



**CAPACITAÇÃO
REFERÊNCIAS SECUNDÁRIAS
TB | SES-RJ**

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO



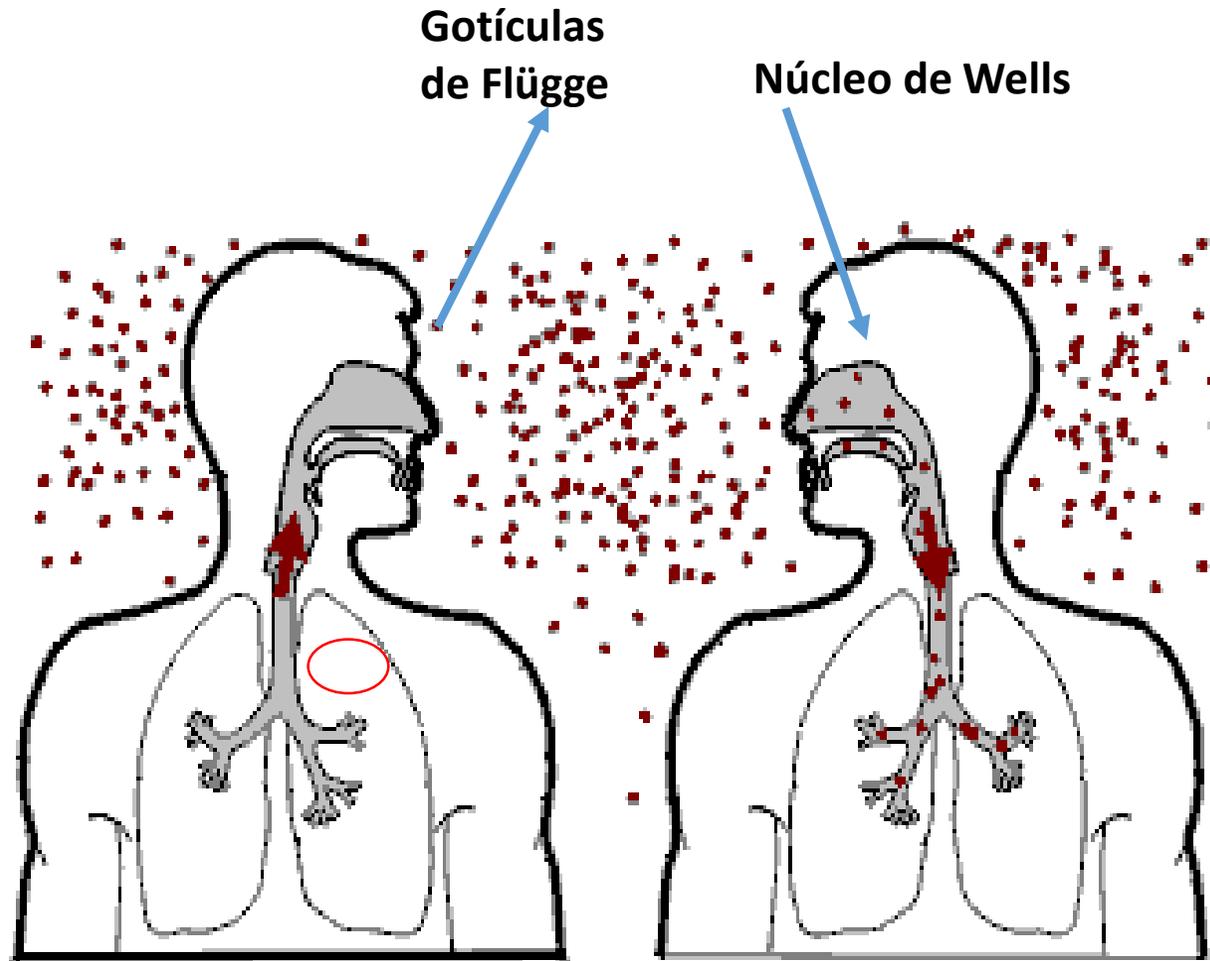
Tuberculose

Bases Fisiopatológicas

Fernanda Mello
MD, PhD

fcqmello@idt.ufrj.br

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



Tosse, espirro, fala, canto

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

Após a exposição – o que ocorrerá depende de vários fatores:

- ✓ Carga bacilar do caso índice (fonte)
- ✓ Características do ambiente - ventilação e iluminação
- ✓ Duração da exposição
- ✓ Características do bacilo – virulência
- ✓ Comorbidades e estado nutricional do hospedeiro
- ✓ Fatores imunogenéticos do hospedeiro

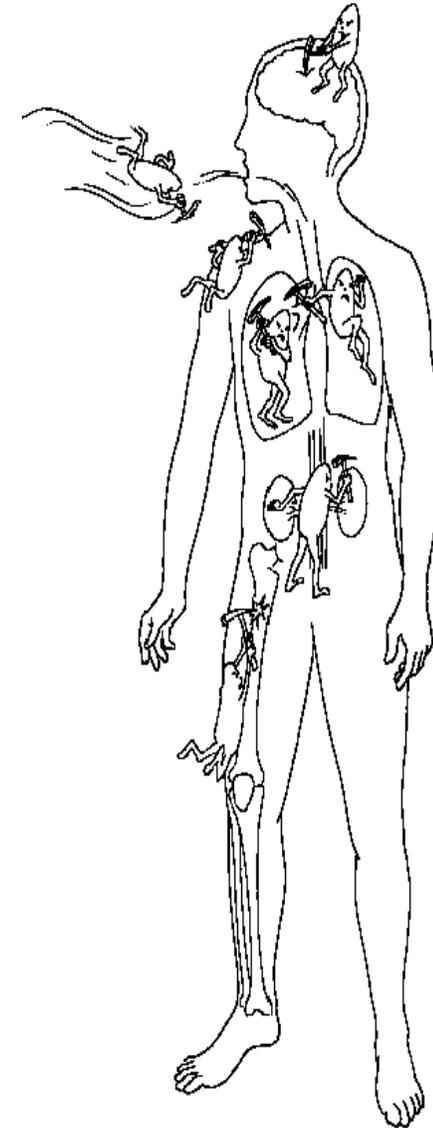
Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

✓ 10% a 30% das pessoas expostas irão se infectar

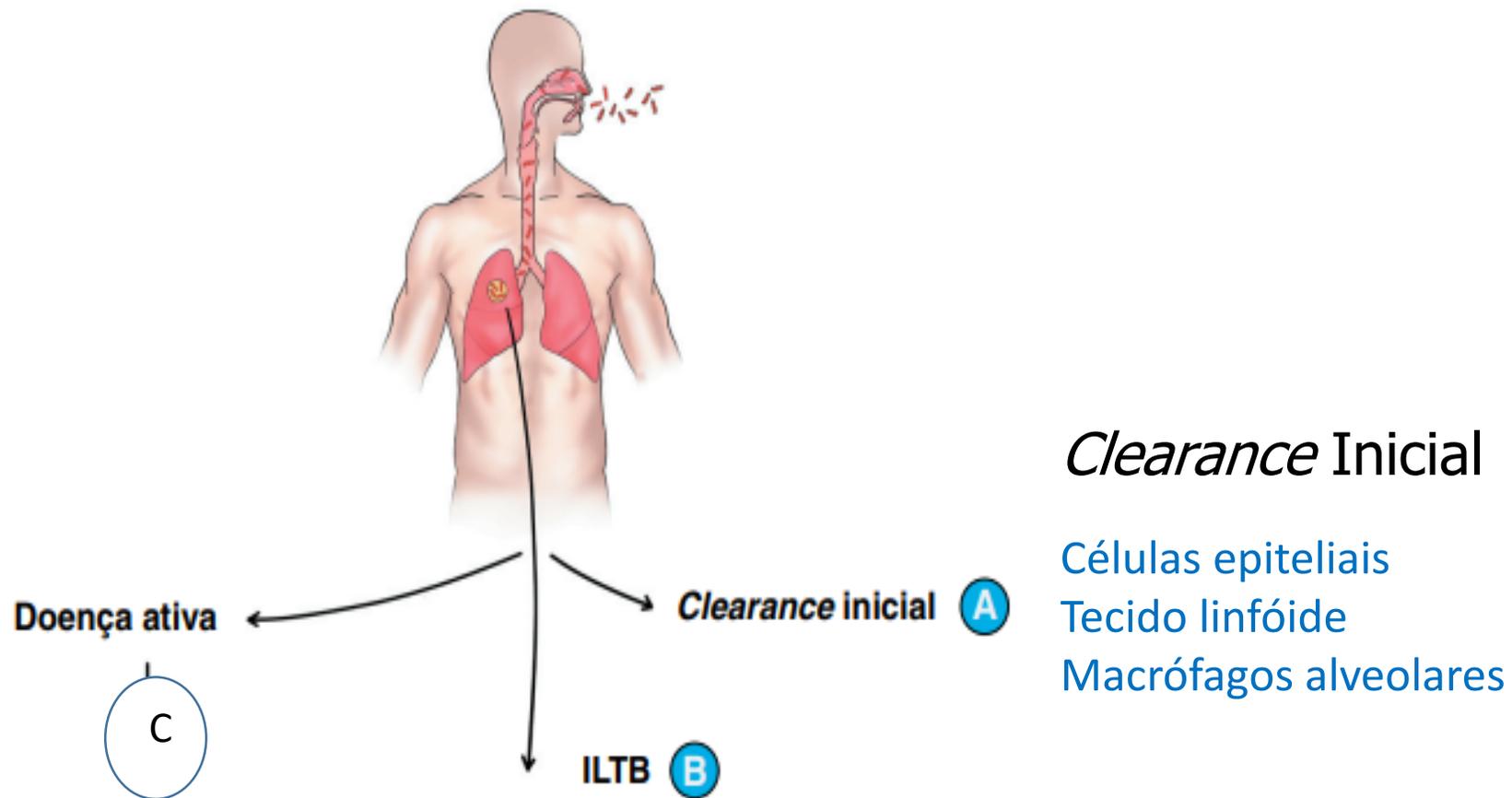
✓ 10% das pessoas infectadas* irão adoecer em algum momento da sua vida

