

ETIOLOGIA

Fabrice Santana Coelho
Elizabeth de Andrade Marques

O gênero *Mycobacterium* é o único da família *Mycobacteriaceae*, compreende mais de 100 espécies e está relacionado a outros gêneros que possuem ácidos micólicos em sua parede celular, como: *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordoniae* e *Tsukamurella*.

A espécie tipo do gênero é o *Mycobacterium tuberculosis*, identificado por Robert Koch em 1882. Esta espécie juntamente com as espécies *M. bovis* (incluindo *M. bovis* BCG), *M. africanum* e *M. microtti* e as subespécies *M. tuberculosis* subs. *canetti* e *M. tuberculosis* subs. *caprae*, constituem o Complexo *M. tuberculosis*, que são geneticamente próximos apresentando mais de 95% de homologia DNA-DNA. Estudos recentes que analisaram o genoma das diferentes espécies demonstraram que *M. tuberculosis* tem regiões genéticas que foram perdidas nos outros membros do Complexo.

O Complexo *M. tuberculosis* pode ser diferenciado das outras micobactérias pela

presença de sequências genéticas IS6110, IS1081 e *mpb* 70 e pela ausência de: pigmentação das colônias, crescimento na presença de 500g/ml p-nitrobenzoato (PNB), crescimento em concentração de 5% cloreto de sódio, crescimento a 45°C, catalase termoestável e arilsulfatase.

Algumas características do *M. tuberculosis* explicam aspectos da história natural da tuberculose, como por exemplo, ser um parasita intracelular facultativo e por isso capaz de sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias e ser resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos como o calor e a radiação ultravioleta mas não ao congelamento e à dessecação. Tem tempo de geração longo entre 14 a 20 horas podendo entrar em estado de dormência, no qual sobrevivem sem se dividir (reservatório para reativação da doença).

As bactérias do Complexo *M. tuberculosis* têm sua estrutura bacilar apresentando-se como

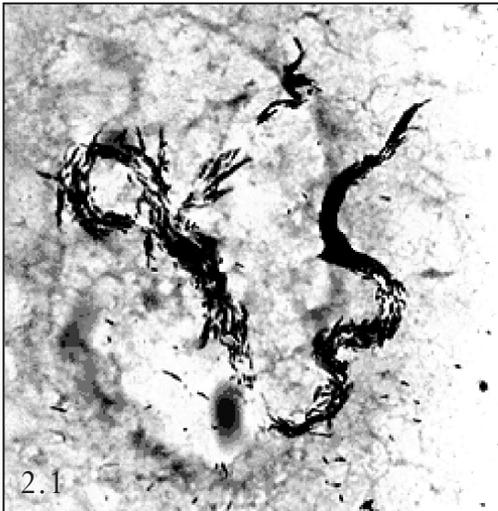
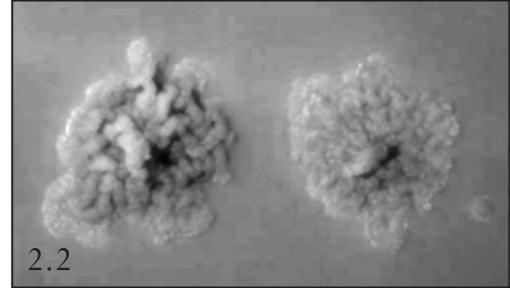


FIGURA 2.1. *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: COLORAÇÃO DE ZIEHL-NEELEN EVIDENCIANDO DISPOSIÇÃO DE CRESCIMENTO EM CADEIAS PARALELAS FORMANDO CORDÕES (EXPRESSION DO FATOR CORDA). (VER PRANCHA EM CORES)

FIGURA 2.2. COLÔNIAS DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*. CRESCIMENTO EM LOWENSTEIN-JENSEN. (VER PRANCHA EM CORES)



bacilos medindo 0,2 a 0,6mm de diâmetro e 1 a 10mm de comprimento. São imóveis, não esporulados, não capsulados, aeróbios estritos e sua faixa de temperatura ótima de crescimento é 35-37°C. Uma característica importante é o agrupamento dos bacilos formando ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas (a presença de ésteres de trealose – dimicolato de 6,6'-trealose – caracterizam o fator corda) (Fig. 2.1). A observação de cordas ao exame microscópico (bacilosopia) é uma indicação de que se trata de bactéria do Complexo *M. tuberculosis*. A morfologia das colônias tem aspecto seco, rugoso, acamurçado, sem produção de pigmento, apresentando-se com coloração creme no crescimento em meio Lowenstein-Jensen (Fig. 2.2).

