

PATOGENIA E IMUNOLOGIA

AGNALDO JOSÉ LOPES

JOSÉ MANOEL JANSEN

DOMENICO CAPONE

IMUNOPATOGENIA

1. A RESPOSTA INFLAMATÓRIA INICIAL AO BACILO TUBERCULOSO

Normalmente, logo após o contágio, parte dos bacilos inalados é retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório, incluindo os pêlos nasais, a angulação das vias aéreas, o turbilhonamento aéreo, o reflexo da tosse e o *clearance* mucociliar. Outra parte ultrapassa esses mecanismos de defesa e atinge os alvéolos. Entretanto, para se instalar no organismo humano, o *M. tuberculosis* necessita ligar-se a uma grande variedade de receptores celulares. É essa interação bacilo-receptor que dá início à infecção tuberculosa.

Nos pulmões, os macrófagos aí residentes são das primeiras células a interagir com o bacilo. Ao chegarem nos alvéolos, os bacilos apresentam inicialmente crescimento livre, mul-

tiplicam-se e são fagocitados pelos macrófagos alveolares. Nessa fase de simbiose entre o bacilo e o hospedeiro, embora a fagocitose ocorra sem maiores problemas, a destruição dos bacilos é parcial e um contingente deles permanece vivo e se multiplica dentro dos fagossomas dos macrófagos.

Os macrófagos alveolares, incapazes de conter a infecção, acabam produzindo citocinas que estimulam a migração de células sanguíneas para auxiliá-los. As primeiras células que chegam, os polimorfonucleares, acumulam-se e formam reação inflamatória inespecífica. Em seguida, favorecidos pelo edema e vasculite, chegam os monócitos. Tanto os polimorfonucleares como os monócitos são capazes de fagocitar os bacilos; porém, nesta etapa, tal como os macrófagos, eles são incapazes de destruí-los totalmente.

Logo após a fagocitose, dentro do citoplas-

ma do macrófago, ocorre a fusão do fagossoma (onde está presente o bacilo) com o lisossoma (cheio de substâncias lesivas), gerando o fagolisossoma. Dentro dele, o ambiente é extremamente hostil ao *M. tuberculosis*, que sofre a ação do pH ácido, de peptídeos tóxicos, de intermediários reativos do oxigênio e nitrogênio e de enzimas lisossômicas. Entretanto, no fagolisossoma, o bacilo utiliza algumas estratégias para sobreviver, incluindo a inativação de enzimas lisossômicas.

Apesar da resposta inflamatória inicial ser ineficiente para deter completamente o *M. tuberculosis*, ela gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavoráveis para o bacilo. Dentre aquelas que potencializam as defesas do hospedeiro, incluem-se o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que induz necrose de caseificação, e o interferon-gama (IFN- γ), que torna os macrófagos mais letais para o bacilo. Por outro lado, há citocinas que levam à formação do fator beta transformador de crescimento (TGF- β), que inibe a proliferação de linfócitos T e regula negativamente o IFN- γ , assim como o TNF- α e a interleucina-10 (IL-10), que inibem a ativação macrofágica, reduzindo as defesas contra a bactéria.

Além da produção de citocinas, os macrófagos ativados e infectados por *M. tuberculosis* processam e apresentam antígenos, estabelecendo o início da ativação da resposta imune-específica, que pode ser mediada por anticorpos ou por células.

2. O PAPEL DOS LINFÓCITOS T NA PATOGENIA DA TUBERCULOSE

Na tuberculose, cabe ao macrófago alveolar assumir o papel de célula apresentadora, descodificando os componentes antigênicos do bacilo e os apresentando ao sistema imunológico. A resposta celular é de grande importância, uma vez que linfócitos T CD₄⁺ e T CD₈⁺ são estimulados e participam ativamente da defesa imunológica contra o *M. tuberculosis*.