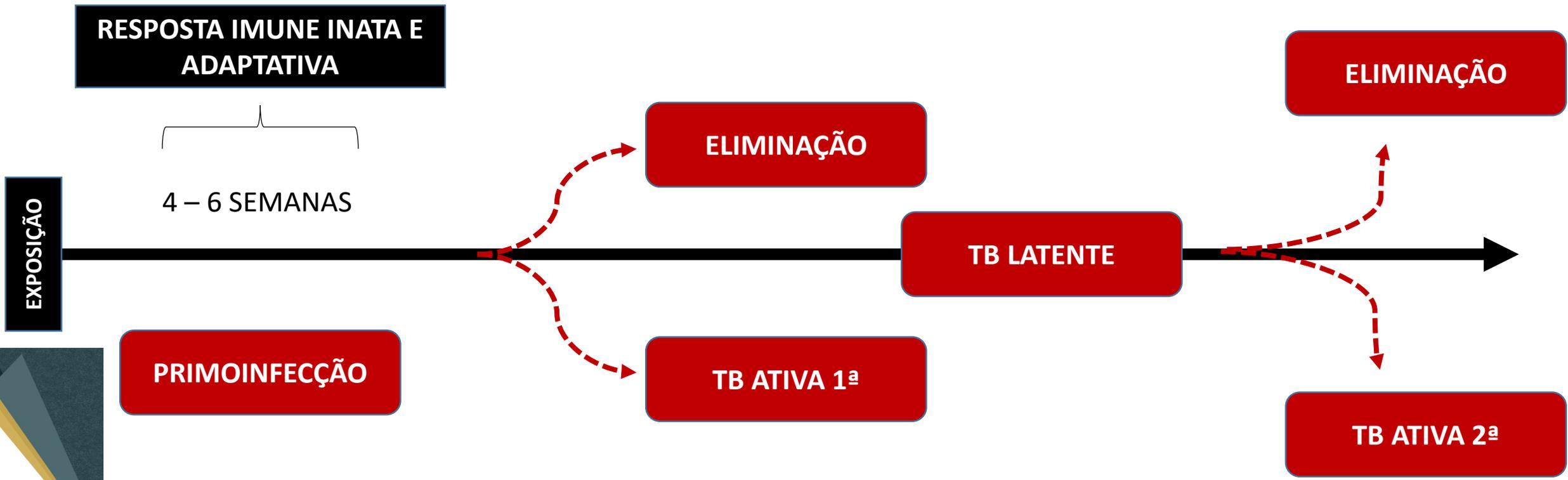
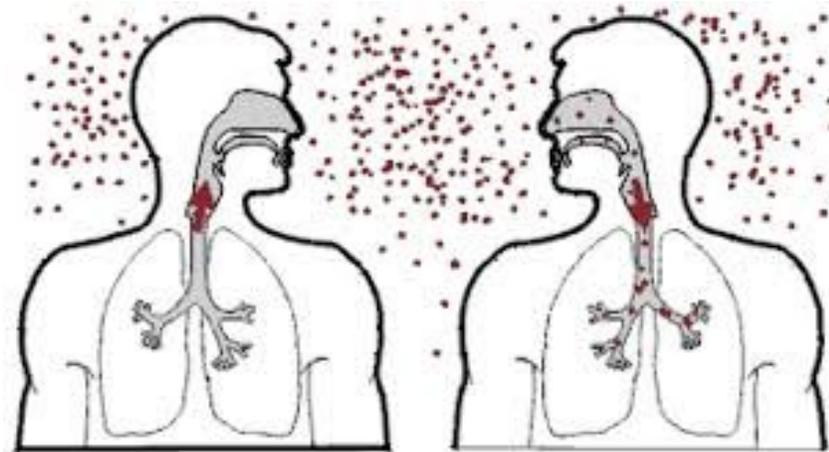
5% após a infecção (em 1 a 2 anos) e

5% no decorrer da vida

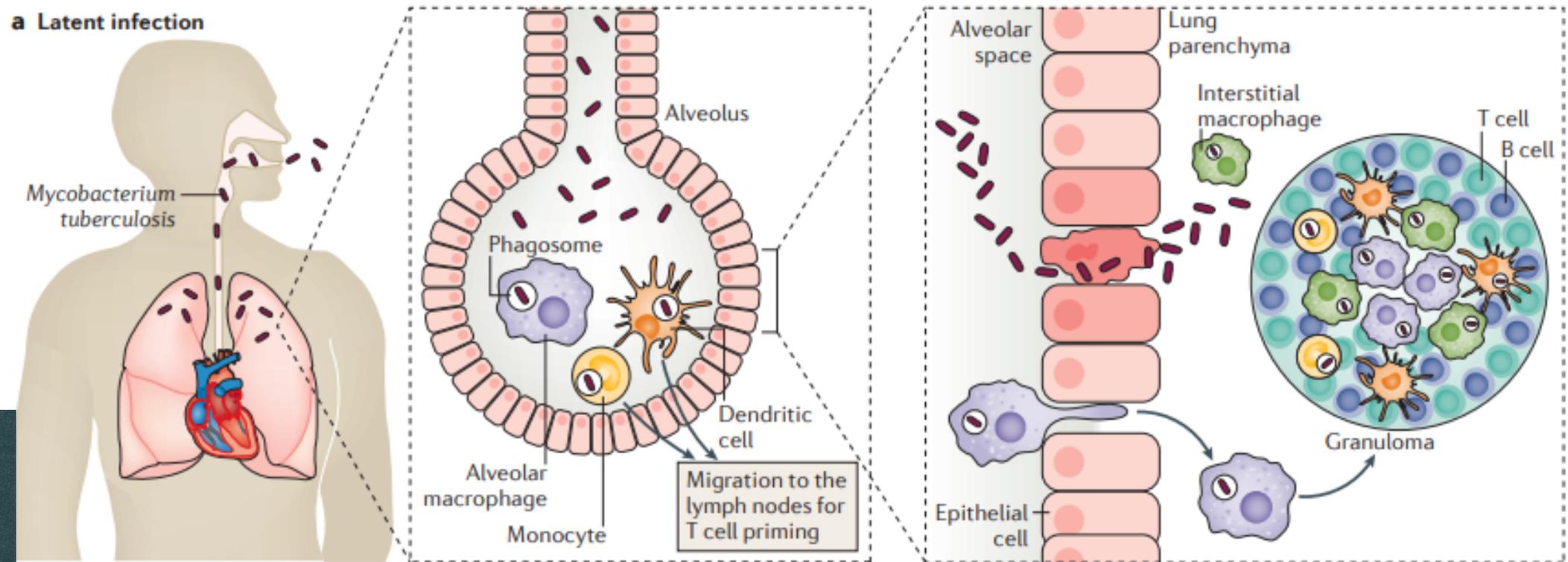


Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas





Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

Resposta Inflamatória Crônica Granulomatosa

➤ **Macrófagos** e seus receptores *toll-like* (TLR)

Os TLRs ativam macrófagos e células dendríticas, além de vias de sinalizações de citocinas e mediadores inflamatórios.

Ocorre a fagocitose e a formação de lisossomos.



Mas há bacilos que sobrevivem às defesas fagocíticas primárias induzindo a formação de outras quimiocinas e citocinas.

