não está sendo capaz de vencer a micobactéria, ele destrói esse macrófago, e libera para o ambiente extracelular o bacilo, que será fagocitado por macrófagos mais eficientes para controlá-lo dessa vez (SILVA; BOECHAT, 2004).

Em resposta a infecção pelo *M. tuberculosis*, os macrófagos secretam duas importantes citocinas: a interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Elas são responsáveis por aumentar a inflamação localizada por recrutarem linfócitos T e células *natural killers* (NK), que induzem as células T a se diferenciarem em células TH1 (células T auxiliaadoras), com consequente secreção de interferon- γ (IFN- γ). O IFN- γ estimula a ativação dos macrófagos e aumenta a fusão do fagossomo com os lisossomos, levando a morte intracelular dos bacilos da tuberculose. O TNF- α aumenta a morte intracelular de bacilos por estimular a produção de óxido nítrico e intermediários reativos de nitrogênio (TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007).

A efetividade da eliminação da infecção está em parte relacionada com o tamanho do foco da infecção. Macrófagos alveolares, células epitelioides e células gigantes de Langhans contendo micobactérias em seu espaço intracelular, formam uma massa necrótica, que se encontra envolta de uma rede de células T CD4, CD8, NK e macrófagos. Essa estrutura recebe o nome de granuloma e evita a disseminação da bactéria. A bactéria pode permanecer inativa nesse estágio ou pode ser reativada anos mais tarde, quando a imunidade se torna mais frágil, como resultado da idade avançada, doença ou terapia imunossupressora (BOMBARDA et al., 2001).

O tratamento da tuberculose é realizado com a administração combinada da tríade de medicamentos rifampicina-isoniazida-pirazinamida, que são antituberculostáticos. Entretanto, os mesmos condicionam reações adversas intensas como náuseas, vômitos, icterícia, neuropatia periférica, perda de equilíbrio, asma, redução da audição, alterações visuais e cegueira, considerando a longa duração do tratamento, que pode se estender de seis a doze meses. Assim, a fidelidade paciente-tratamento torna-se dependente das políticas públicas

sociais adotadas por cada região. O tratamento é gratuito e pode ser adquirido em postos de saúde do município (SOUZA; VASCONCELOS, 2005; MOREIRA et al., 2011).

A profilaxia contra a infecção pelo bacilo consiste em evitar, na medida do possível, o contato prolongado com pessoas infectadas, devido o caráter altamente contagioso da doença. Além disso, a vacinação com a BCG intradérmica, constitui-se também como um importante elemento profilático (ABRAHÃO, 1998).

CONCLUSÕES

A resposta imune é a principal responsável pela defesa do organismo contra infecções. No entanto, em se tratando de resposta imunológica a infecções micobacterianas o *feedback* do hospedeiro estará diretamente associado a lesões teciduais resultantes da formação de granulomas e necrose. Durante o período inicial de infecção há o possível desenvolvimento da imunidade celular, evidente na capacidade dos fagócitos mononucleares limitarem a produção destes microrganismos e até mesmo destruí-los através da síntese de anticorpos contra constituintes celulares variados dos bacilos da tuberculose.

Uma vez que a tuberculose é uma enfermidade que pode progredir para formas mais sérias, seu diagnóstico rápido é fundamental para detecção dos bacilos, sendo também essencial na eficácia do processo de tratamento. A realização desta revisão bibliográfica é de extrema importância no auxílio às futuras pesquisas com o *Mycobacterium tuberculosis*. Dessa forma, faz-se necessário a realização de mais estudos científicos sobre a doença, na busca por novos tratamentos que minimizem seus efeitos no organismo dos portadores, além de estimular medidas que reduzam a taxa de abandono do tratamento, a fim de evitar também a ocorrência de resistência bacteriana às drogas usuais.

REFERÊNCIAS

- BOMBARDA, S.; FIGUEIREDO, C. M.; FUNARI, M. B. D. G.; SOARES-JUNIOR, J.; SEISCENTO, M.; TERRA-FILHO, M. Imagem em tuberculose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 27, n. 6, p. 329-40, 2001.
- BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A. **Microbiologia Médica**. 22ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2005.
- BROOKS, G. F.; CARROLL, K. C.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A.; MIETZNER, T. A. **Microbiologia Médica**. 26ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão RJ**, v. 15, n. 1, p. 29-35, 2006.

OLIVEIRA, H. B.; MOREIRA-FILHO, D. C. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 7, n. 4, p. 233, 2000.

GUTHIE, W.; KITUI, F.; JUMA, E. S.; OBVANA, D. O.; MWAI, J.; KWAMANGA, D. A comparative study on the reliability of the fluorescence microscopy and Ziehl-Neelsen method in the diagnosis of pulmoner tuberculosis. **The East African Medical Journal**, v. 70, p. 263-266, 1993.

MENDES, A. M.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 12, n. 1, p. 27-38, 2004.

MOREIRA J.; FOCHESSATTO J. B.; MOREIRA A. L.; PEREIRA M.; PORTO N.; HOCHHEGGER B. Pneumonia tuberculosa: um estudo de 59 casos confirmados microbiologicamente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 2, p. 232-237, 2011.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

SILVA, J. R. L.; BOÉCHAT, N. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 4, p. 478-84, 2004.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n.3, 2007.

TRABULSI, L. R.; ALTHERTUM, F. **Microbiologia**. 6ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

UJVARI, S. C. **História da humanidade contada pelos vírus, bactérias, parasitos e outros microrganismos**. São Paulo: Editora Contexto, 2008.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 4ª Ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

ABRAHÃO, R. M. C. M. **Tuberculose Humana causada pelo *Mycobacterium bovis*: considerações gerais e a importância dos reservatórios animais**. 1998. 318 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, São Paulo.

BASTOS, M. L. S. **Aspectos clínicos, bacteriológicos e imunológicos da associação da infecção pelo HTLV-1 com a tuberculose pulmonar**. 2012. 126 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal da Bahia, Bahia.