É na imunidade celular, com proliferação e diferenciação de linfócitos T CD₄⁺ e T CD₈⁺ (mediadores), e na interação por meio de citocinas com os macrófagos (efetores), que o organismo estabelece e organiza suas defesas contra o bacilo.

Acredita-se que os linfócitos T CD₄⁺ sejam os mais importantes na defesa imune contra o bacilo tuberculoso, secretando citocinas lesivas ao *M. tuberculosis* e induzindo a produção de óxido nítrico pelo macrófago. Os linfócitos T CD₈⁺ também atuam nos mecanismos efetores celulares que intervêm na resposta imune; o principal papel atribuído a esta população é a lise de células infectadas nas lesões que ainda contêm algumas bactérias e a esterilização dos granulomas.

Tanto os linfócitos T CD₄⁺ como os T CD₈⁺ apresentam dicotomia quanto à produção de citocinas. Entretanto, por fatores ainda não bem esclarecidos, eles produzem dois tipos de resposta celular inflamatória: uma mediada por linfócitos Th1 e outra, por Th2.

A resposta Th1, dita como inibitória, é benéfica, pois potencializa as defesas do hospedeiro. Nela, são secretadas as interleucinas 2 e 3 e o IFN- γ , que ativam células inflamatórias e fagocíticas capazes de inibir o crescimento bacteriano. Essas substâncias ampliam a atividade fagocitária do macrófago, estimulam a produção de peróxidos nos lisossomas (especialmente a água oxigenada) e favorecem a fusão ao fagossoma. Cada vez mais, dá-se o atributo de “peça-chave” ao IFN- γ no controle da infecção micobacteriana. Estudos em animais que não possuem o gene para IFN- γ mostram que estes, quando infectados com *M. tuberculosis* por via intravenosa ou por aerossol, apresentam destruição e necrose tecidual progressiva, não produzem intermediários reativos do nitrogênio e são incapazes de restringir o crescimento dos bacilos. Já a resposta Th2, dita como aceleradora, envolve a participação das interleucinas 4, 5, 6 e 10 e é mais inadequada. Essas citocinas promovem a coalescência de

granulomas, a fagocitose inespecífica e a liberação de enzimas lisossômicas, entre elas o TNF- α , provocando destruição tecidual. A IL-10 atua como potente inibidor da atividade celular inflamatória, inibindo a produção de óxido nítrico e de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, acredita-se que, na reação do tipo 1, a doença tende a se localizar e se limitar, enquanto na do tipo 2, ela se amplia e se dissemina.

Embora muitas proposições sejam apresentadas para explicar a fisiopatologia da doença, ainda permanecem em aberto certas questões relativas à imunidade da tuberculose humana. O fato mais intrigante corroborador desta assertiva é que somente 10% das pessoas que se infectam pelo *M. tuberculosis* vão desenvolver a doença. Então, por que no caso de 90% das pessoas infectadas, a doença será contida?

3. O PAPEL DOS LINFÓCITOS B NA PATOGENIA DA TUBERCULOSE

A imunidade humoral é mediada por moléculas capazes de efetuar o reconhecimento específico e a eliminação de antígenos extracelulares. Ao reconhecerem o bacilo da tuberculose ou os seus antígenos, os linfócitos B se transformam em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-*M. tuberculosis*. No entanto, estes anticorpos não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo. Assim, a imunidade humoral parece ter pouco valor no combate a essa doença. A sugestão de que alguns anticorpos poderiam exercer um papel de impedir a multiplicação bacilar em granulomas necessita de maior comprovação.

4. A FORMAÇÃO DA LESÃO GRANULOMATOSA NA TUBERCULOSE

Com a chegada dos linfócitos T ao local de infecção, tem início a formação do granuloma tuberculoso com a finalidade de circunscrever e delimitar a infecção. A lesão granulomatosa, com áreas de necrose caseosa, e a posterior liquefação do cáseo e escavação lesional são os achados mais

característicos da tuberculose. No entanto, estes fenômenos não são patognomônicos, podendo ser encontrados em outras condições, como por exemplo, histoplasmose e paracoccidiodomicose. Na verdade, a única maneira segura de determinar que o granuloma é devido à tuberculose é o achado do bacilo tuberculoso.