➤ IL-1beta, TNF alfa, IL-12, IL-23, IL-17, IL-2, IFN gama, células T CD4 helper 1 (Th1), IL-6, células T CD4 17 (Th17), células NK, células T invariantes de mucosa (MAIT), linfócitos gama sigma, NK invariantes (iNKT) e linfócitos T CD1.

NETs – redes extracelulares complexas formadas por neutrófilos ativados,

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

Resposta Inflamatória Crônica Granulomatosa

- **O IFN gama** é a citocina chave no controle da infecção.

Ativa macrófagos: estimula fagocitose, maturação do fagossomo e produção de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio.

No tecido, a interação célula a célula ajuda a conter a infecção.

- O TNF alfa possui papel preponderante na manutenção da integridade estrutural do granuloma.

- A contenção do bacilo demanda rede complexa de subpopulações de linfócitos, citocinas e mediadores inflamatórios para manutenção do granuloma, sendo primordiais os linfócitos T CD4 e o TNF alfa.



Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

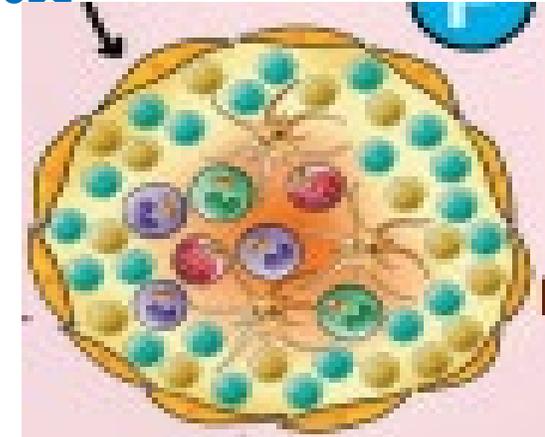
Resposta Inflamatória Crônica Granulomatosa

➤ Com o passar dos anos, **o granuloma torna-se estável**, com áreas de fibrose ou até calcificações.

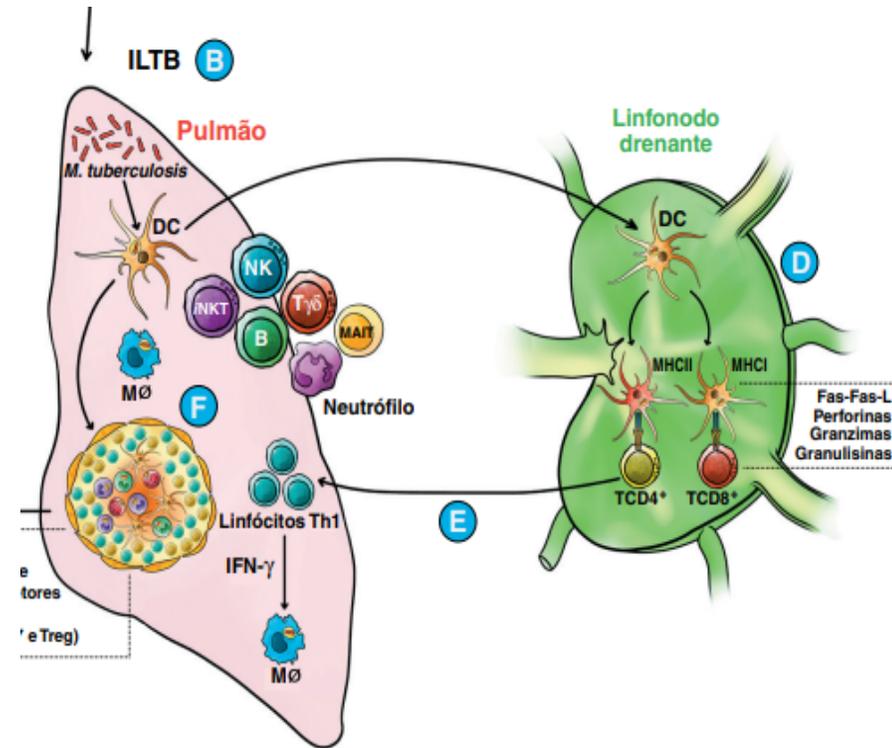
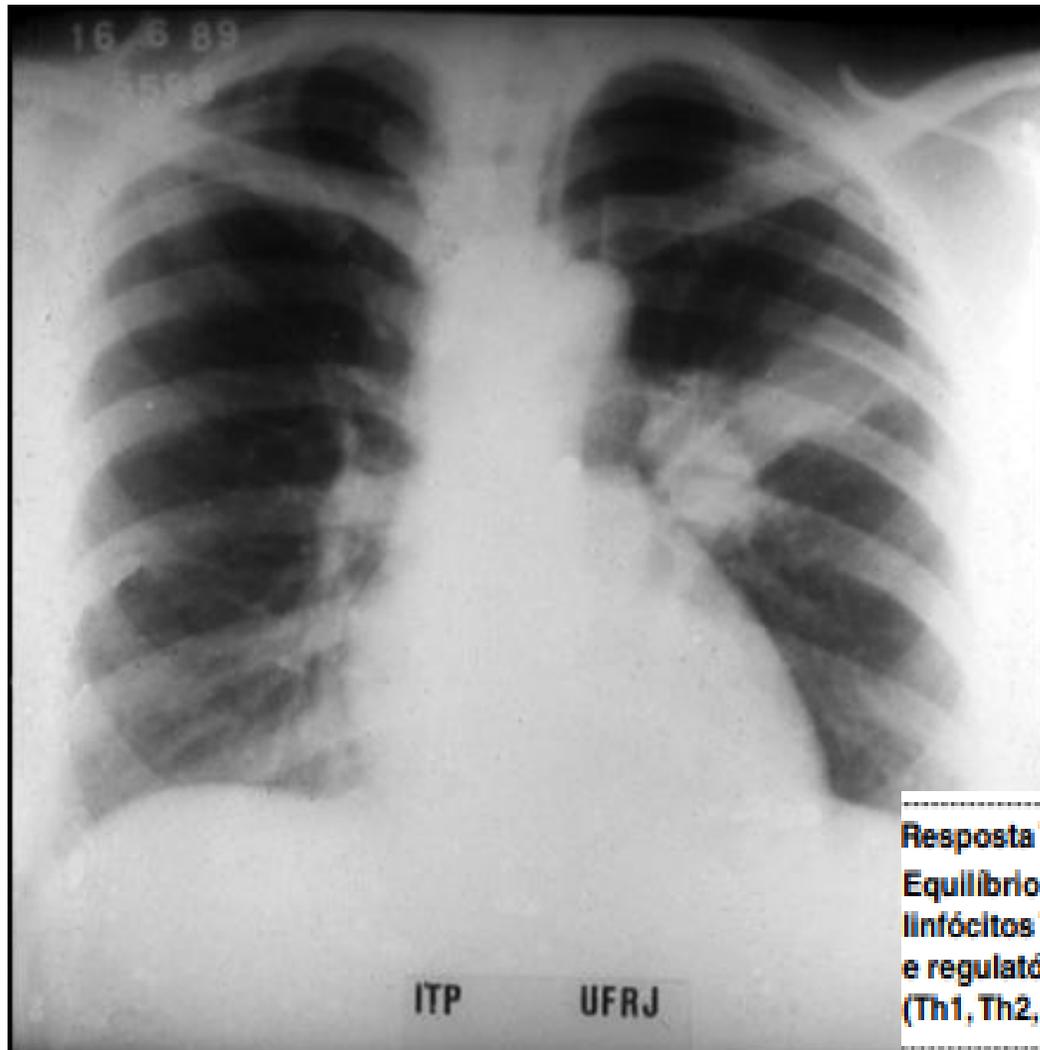
Mas bacilos podem permanecer viáveis dentro desta estrutura!

➤ **O TGF beta tem papel ativo no processo de fibrose.**

➤ Nas imagens do tórax, podem ser visualizados o foco/nódulo de Ghon (lobos médio ou inferior dos pulmões) e o Complexo de Ranke (que inclui o gânglio linfático).



