

Qualificação de Enfermeiros para o diagnóstico e tratamento preventivo das pessoas com Infecção Latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) no Brasil: Projeto QualiTPT

Módulo 2: Fisiopatologia da tuberculose e da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB)

Conteudista: Gabriela Tavares Magnabosco

Revisora: Liliana Romero Vega

Objetivos:

- Entender os mecanismos patogênicos envolvidos na infecção pelo *M. tuberculosis* com ênfase nas respostas imunológicas inata e adaptativa na TB ativa e na ILTB.
- Compreender os fatores imunológicos, genéticos e ambientais que influenciam a progressão da ILTB para a forma ativa da doença.
- Identificar a efetividade e os mecanismos de ação do tratamento preventivo da tuberculose (TPT) na interrupção da progressão da ILTB para TB ativa.

1. Espectro da infecção tuberculosa

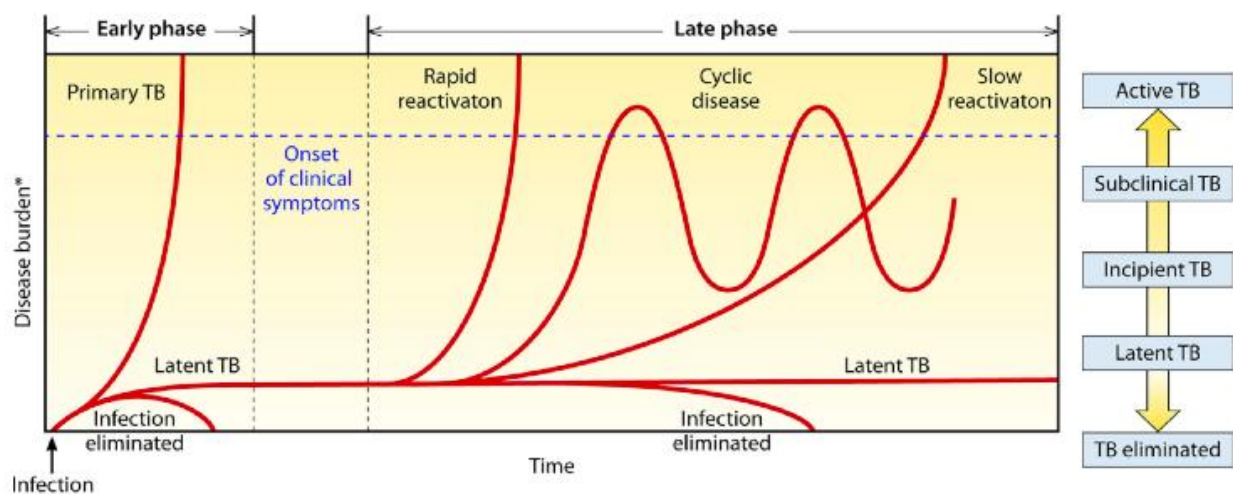
O conhecimento atual sobre a fisiopatologia da tuberculose (TB) tem evoluído significativamente, rompendo com a visão tradicional que classificava a infecção pelo *M. tuberculosis* de forma dicotômica: latente ou ativa. Hoje, compreende-se que a TB se manifesta em um espectro contínuo e dinâmico, refletindo distintos estágios de interação entre o bacilo e a resposta imunológica do hospedeiro.

Esse espectro inclui:

- **Infecção latente:** Caracterizada por controle imunológico do bacilo sem evidência de replicação ativa. Os bacilos viáveis permanecem em estado de dormência (latência) dentro dos granulomas. Este estado de latência não é estático: pode haver baixa replicação bacteriana, e há risco constante de reativação — especialmente em contextos de imunossupressão;
- **TB incipiente:** Fase assintomática, porém com sinais iniciais de atividade metabólica do bacilo, detectáveis por marcadores moleculares ou imunológicos emergentes;

- **TB subclínica:** Presença de replicação bacteriana e alterações detectáveis em exames de imagem ou laboratoriais, ainda na ausência de sintomas clínicos evidentes;
- **TB ativa clínica:** Fase sintomática, com exames laboratoriais e radiológicos compatíveis e potencial de transmissibilidade.

Essa abordagem mais refinada amplia nossa capacidade de compreender a progressão da doença e aperfeiçoar estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.



No extremo inicial do espectro está a **infecção latente da tuberculose (ILT)**, caracterizada pelo controle imunológico do bacilo, que permanece viável, mas em estado de latência dentro de granulomas pulmonares. Nessa fase, não há replicação ativa detectável por métodos convencionais, nem sintomas clínicos, nem risco de transmissão. No entanto, a ILTB não é uma condição estática: evidências apontam que pode haver replicação bacteriana em níveis baixos, o que mantém o risco constante de reativação, principalmente em pessoas imunossuprimidas ou com comorbidades.

A **tuberculose incipiente** representa um estágio intermediário, ainda assintomático, mas em que o bacilo começa a demonstrar sinais de atividade metabólica, identificáveis apenas por biomarcadores moleculares ou imunológicos ainda em fase de investigação. A progressão pode levar à **tuberculose subclínica**, em que a replicação bacteriana já provoca **alterações detectáveis em exames de imagem** (como radiografia ou tomografia de tórax), embora os sintomas clínicos ainda não estejam presentes. Essa

fase é particularmente relevante, pois o indivíduo pode já representar risco de transmissão, mesmo sem perceber que está doente.

No outro extremo do espectro está a **tuberculose ativa clínica**, fase sintomática da doença, com manifestação de tosse, febre, sudorese noturna, perda de peso e alterações típicas nos exames complementares. Nessa fase, o risco de transmissão está estabelecido, e o tratamento é imprescindível não apenas para a recuperação da pessoa, mas também para o controle coletivo da doença.