O granuloma contém macrófagos jovens, macrófagos ativados (células epitelioides), gigantes geralmente do tipo Langhans, linfócitos, plasmócitos, granulócitos, fibras reticulares, fibroblastos, colágeno e outras substâncias por ele produzidas. Granulomas mal definidos frequentemente estão presentes neste tecido de granulação, assim como um número variável de bacilos, dependendo da resistência do hospedeiro.

Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose, o qual também pode ser induzido pelo *M. tuberculosis*, através do TNF- α . A necrose aí encontrada é denominada caseosa, devido à semelhança com queijo: homogênea, brancoamarelada e rica em proteínas e em gorduras liberadas pelo metabolismo bacilar. O foco caseoso pode, com a evolução, calcificar ou mesmo ossificar. O cáseo sólido possui pequena população bacilar devido à baixa tensão de oxigênio, baixo pH e acúmulo local de ácidos graxos. Entretanto, no interior dos macrófagos jovens do tecido de granulação circunjacente o crescimento bacilar é intenso; através destes bacilos pode haver extensão da necrose caseosa e evolução da doença.

A liquefação ocorre quando o material caseoso amolece. A causa exata do fenômeno não é conhecida, mas parece estar relacionada aos mecanismos de hipersensibilidade. O foco caseoso pode levar meses até se liquefazer. As proteinases, as nucleases e as lipases dos macrófagos vivos e mortos liquefazem o material caseoso sólido. Com a liquefação, a eliminação do cáseo, a formação de cavidade e o conseqüente contato com o oxigênio do ar, principalmente no caso de lesão pulmonar, há

significativo aumento da população bacteriana.

FORMAS PATOGÊNICAS DA DOENÇA

Há quase 100 anos, William Osler traçou o paralelo entre a infecção tuberculosa e a parábola do semeador, que ilustra de modo brilhante a importância da natureza do terreno sobre o qual cai a semente – o bacilo tuberculoso. *“Algumas sementes caem pelo caminho e as aves do céu vêm e as devoram”*. Por analogia, estas representam os bacilos espalhados a esmo, fora do organismo, onde a imensa maioria deles morre. *“Algumas caem sobre lugares pedregosos”*. De modo semelhante, estas são os bacilos que encontram abrigo em alguns de nós, produzindo um pequeno foco, mas nada advém dele; eles mirram “porque não possuem raiz”. *“Algumas caem entre espinhos e os espinhos crescem e as sufocam”*. Isto representa os casos de tuberculose latente que, por analogia, são as sementes que encontram terreno próprio e se desenvolvem, mas as condições não são favoráveis. *“Mas outras caem na terra boa, crescem e frutificam cem vezes mais”*. Neste quarto grupo, estão os milhares de indivíduos que padeceram da doença; nele, o terreno era favorável e as forças protetoras fracassaram.

Mais tarde, Ranke descreveu a seqüência de alterações morfológicas que ocorreriam na tuberculose. Segundo este cientista alemão, a tuberculose, à semelhança da sífilis, teria três fases: 1) fase primária, com o complexo gânglio-pulmonar; 2) fase secundária, em que se abririam todas as vias à disseminação bacilar; 3) fase terciária, onde ocorreria a tuberculose visceral isolada e quase nenhuma disseminação. Embora os fatos não ocorram sempre desta maneira, esta esquematização trouxe, na época, notável contribuição ao entendimento da enfermidade.

Nas últimas décadas, houve muitos avanços no conhecimento da tuberculose. Mas, conforme abordaremos a seguir, as noções básicas da patogénia da doença permanecem fundamen-

tadas nas idéias de Osler e Ranke.