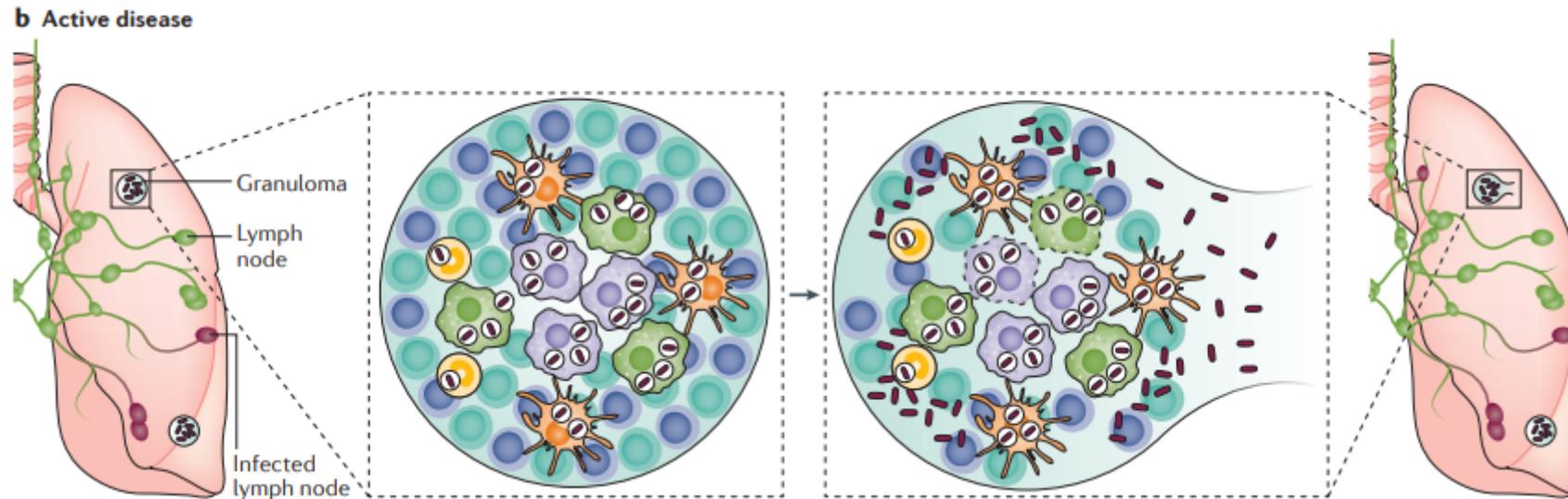
Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



Resposta Th1
Equilíbrio entre
linfócitos T efetores
e regulatórios
(Th1, Th2, Th17 e Treg)

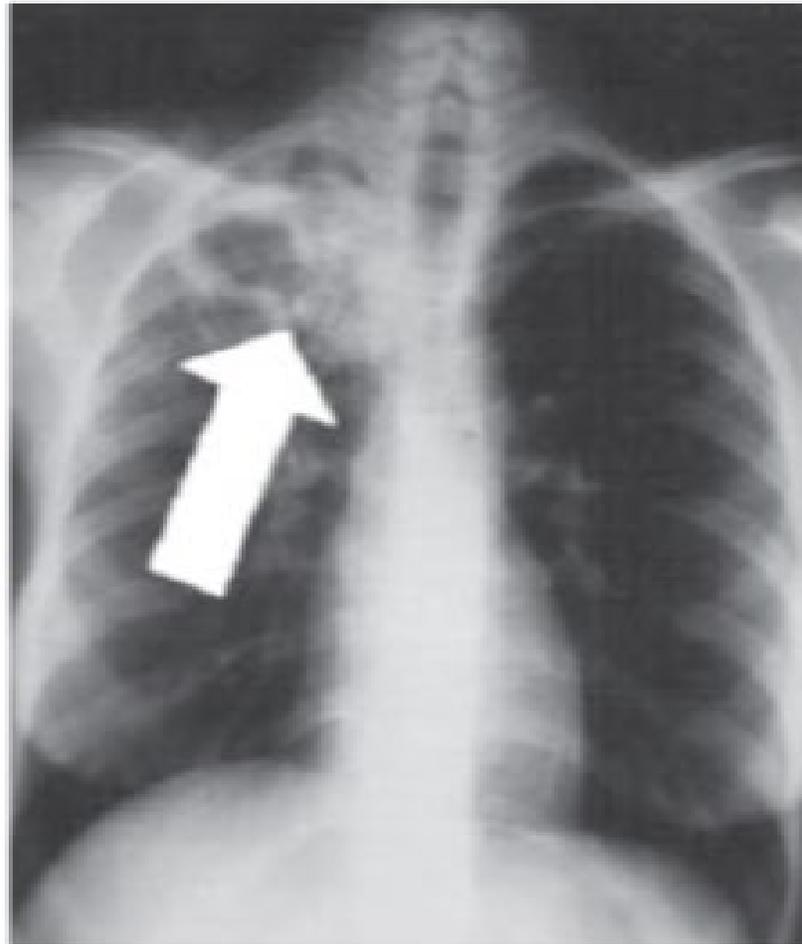
Alves e al. Arq Asma Alerg Imunol.
2022;6(2):239-50

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



- Ocorre um desequilíbrio da rede de interação bacilo-hospedeiro, que determina um processo necrótico na área central do granuloma.
- **Necrose caseosa!**
- Reativação de foco primário. Mas a doença pode surgir após a reinfecção exógena também!

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



Radiografia de tórax em um caso de tuberculose pulmonar

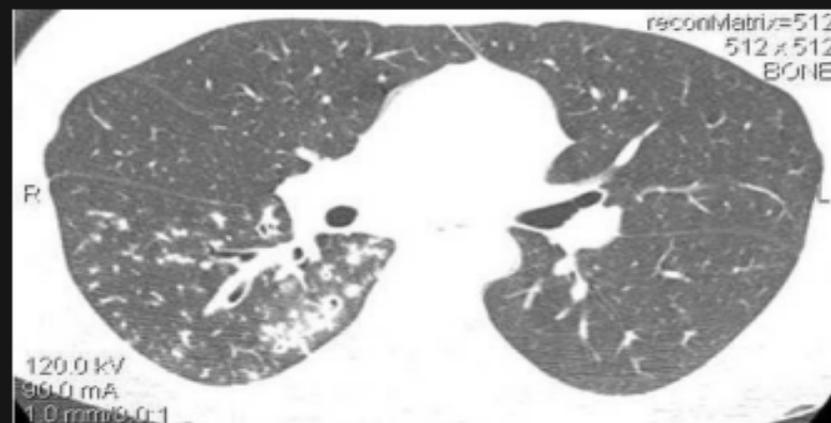
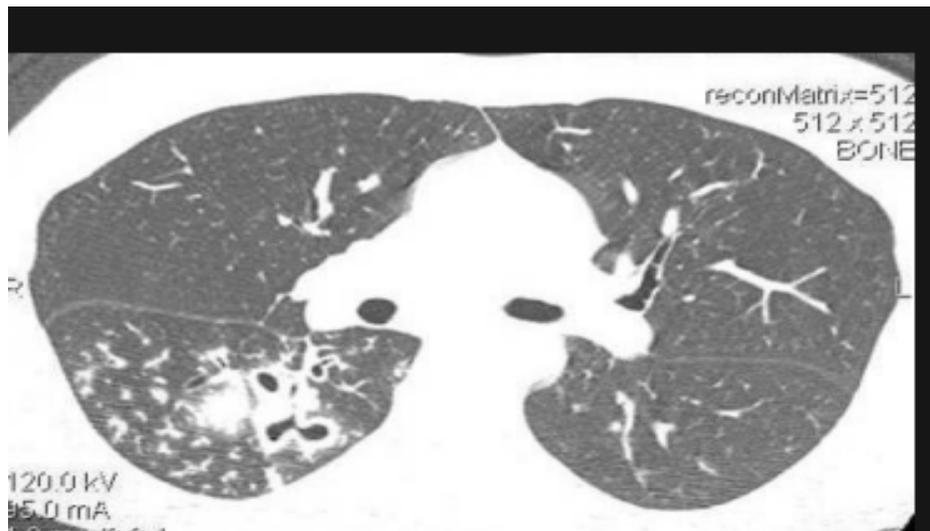
Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