A álcool-ácido resistência (propriedade utilizada na coloração de Ziehl-Neelsen com fucsina fenicada a quente) é uma característica decorrente da composição de sua parede celular, constituída principalmente por ácidos micólicos (ácidos graxos de cadeia longa com cerca de 60 a 90 átomos de carbono), formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool-ácido e a diversos agentes químicos (o que permite que possam ser usados procedimentos de descontaminação de espécimes clínicos antes da realização do

cultivo já que agentes químicos não afetam as micobactérias na mesma intensidade como afetam outros micro-organismos) e a antibióticos. O *M. tuberculosis* dificilmente pode ser corado pelo método de Gram, mas é considerado como Gram-positivo pelas características de sua parede celular.

O conteúdo lipídico (ácidos micólicos, ceras e fosfatídeos) em sua parede celular também é responsável por efeitos biológicos como a formação do granuloma (ácidos micólicos) e indução de necrose caseosa (fosfolipídios).

O genoma de *M. tuberculosis* tem 4,4 Mb, e é rico em elementos de inserção (IS), sequências repetidas e famílias conservadas de multigenes. A sequência completa do genoma da cepa de referência de *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) foi publicada em 1998. Nessa sequência original, os autores identificaram 3974 genes, sendo 3924 genes codificadores de proteínas e 50 codificadores de RNA. Posteriormente, novos trabalhos aperfeiçoaram o estudo do genoma do bacilo tuberculoso, identificando a função de inúmeras proteínas. Atualmente, é possível estabelecer a função de 2058 proteínas, o que corresponde a 52% do proteoma. Cerca de 400 proteínas não mostram similaridades àquelas presentes em outros organismos e, desse modo, podem ser específicas

do *M. tuberculosis*. Aproximadamente 170 genes codificam famílias de proteínas envolvidas em sua variação antigênica, enquanto cerca de 200 codificam enzimas para o metabolismo de ácidos graxos. Essa capacidade codificadora direcionada à produção de enzimas envolvidas no metabolismo dos ácidos graxos parece refletir a dependência da micobactéria na degradação de lipídeos do hospedeiro, o que, em última análise, tem o objetivo de obter nutrientes e precursores de constituintes da sua parede.

A infectividade do *M. tuberculosis* depende da capacidade de um indivíduo com a forma pulmonar da tuberculose de eliminar bacilos para o exterior, sendo portanto, uma consequência do estado bacteriológico do doente (fonte de infecção habitual). Doentes bacilíferos, isto é, com baciloscopia positiva eliminam cerca de 5000 bacilos por mL de escarro sendo portanto as maiores fontes de infecção. Indivíduos com baciloscopia negativa e cultura positiva também são fontes de infecção.

A suscetibilidade ao contágio depende da intensidade do contato com o doente (proximidade, continuidade e ambiente favorável). A dispersão por aerossóis desempenha papel importante já que somente os núcleos secos das gotículas (núcleos de Wells) com diâmetros de até 5µm e com 1 a 2 bacilos em suspensão podem atingir bronquíolos e alvéolos e iniciar a multiplicação.

A virulência da cepa infectante e o tamanho da dose inalada têm grande importância no estabelecimento da tuberculose. Contudo, os mecanismos de defesa do hospedeiro são mais ou menos efetivos no controle da infecção por predisposição genética do hospedeiro ou por influência de fenômenos induzidos pela própria bactéria que funcionariam como mecanismo de escape, como por exemplo o fator corda que inibe a migração de leucócitos, provoca a formação de granulomas crônicos e pode atuar como adjuvante imunológico.

O desenvolvimento da lesão tubercu-

losa é dependente tanto de fatores ligados ao hospedeiro como ao bacilo, assim é diretamente proporcional ao número de bacilos, à virulência da cepa inalada e ao desenvolvimento de hipersensibilidade pelo hospedeiro; e inversamente proporcional à imunidade natural e à imunidade adquirida.