1. PRIMÓINFECÇÃO TUBERCULOSA

A chegada do *M. tuberculosis* aos alvéolos ocasiona rápida resposta inflamatória que, algumas vezes, resulta em depuração total da carga bacilífera. Entretanto, ocorrendo falha nesse mecanismo inespecífico de depuração, o bacilo começa a se multiplicar nos focos de inoculação e, progressivamente, instala-se uma alveolite exsudativa. Essa infecção resultante do primeiro contato do homem com o bacilo tuberculoso é denominada de primoinfecção tuberculosa.

Habitualmente, um dos implantes infecciosos desenvolve-se mais que os outros. Como conseqüência, surge um cancro de inoculação, em geral único e periférico, chamado de foco de Ghon, que caracteriza a especificidade da infecção tuberculosa. Esse foco pulmonar localiza-se nos lobos médio e inferiores, menos freqüentemente nos lobos superiores e, raramente, nos ápices. Seu tamanho varia de caso a caso, podendo ser diminuto a ponto de passar despercebido, ou então maior, do tamanho de uma ervilha ou grão de milho, ou ainda, assumir maiores proporções, do tamanho de uma cereja, constituindo os focos primários gigantes; finalmente, podem tomar todo um lobo pulmonar e dar origem à chamada “pneumonia caseosa primária”.

Do cancro de inoculação, os bacilos são drenados pelos linfáticos e atingem os gânglios regionais (foco ganglionar), de onde poderá ocorrer a disseminação hematogênica para todo o organismo. Essa reação ganglionar, descrita pela primeira vez por Parrot, em 1876, é a principal característica da infecção primária. Na primoinfecção tuberculosa, a participação ganglionar, além de ser exuberante, perdura por mais tempo do que a lesão parenquimatosa. O complexo formado pelo foco pulmonar, linfagite e foco ganglionar é chamado de complexo primário ou complexo de Ranke.

Na maioria dos casos, no momento da dis-

seminação hematogênica, o processo de defesa é bem-sucedido. Desse modo, constitui-se um equilíbrio parasita/hospedeiro, com bloqueio da proliferação bacilar e da expansão da lesão, impedindo o aparecimento da doença. Encerra-se então a primoinfecção. Entretanto, esse processo infeccioso deixa um rastro, que pode ser comprovado pelo teste tuberculínico (PPD); habitualmente, duas a três semanas após o contágio, ocorre a chamada viragem tuberculínica e o PPD torna-se positivo (reator).

2. TUBERCULOSE PRIMÁRIA

Se na ocasião da primoinfecção não acontece o equilíbrio imunológico, os bacilos recém-implantados nos linfonodos e/ou no parênquima pulmonar continuam a se multiplicar, seja pela deficiência no desenvolvimento da imunidade celular, seja pela carga infectante ou pela virulência da cepa aspirada. Dessa forma, instalar-se-á a tuberculose (doença) primária que, conceitualmente, resulta da progressão do complexo pulmonar primário que se desenvolve nos primeiros cinco anos após a primoinfecção. Esta evolução para a doença ocorre em não mais que 5% dos indivíduos, enquanto os outros 95% permanecem infectados, porém assintomáticos.

A tuberculose primária, em geral, acontece antes que se estabeleça a maturidade das defesas imunológicas. Pode manifestar-se apenas com envolvimento ganglionar, mas também pode envolver os pulmões ou apresentar-se nas formas meníngea ou hematogênica. Na forma ganglionar, o acometimento é basicamente mediastínico, hilar e paratraqueal; eventualmente pode comprimir o brônquio, ocasionando a chamada epituberculose (“tuberculose atelectásica”). O envolvimento dos pulmões pode assumir diferentes formas anatomopatológicas, incluindo a pneumônica, a broncopneumônica e a cavitária. Mais freqüentemente, a tuberculose miliar resulta da disseminação hematogênica maciça do bacilo de Koch durante a primoinfecção tuberculosa, ocorrendo em crianças

pequenas e não vacinadas, idosos e indivíduos portadores de imunodeficiências.