C.A.S HIV +
M.Tb (escarro)
CD4: 393
PPD: Flictenular



Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

LMP
M.Tb (escarro)
Uso de anti TNF alfa

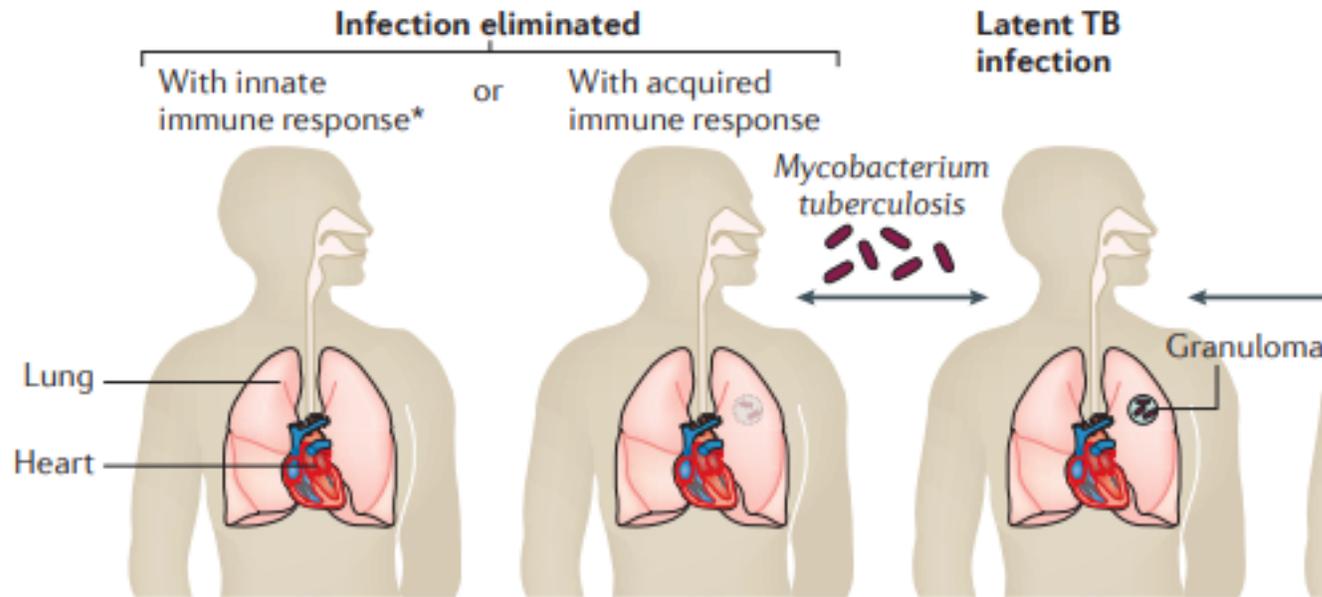


Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

L.B.S. HIV +
CD4: 55
PPD não reator

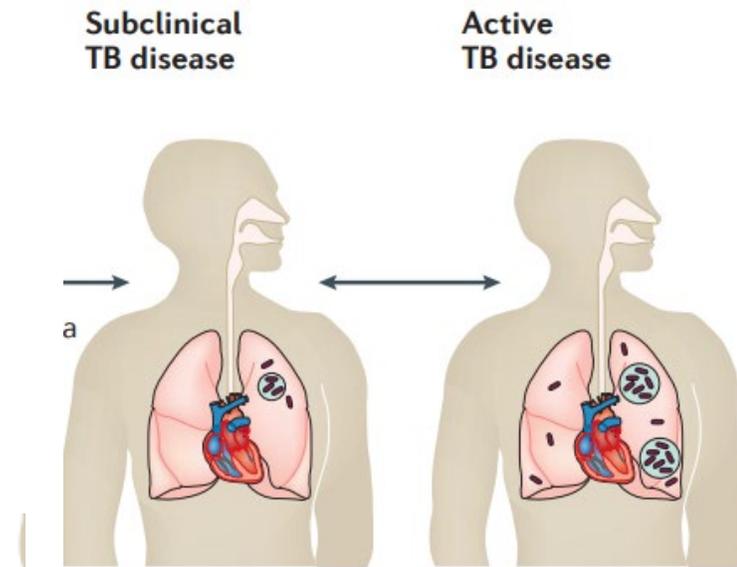


Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



TST	Negative	Positive	Positive
IGRA	Negative	Positive	Positive
Culture	Negative	Negative	Negative
Sputum smear	Negative	Negative	Negative
Infectious	No	No	No
Symptoms	None	None	None
Preferred treatment	None	None	Preventive therapy

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



TST	Positive	Usually positive
IGRA	Positive	Usually positive
Culture	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Usually negative	Positive or negative
Infectious	Sporadically	Yes
Symptoms	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	Multidrug therapy	Multidrug therapy

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

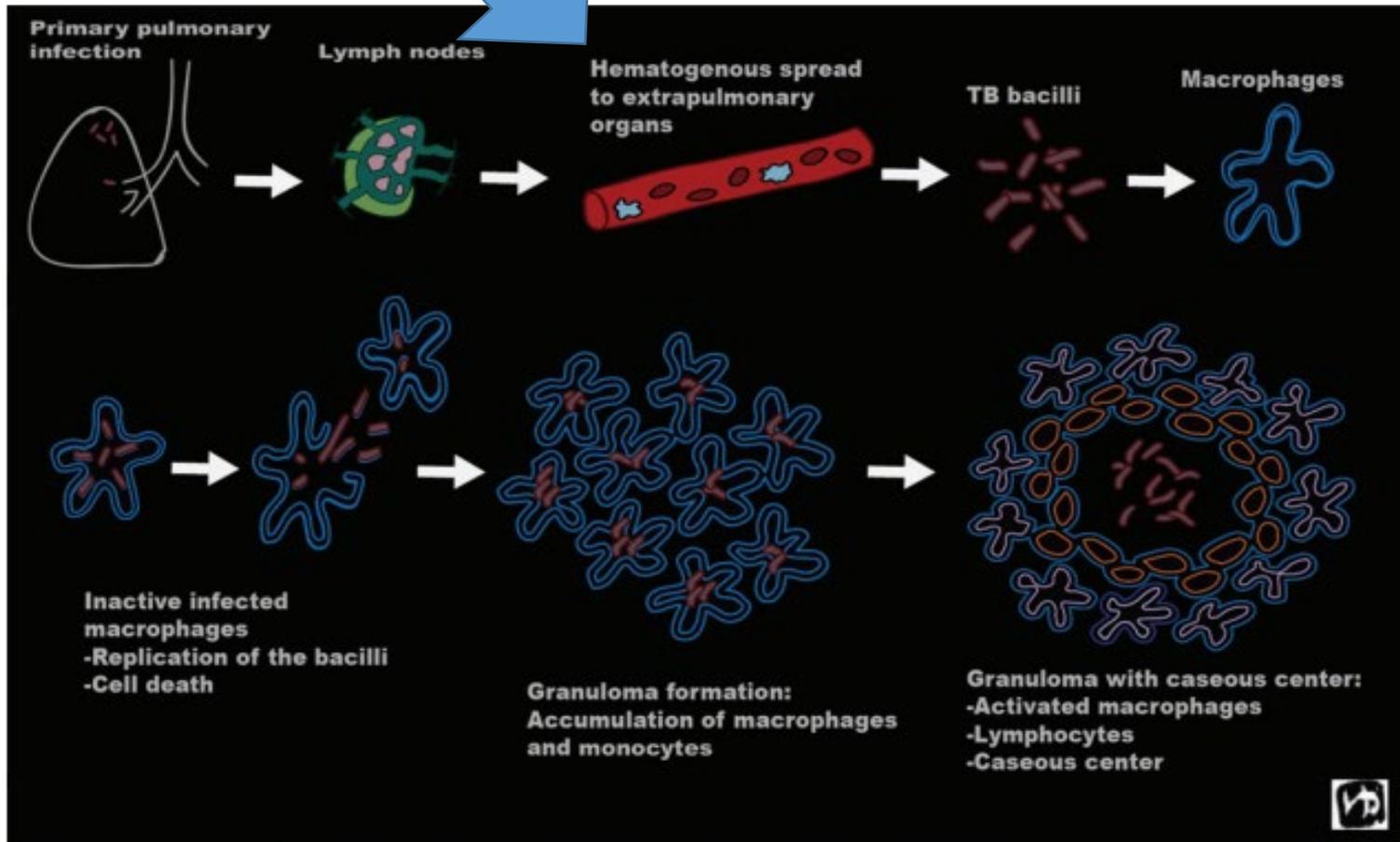


Figure 1. Pathophysiology of the bacilli at extrapulmonary sites after a primary lung infection. The bacilli reach extrapulmonary sites through hematogenous spread and infected macrophages.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

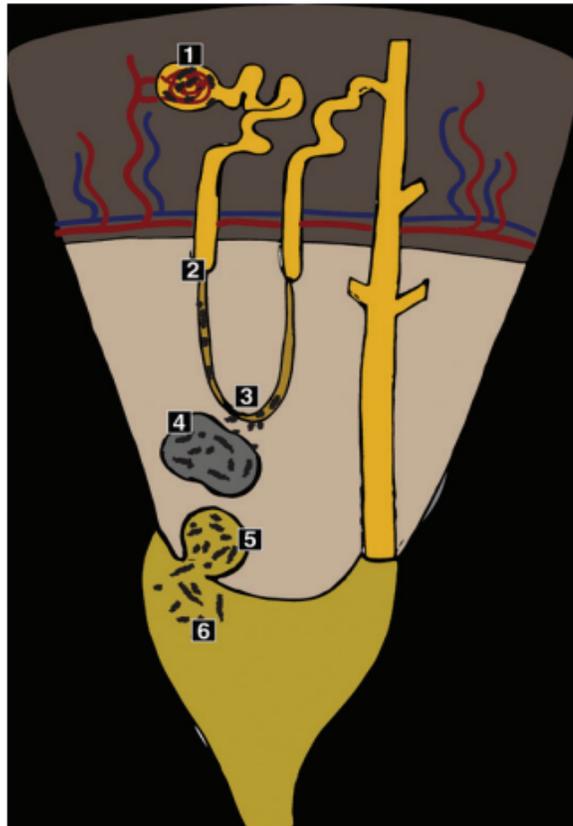


Figure 10. Pathophysiologic changes due to tuberculous bacilli in the renal nephron. The bacilli reach the glomerular capillaries through hematogenous spread. The bacilli lodge in the glomerular capillaries and form cortical granulomas (1). After an immune breakdown, the granulomas rupture and the bacilli travel to the proximal tubule (2), where they become trapped in the loop of Henle (3). The bacilli then rupture into the medullary cavity (4) and form medullary granulomas, small abscesses, and subsequent papillary ulcers (5). Last, dissemination throughout the collecting system occurs (6), potentially spreading the infection to the bladder and genital organs.