A ativação dos macrófagos permite a apresentação de antígenos e estabelece o início da ativação da resposta imune específica, que pode ser mediada por células (sendo esta a mais importante e protetora no caso da tuberculose) e por anticorpos (não protetora). *M. tuberculosis* usa mecanismos de escape como a capacidade de sobreviver no interior de macrófagos no compartimento endossomal ou no citoplasma, mesmo quando parte dos macrófagos são ativados pelos próprios bacilos.

REFERÊNCIAS

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ªed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.
- PFYFFER, G.E.; BROWN-ELLIOTT, B.A.; WALLACE JR, R.J. *Mycobacterium*: General characteristics, isolation, and staining procedures. In: MURRAY, P. R., BARON, E.J., PFALLER, M.A. et al. (Eds.). *Microbiology*. 8ª ed. Washington: ASM Press, 2003. p.532-59.
- VINCENT, V.; BROWN-ELLIOTT, B.A.; JOST JR, K.C.; et al. *Mycobacterium*: Phenotypic and Genotypic Identification. In: MURRAY, P.R., BARON, E.J., PFALLER, M.A. et al. (Eds.). *Microbiology*. 8ª ed. Washington: ASM Press, 2003. p.560-84.

CADERNO ZERO

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL: A TUBERCULOSE NOS PRIMEIROS ANOS DO SÉCULO XXI

Agnaldo José Lopes

Professor Substituto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Doutorando em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Domenico Capone

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Radiologia e Imagenologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 1: TUBERCULOSE – EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE NO BRASIL

Miguel Aiub Hijjar

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga – Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

Maria José Procópio

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga – Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

ARTIGO 2: ETIOLOGIA

Fabrice Santana Coelho

Setor de Micobactérias do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Mestre em Microbiologia.

Elizabeth de Andrade Marques

Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Doutora em Microbiologia.

ARTIGO 3: PATOGENIA E IMUNOLOGIA

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

Domenico Capone

(Vide Editorial)

ARTIGO 4: PATOLOGIA

Daurita D. Paiva

Professora Adjunta da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

ARTIGO 5: HISTÓRIA NATURAL E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Ursula Jansen

Médica Pós-Graduada em Pneumologia e Tisiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Domenico Capone

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Radiologia e Imagenologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

ARTIGO 6: DIAGNÓSTICO RADIOGRÁFICO E TOMOGRÁFICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Domenico Capone

(Vide Editorial)

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Mario Oti Soares

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Ricardo dos Santos Pinto

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Hélio Ribeiro de Siqueira

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ).

Rafael Barcelos Capone

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

ARTIGO 7: TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

Domenico Capone

(Vide Editorial)

Roberto Mogami

Professor Adjunto da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Bernardo Tessarollo

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Daniel Leme da Cunha

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Rafael Barcelos Capone

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

Hélio Ribeiro de Siqueira

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ).

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

ARTIGO 8: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE

Angela Maria Werneck Barreto

Médica do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Mestre em Microbiologia.

Paulo Cesar de Souza Caldas

Biólogo do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Especialista em Microbiologia.

Carlos Eduardo Dias Campos

Biólogo do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Especialista em Microbiologia.

Fátima Moreira Martins

Farmacêutica e Bioquímica do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Mestre em Microbiologia.

ARTIGO 9: TUBERCULOSE E AIDS

Arnaldo José Noronha Filho

Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Teresinha Yoshiko Maeda

Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense.

Denis Muniz Ferraz

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 10: TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Clemax Couto Sant'Anna

Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 11: TUBERCULOSE NO IDOSO

Roberto Alves Lourenço

Professor Adjunto da Disciplina de Medicina Interna e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

ARTIGO 12: TRATAMENTO

Helio Ribeiro de Siqueira

(Vide capítulo 7)

ARTIGO 13: QUIMIOPROFILAXIA

Teresinha Yoshiko Maeda

(Vide capítulo 9)

Arnaldo José Noronha Filho

(Vide capítulo 9)

ARTIGO 14: TRATAMENTO CIRÚRGICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Giovanni Antonio Marsico

Cirurgião Torácico do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ). Cirurgião Torácico do Hospital Geral do Andaraí.