Também fazem parte deste contexto as manifestações de hipersensibilidade extrapulmonar que, apesar de bastante incomuns, são bem características da tuberculose primária. Essas síndromes de hiperergia tuberculínica são consideradas como resultantes de reação alérgica à tuberculina, à distância do foco tuberculoso responsável pela liberação dessa proteína na circulação. Mais freqüentemente comprometem a pele e o tecido subcutâneo (tubercúlides papulonecroticas, líquen escrofuloso, eritema indurado de Bazin, eritema nodoso), o globo ocular (uveíte, ceratoconjuntivite flictenular, coriorretinite) e as articulações (reumatismo de Poncet), podendo, também, apresentar-se como febre persistente. Alguns casos ocorrem simultaneamente a doença conhecida de outro órgão, especialmente acompanhando a tuberculose de gânglios linfáticos.

3. TUBERCULOSE SECUNDÁRIA

Anos ou décadas após o estabelecimento da lesão primária, e na dependência da quebra do equilíbrio parasita *versus* hospedeiro, uma minoria dos pacientes infectados pelo *M. tuberculosis* apresentará tuberculose secundária (ou pós-primária) que, embora seja um acontecimento raro entre os infectados, é sobejamente predominante em relação à forma primária. As razões para o desencadeamento da tuberculose secundária não são totalmente conhecidas, embora alguns fatores estejam estabelecidos. Destes, os mais importantes são os que interferem diretamente na imunidade do hospedeiro. Doenças e condições que debilitam a imunidade, como desnutrição, alcoolismo, idade avançada, AIDS, diabetes, gastrectomias, insuficiência renal crônica, silicose, paracoccidiodomicose, leucoses, tumores e uso de medicação imunodepressora constituem fatores que facilitam o adoecimento. Interferem também no aparecimento da doença a carga bacilífera,

sua virulência e o estado de hipersensibilidade do organismo.

A origem dessa forma de tuberculose, na maioria das vezes, é a *reativação (endógena)* a partir do recrudescimento de um foco latente, quer por exaustão da resposta imune local ou sistêmica, quer por aparecimento de cêpas mutantes de bacilos mais virulentos com maior capacidade de multiplicação. Outro mecanismo que explica a patogenia da tuberculose secundária em outros casos é a *reinfeção (exógena)* conseqüente a uma nova infecção na qual o sistema de defesa não é capaz de deter sua progressão. O pulmão é o órgão mais comumente atingido, mas a enfermidade pode também afetar gânglios, pleura, rins, sistema nervoso central e ossos.

Na doença pulmonar, em sua forma pós-primária, os ápices são mais frequentemente acometidos pois a oferta de oxigênio necessária ao bacilo está presente nesses locais e a baixa perfusão dificulta o aporte de células de defesa. A resposta à multiplicação bacilar provoca necrose caseosa, que amolece e se liquefaz. Os mecanismos de liquefação estão provavelmente relacionados às enzimas produzidas por estímulos de hipersensibilidade; desse modo, quanto maior a hipersensibilidade, maior a capacidade de liquefação das lesões e maior a destruição tecidual. Os bacilos, até então inibidos no seu desenvolvimento pela formação do granuloma, encontram condições favoráveis a sua multiplicação após a liquefação do cáseo e o aparecimento da cavidade, com rápido crescimento da população bacilífera. Esse desenvolvimento para a formação de lesões cavitárias pulmonares é a característica mais importante da tuberculose secundária.

A fibrose com deformação do conteúdo torácico, além das cavernas, é um caráter importante da tuberculose crônica dos pulmões, constituindo a tísica fibrosa. Apesar de muito comum no passado, alguns casos ainda podem ser vistos nesse início de milênio. Habitual-

mente, esses pacientes relatam o diagnóstico da doença há 20 ou mais anos.