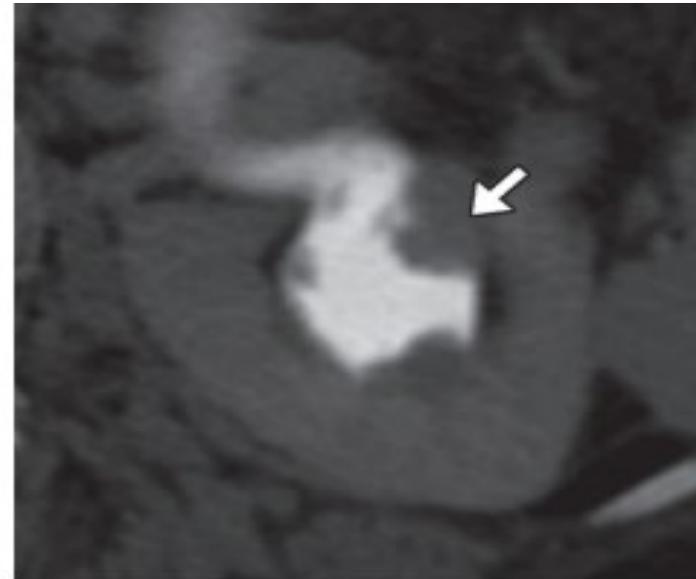


Figure 11. Urinary tuberculosis. Axial contrast-enhanced collimated CT image during the excretory phase shows irregular calyceal outlines with a moth-eaten appearance (arrow) due to necrosis and erosion of the calyces.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

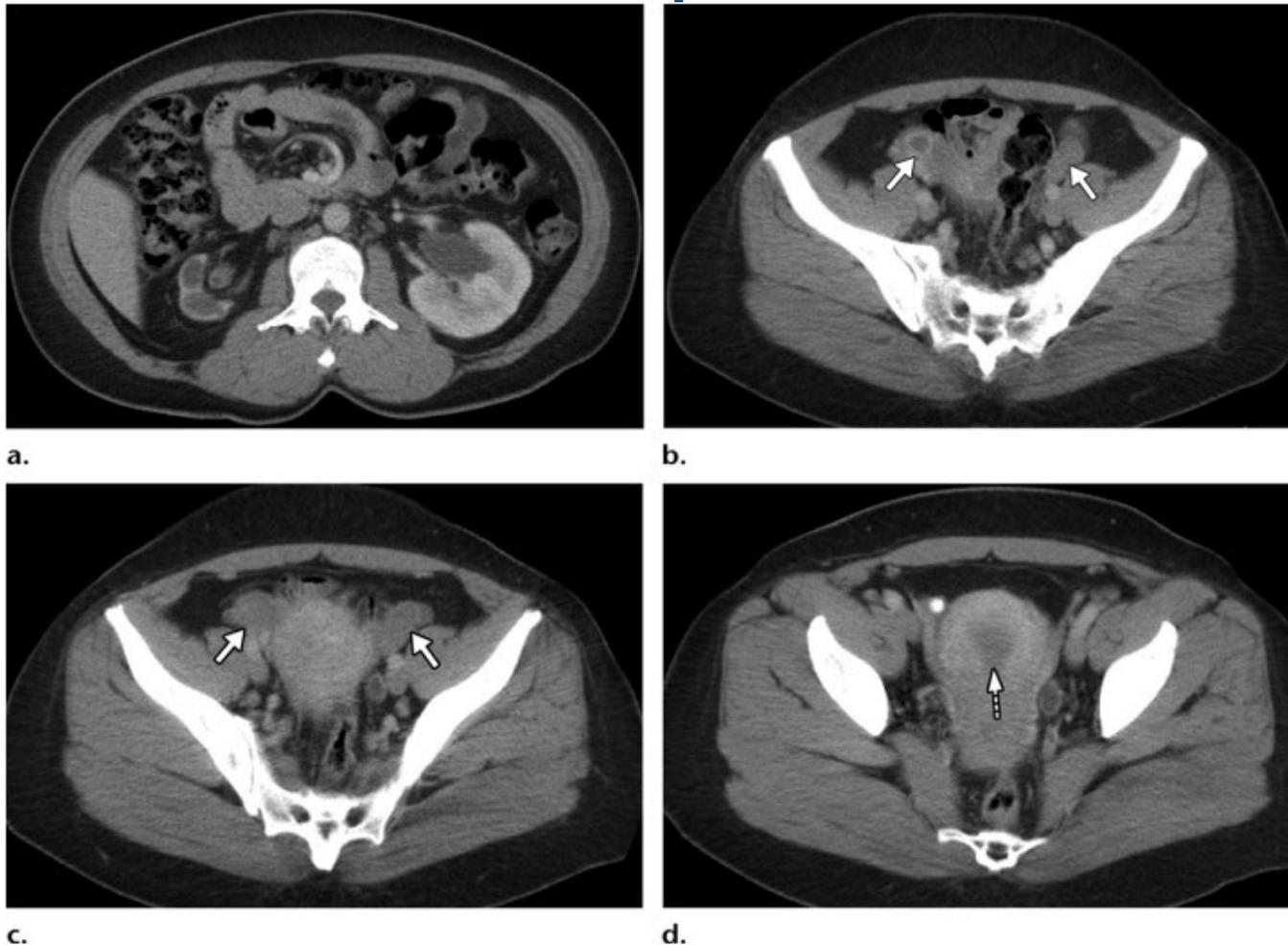


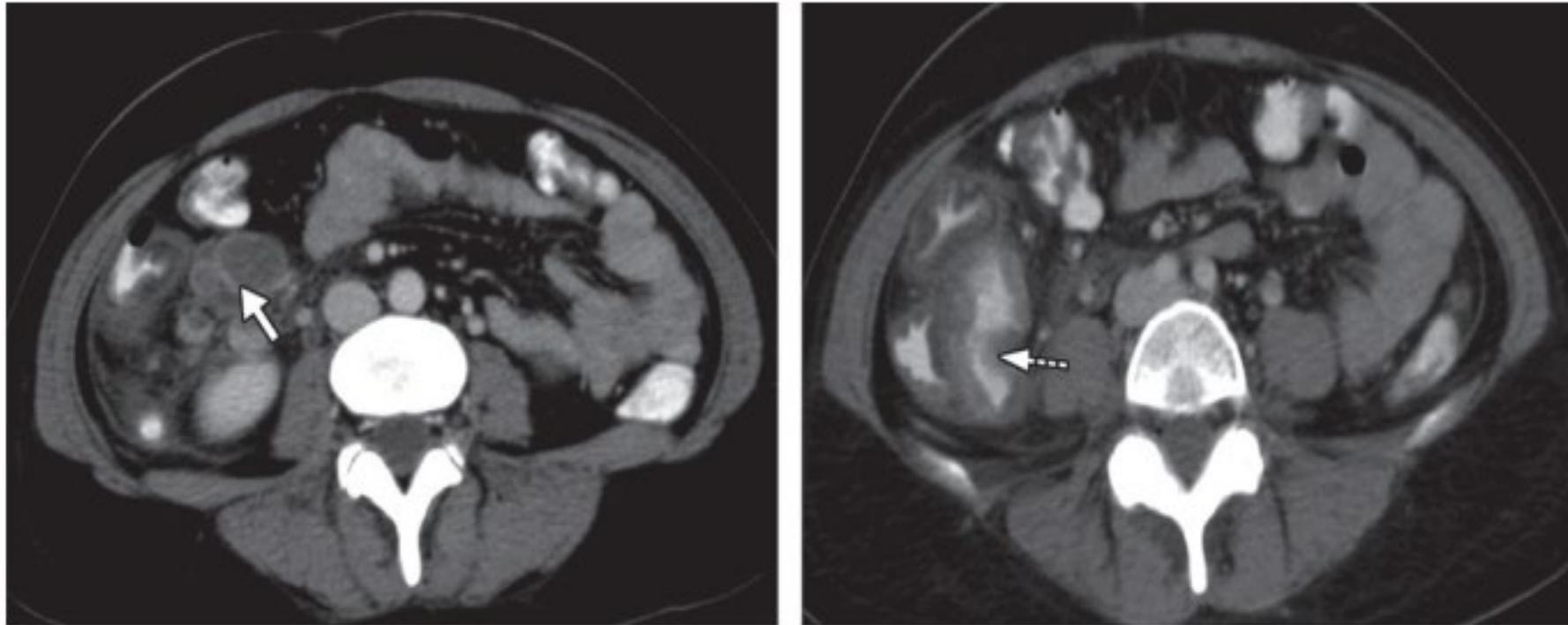
Figure 14. Genital TB in a 41-year-old woman. (a) Axial contrast-enhanced CT image shows changes in the kidneys due to renal TB. Chronic right kidney changes, compensatory enlargement of the left kidney with thickening, and enhancement of the urothelial wall of the ureter can also be seen. (b, c) Axial contrast-enhanced CT images demonstrate bilateral distended fallopian tubes filled with hypoattenuating material due to pyosalpinx (arrows). (d) Axial contrast-enhanced CT image reveals a distended endometrial cavity filled with hypoattenuating fluid (arrow) after endometritis. (Case courtesy of José Fernando García-Goez, MD, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.)