4. RESÍDUO PULMONAR DE TUBERCULOSE

A tuberculose evolui em surtos com destruição progressiva do parênquima pulmonar. Em conseqüência disso, quanto maior o retardo no diagnóstico, ou mais irregular e prolongado o tratamento até a cura, maior será o processo destrutivo. Por outro lado, com o tratamento quimioterápico, mesmo que adequado, a reparação tecidual não recompõe o parênquima afetado. Resultam alterações estruturais que, muitas vezes, são responsáveis por hemoptises volumosas.

A colonização fúngica (“bola fúngica”) tornou-se possível com a cura da tuberculose e a sobrevivência de muitos pacientes com cavidades pulmonares saneadas. Com o tratamento quimioterápico da tuberculose, o exsudato fibrinopurulento, que inicialmente recobre a lesão inflamatória, inclusive granulomatosa, das cavernas pulmonares, vai sendo progressivamente substituído por tecido epitelial. A epitelização de substituição se estabelece a partir do brônquio de drenagem. Esse espaço desvitalizado do parênquima pulmonar acolhe conídios aspergilares em seu interior, oferecendo ambiente escuro, úmido e aeróbio, excelente para o crescimento fúngico. O *Aspergillus fumigatus* é o fungo responsável pela grande maioria dos casos de colonização intracavitária.

5. TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

Depois de penetrar no organismo pela via respiratória, o *M. tuberculosis* pode disseminar-se e instalar-se em qualquer órgão, seja durante a primoinfecção, quando a imunidade específica ainda não está desenvolvida, seja depois desta, a qualquer tempo, se houver uma queda na capacidade do hospedeiro em manter o bacilo nos seus sítios de implantação. Independentemente da forma patogênica da doença, a disseminação pode ocorrer, também, a partir da manipulação

cirúrgica ou diagnóstica de um órgão doente.

A grande maioria das formas extrapulmonares acontece em órgãos sem condições ótimas de crescimento bacilar, sendo quase sempre de instalação insidiosa, evolução lenta e com lesões pobres em bacilos. As formas mais freqüentes, com pequenas variações de posição em diferentes períodos e diferentes regiões, são: pleural, linfática, ósteo-articular, geniturinária e intestinal, embora praticamente qualquer local do organismo possa ser afetado pela doença. Até o momento, só não há descrição de tuberculose em unha e cabelo.

As formas extrapulmonares são resultantes da disseminação do *M. tuberculosis* pelo organismo através de quatro vias possíveis: linfohematogênica, hematogênica, por contigüidade e intracanalicular.

Na disseminação linfo-hematogênica, o bacilo é levado pelo vaso linfático ao ducto torácico, seguindo para a veia cava superior, cavidades cardíacas direitas e artéria pulmonar, alcançando o pulmão e nele implantando-se para gerar um novo foco da doença. Este mesmo bacilo, vencendo a barreira pulmonar, pode alcançar as cavidades cardíacas esquerdas e disseminar-se para outros territórios, através da circulação sistêmica. Esta forma de disseminação geralmente ocorre na primoinfecção e determina, com maior frequência, tuberculose ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica e genital feminina.

A disseminação essencialmente hemática ocorre quando há súbita abertura de um foco tuberculoso na corrente sanguínea. Nesta forma de disseminação, a proximidade de um linfonodo ou de um foco caseoso, intrapulmonar ou não, com a parede de um vaso, pode permitir que o bacilo seja lançado diretamente na circulação sistêmica. A via hemática frequentemente ocasiona formas disseminadas agudas da doença.

A disseminação por contigüidade é responsável pela maioria das formas pleural, a partir do pulmão, pericárdica, a partir dos gânglios

mediastinais, e peritoneal, a partir dos gânglios mesentéricos, e também por algumas formas de tuberculose cutânea.

Já a disseminação intracanalicular determina o comprometimento de diferentes locais do pulmão. Esse mesmo mecanismo também explica o desenvolvimento da tuberculose no trato urinário inferior e sistema genital masculino, a partir do rim, e no endométrio e peritônio, a partir das trompas uterinas.