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



Figure 18. Tuberculous spondylitis. Sagittal T1-weighted image shows a paraspinous collection involving multiple vertebral levels (arrow). Despite the extensive paraspinous involvement, destruction of vertebral and intervertebral spaces is evident at only one vertebral level.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



a.

b.

Figure 15. Abdominal TB with active pulmonary TB in a 45-year-old woman. Axial contrast-enhanced CT images show necrotic right mesenteric lymph nodes (arrow in a) and concentric wall thickening at the distal ileum and cecum (arrow in b).

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

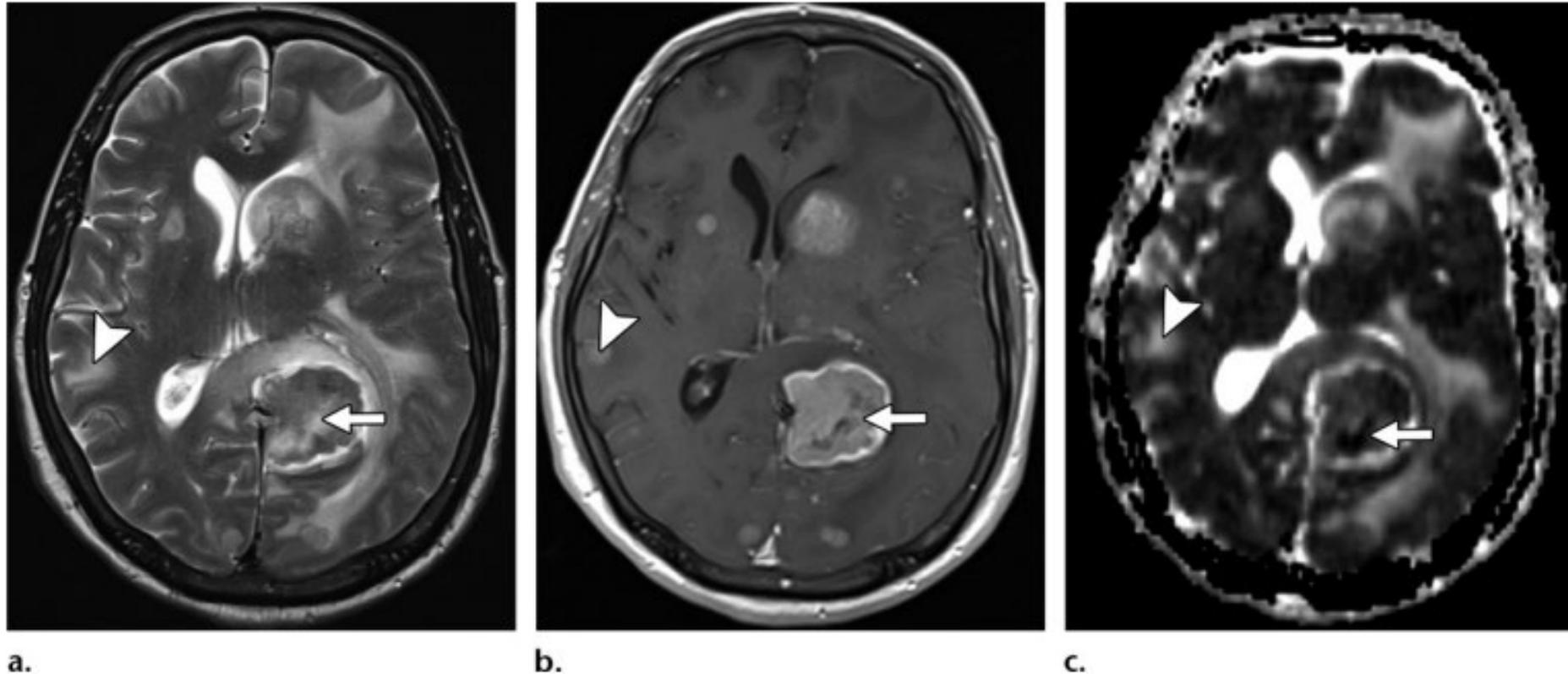
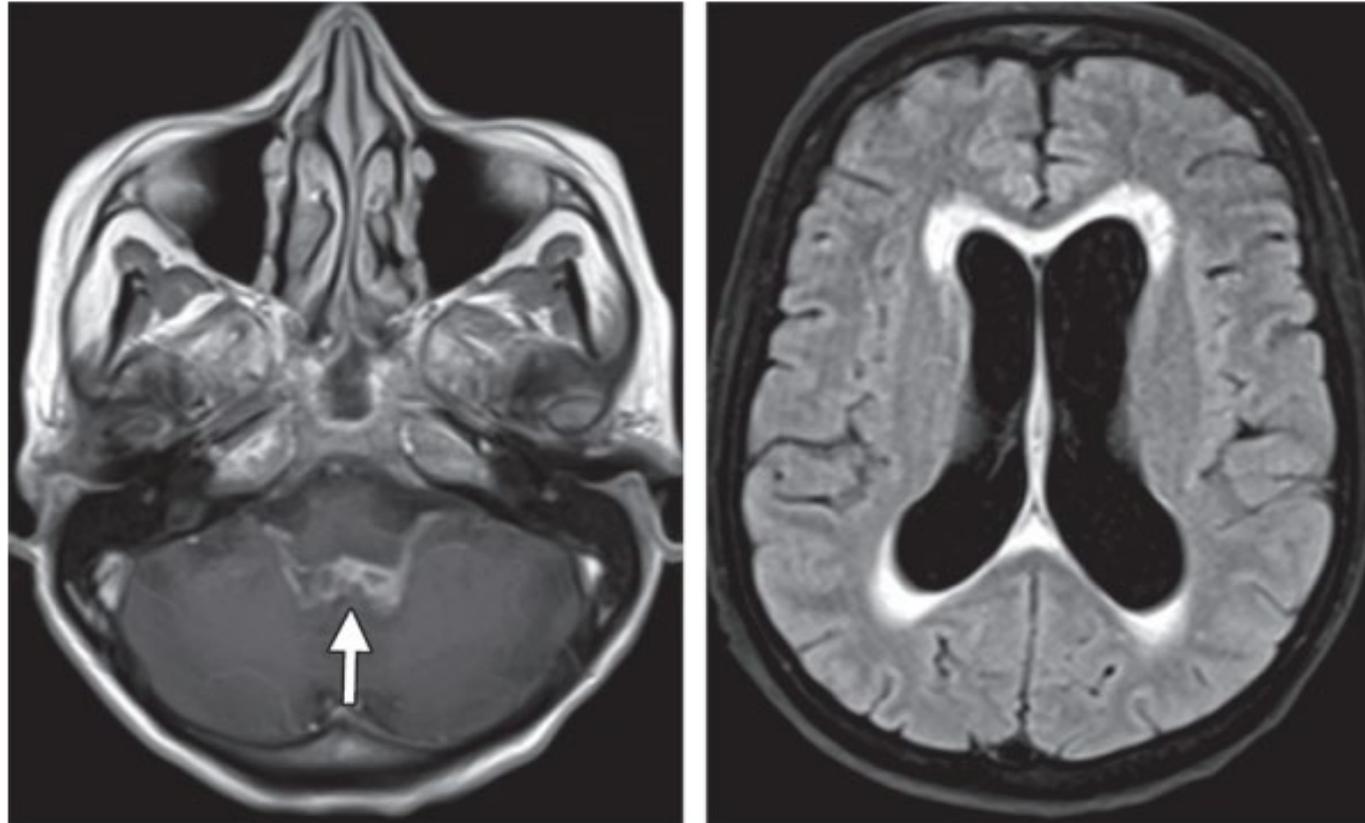


Figure 6. Parenchymal brain tuberculomas in a 19-year-old man with immunosuppression after bone marrow transplant and a history of disseminated pulmonary tuberculosis. Axial T2-weighted image (a), axial contrast-enhanced T1-weighted image (b), and axial ADC map (c) demonstrate multiple tuberculous granulomas at different stages. A subcortical noncaseating tuberculoma (arrowhead) in the right temporal lobe shows homogeneous enhancement with peripheral vasogenic edema. In the left occipital lobe, there is a lesion with central liquefaction (arrow) that is compatible with a tuberculoma. The lesion has an irregular, thick, enhancing capsule and intralesional necrotic areas with restricted diffusion.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas



a.

b.