REFERÊNCIAS

- BERMUDEZ, LE; GOODMAN, J. *Mycobacterium tuberculosis* invades and replicates within type II alveolar cells. *Infect Immun*, v.64, p.1400-6, 1996.
- BETTS, J.C.; DODSON, P.; QUAN, S; et al. Comparison of the proteome of the *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv with clinical isolate CDC1551. *Microbiology*, v.146, p.3205-16, 2002.
- CAMUS, J.C.; PRYOR, M.J.; MÉDIGUE, C.; et al. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology*, v.148, p.2967-73, 2002.
- CHRISTIAN, H.A. Tuberculose. In: Tratado de Clínica Médica (obra original de Sir William Osler). 14ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1945. p.223-302.
- COLE, S.T.; BROSCH, R.; PARKHILL, J.; et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, v.393, p.537-44, 1998.
- COOPER, A.M.; FLYNN, J.L. The protective immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Immunol*, v.7, p.512-6, 1995.
- FENTOR, M.J.; VERMEULEN, M.W. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infect Immun*, v.64, p.683-90, 1996.
- FIUZA MELO, F.A; AFIUNE, J.B. Transmissão e imunopatogenia da tuberculose. *J Pneumol*, v.19, p.19-24, 1993.
- FLYNN, J.L; CHAN, J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*, v.19, p.93-129, 2001.
- FLYNN, J.L.; CHAN, J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun*, v.69, p.4195-201, 2001.

- GLICKMAN, M.S.; COX, J.S.; JACOBS JR, W.R. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Cell*, v.5, p.717-27, 2000.
- JUNGBLUT, P.R.; MULLER, E.C., MATTOW, J.; et al. Proteomics reveals open reading frames in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv not predicted by genomics. *Infect Immun*, v.69, p.5905-7, 2001.
- KRITSKI, A.F.; CONDE, M.B.; SOUZA, G.R.M. Tuberculose – Do Ambulatório à Enfermaria. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- LIMA FILHO, M.T. Patogenia da tuberculose. *J Pneumol*, v.19, p.11-8, 1993.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO NACIONAL DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA. Manual de normas para o controle da tuberculose. Brasília: 1995.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes do plano de ação emergencial para o controle da tuberculose no Brasil 1996/1998. Brasília: 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. COORDENAÇÃO NACIONAL DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA. CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Manual de administração do programa de controle da tuberculose. *Bol Pneumol Sanit*, v.4, n.1, p.7-56, 1996.
- 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.
- O'BRIEN, L.; ROBERTS, B.; ANDREW, P.W. In vitro interaction of *Mycobacterium tuberculosis* and macrophages: activation of anti-mycobacterial activity of macrophages and mechanisms of anti-mycobacterial activity. *Curr Top Microbiol Immunol*, v.215, p.97-130, 1996.
- ORME, I.M.; ANDERSEN, P.; BOOM, W.T. T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*, v.167, p.1481-97, 1993.
- ROSENKRANDS, I.; WELDINGH, K.; JACOBSEN, S.; et al. Mapping and identification of *Mycobacterium tuberculosis* proteins by two-dimensional gel electrophoresis, microsequencing and immunodetection. *Electrophoresis*, v.21, 935-48, 2000.
- ROSENKRANDS, I.; KING, A.; WELDINGH, K.; et al. Towards the proteome of *Mycobacterium tuberculosis*. *Electrophoresis*, v.21, p.3740-3756, 2000.
- SCHAIBLE, U.E.; COLLINS, H.L.; KAUFMANN, S.H. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Adv Immunol*, v.71, p.267-377, 1999.
- SNIDER, D.E.; RAVIGLIONE, M.; KOCHI, A. A global burden of tuberculosis. In: BLOON, B.R. (Ed.). *Tuberculosis pathogenesis, protection and control*. Washington: ASM Press, 1994. p.3-11.
- SILVA, L.C.C. Tuberculose extrapulmonar (excetuado o derrame pleural). *J Pneumol*, v.19, p.83-7, 1993.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol*, v.30, supl.1, p.S1-S86, 2004.

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.