Figure 4. Tuberculous meningitis with secondary hydrocephalus in a 44-year-old woman with pulmonary TB and a history of systemic lupus erythematosus treated with immunotherapy. (a) Axial contrast-enhanced T1-weighted image shows thick meningeal enhancement obstructing the fourth ventricle (arrow). (b) Axial FLAIR image shows dilatation of the lateral ventricles and subependymal periventricular edema due to obstructing hydrocephalus.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

Pós Tuberculose

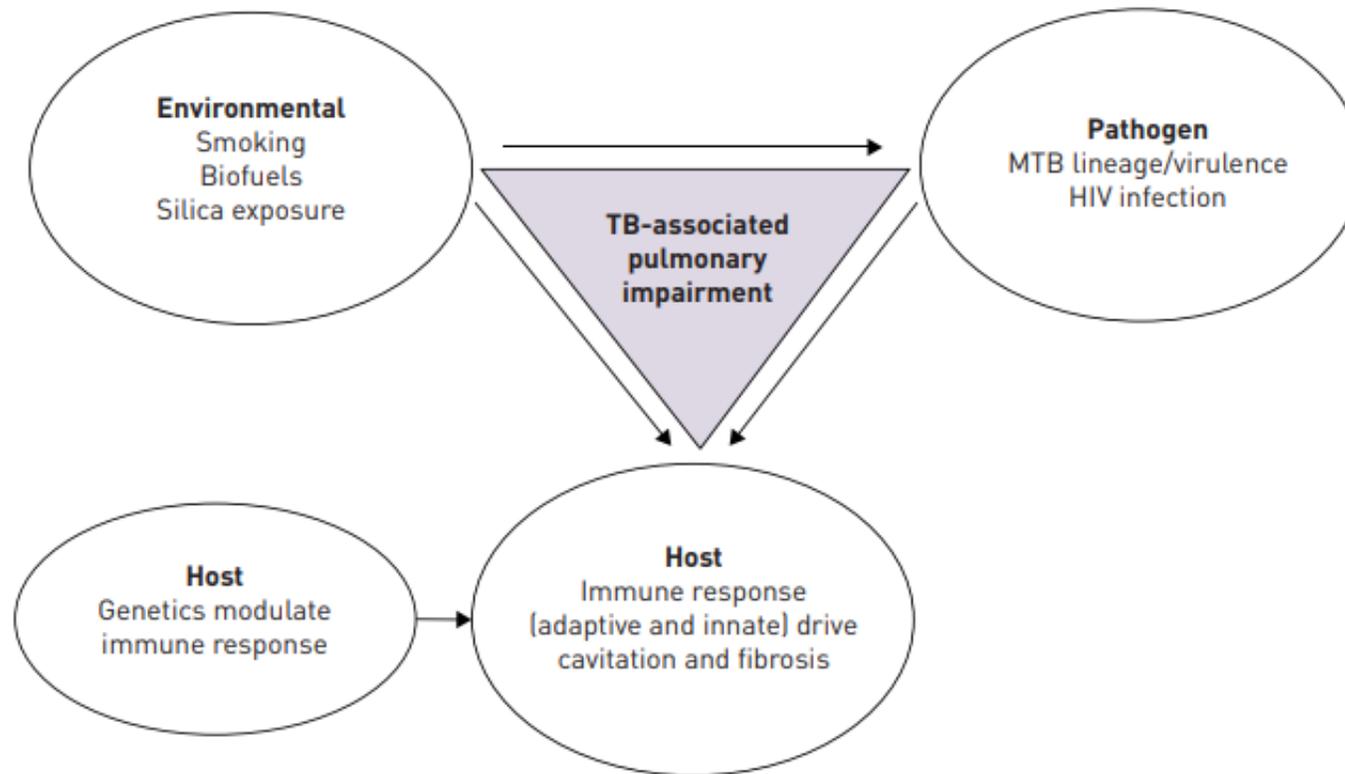


FIGURE 3 Conceptual model of factors that potentially contribute to lung impairment after tuberculosis (TB).
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

Pós Tuberculose

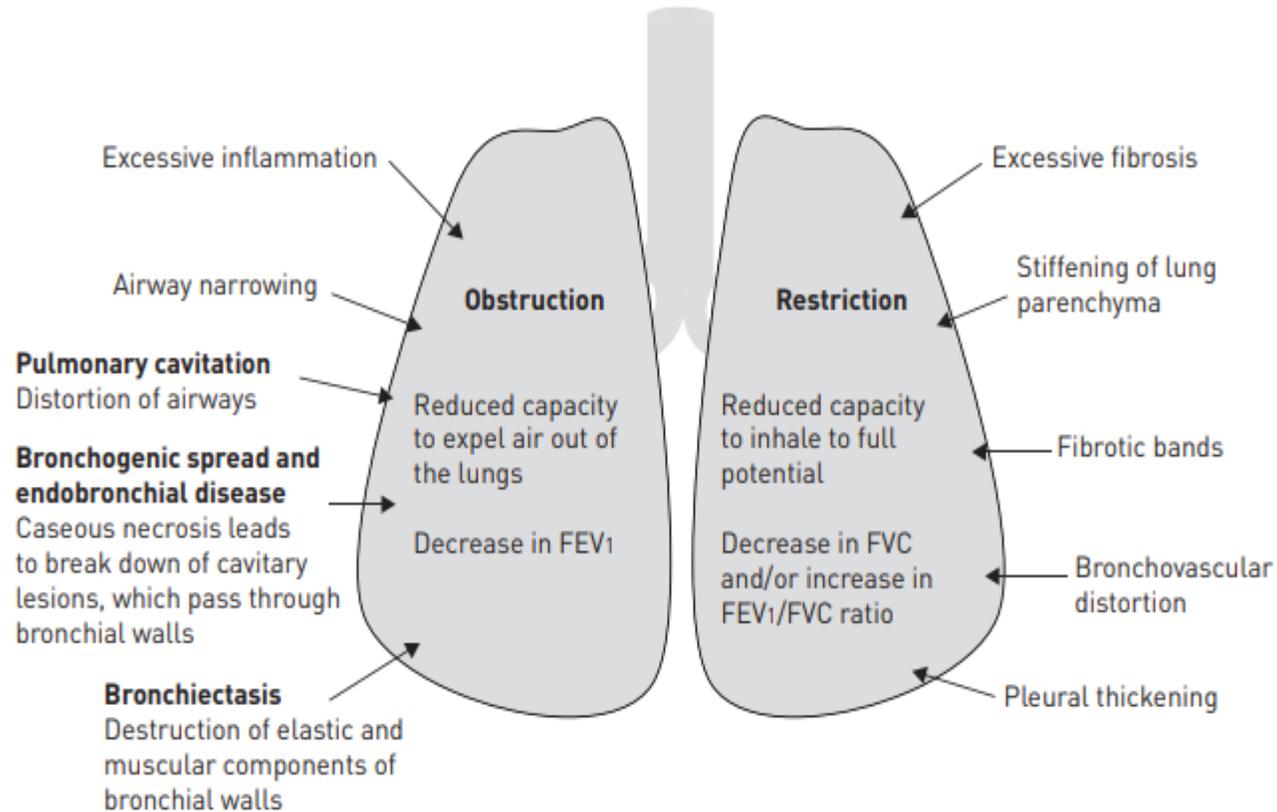


FIGURE 1 Mechanisms and radiographic features associated with airflow obstruction and restrictive ventilatory defects in patients with a history of tuberculosis. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity.

Tuberculose – os mecanismos fisiopatológicos e suas expressões clínicas

Considerações Finais

- ❖ A resposta imune diante do contato com o *M tuberculosis* determina as suas expressões clínicas.
- ❖ À medida que avançarmos no conhecimento da imunologia da Tuberculose e suas conseqüentes repercussões fisiopatológicas, poderemos desenvolver correlatos de infecção e doença, que serão úteis na construção de novos métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas, no cenário do uso dos imunobiológicos.

OBRIGADA!!!

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