Esse modelo dinâmico reforça que a ILTB não necessariamente é uma condição estática, pode haver progressão silenciosa e gradual ao longo do espectro, mesmo sem oscilação abrupta da imunidade. Essa compreensão tem importantes implicações práticas: amplia a relevância da triagem da ILTB e do Tratamento Preventivo da TB (TPT), orienta o acompanhamento clínico em grupos de risco e destaca a necessidade de estratégias diagnósticas mais sensíveis para capturar estágios intermediários. No contexto da vigilância em saúde, esse entendimento permite à enfermagem atuar com maior precisão e proatividade, evitando o adoecimento e contribuindo para interromper a cadeia de transmissão da TB.

2. Início da infecção: exposição e entrada do bacilo

A transmissão do *M. tuberculosis* ocorre de pessoa para pessoa principalmente por meio de gotículas contaminadas, as quais são eliminadas pelo nariz ou pela boca quando uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea em fase ativa, fala, espirra ou tosse. Essas gotículas rapidamente secam e transformam-se em partículas menores, que permanecem suspensas no ambiente por horas, podendo ser facilmente inaladas por um hospedeiro suscetível. Estas micropartículas contêm um a dois bacilos que são capazes de alcançar os segmentos distantes da árvore brônquica, principalmente os lobos inferiores dos pulmões, onde se multiplicam e provocam a chamada TB primária ou primoinfecção.

Uma vez exposto ao bacilo, o curso da infecção é variável e diretamente associado às condições ambientais (ventilação e iluminação), imunogenética do hospedeiro, enfermidades coexistentes, estado nutricional, virulência da cepa infectante, entre outros.

Nesse contexto, é plausível considerar que nem todas as micropartículas que atingem os alvéolos pulmonares resultam em uma infecção sustentada.

A primeira linha de defesa do hospedeiro compreende os tecidos linfoides associados à superfície mucosa do trato respiratório. As células epiteliais da mucosa desempenham um papel crucial na proteção contra o *M. tuberculosis*, pois produzem muitos tipos de substâncias antimicrobianas e atuam como barreiras físicas que limitam a entrada do bacilo no espaço alveolar. Eventualmente, em um segundo momento, macrófagos alveolares exercem um papel importante no reconhecimento, fagocitose e liberação de citocinas pró-inflamatórias que resultam na eliminação do *M. tuberculosis*.

Em 10 a 30% dos casos, a imunidade contra o *M. tuberculosis* é insuficiente na esterilização completa do bacilo e, portanto, requer do hospedeiro o desenvolvimento de uma resposta inflamatória crônica granulomatosa.

3. Contendo a infecção: atuação da imunidade inata

Assim, no estágio inicial da infecção, macrófagos alveolares, do tipo M1 – células de defesa do sistema imune inato - em referência à via de ativação clássica, fagocitam o bacilo por meio de receptores de reconhecimento padrão. O bacilo é inicialmente reconhecido por proteínas que são capazes de ativar macrófagos e células dendríticas de defesa. Além disso, as proteínas desempenham um papel integral na ativação das vias de sinalização de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios produzidos por estas células fagocíticas.

Esses mediadores representam os principais receptores no reconhecimento inicial do *M. tuberculosis*, que além da fagocitose, são responsáveis pela ativação de outros mecanismos celulares, como a autofagia, apoptose e piroptose/montagem do inflamassoma, contribuindo com a modulação da resposta imune inata durante a infecção do *M. tuberculosis*. Estes mecanismos iniciais de fagocitose permitem a eliminação do bacilo, por meio da ação de enzimas lisossômicas e formação de radicais livres, no interior dos fagolisossomos.

No entanto, cepas virulentas de *M. tuberculosis* conseguem, por vezes, escapar da defesa do hospedeiro e persistirem viáveis dentro dos lisossomos dos macrófagos e/ou das células dendríticas. Isso ocorre por causa dos mecanismos de escape que, embora sejam pouco conhecidos, estão relacionados à: (1) inibição da produção de citocinas; (2) inibição da fusão do fagossomo-lisossomo e, eventualmente, escape do *M. tuberculosis* dos fagossomos de macrófagos e/ou células dendríticas para o citoplasma; (3) inibição da apoptose de macrófagos infectados.

Os bacilos que sobrevivem às defesas fagocíticas primárias do hospedeiro são capazes de se multiplicar exponencialmente no interior destes macrófagos e/ou de células dendríticas, induzindo a produção de uma variedade de quimiocinas e citocinas capazes de recrutar e ativar distintas populações de leucócitos para o sítio infeccioso, ou seja, desencadeia uma resposta imune local.

3. Resposta imune adaptativa e formação do granuloma

Uma vez que a resposta imune inata não é suficientemente capaz de destruir o *M. tuberculosis*, outras células, como monócitos e linfócitos, são direcionadas ao sítio de infecção para o desenvolvimento de uma resposta mais efetiva e formação do granuloma.

Alguns produtos das reações locais estimulam a proteína apresentadora de antígeno que migra em direção ao linfonodo regional para apresentar o antígeno ao linfócito T. Assim, os linfócitos T CD4+ e T CD8+ representam as principais populações efetoras que migram para o sítio primário da infecção, ampliando a resposta imune e mediando a proteção durante a infecção por *M. tuberculosis*. Além disso, é sabido que o TNF- α também possui um papel crítico em relação à resposta do hospedeiro à infecção, pois influencia a migração de leucócitos até o foco infeccioso.

Todo esse processo resulta na formação de uma estrutura organizada chamada granuloma, cujo objetivo é conter o bacilo e evitar sua disseminação, impedindo o desenvolvimento da doença ativa, uma vez que o patógeno fica metabolicamente inativo, mas, no entanto, permanece viável.

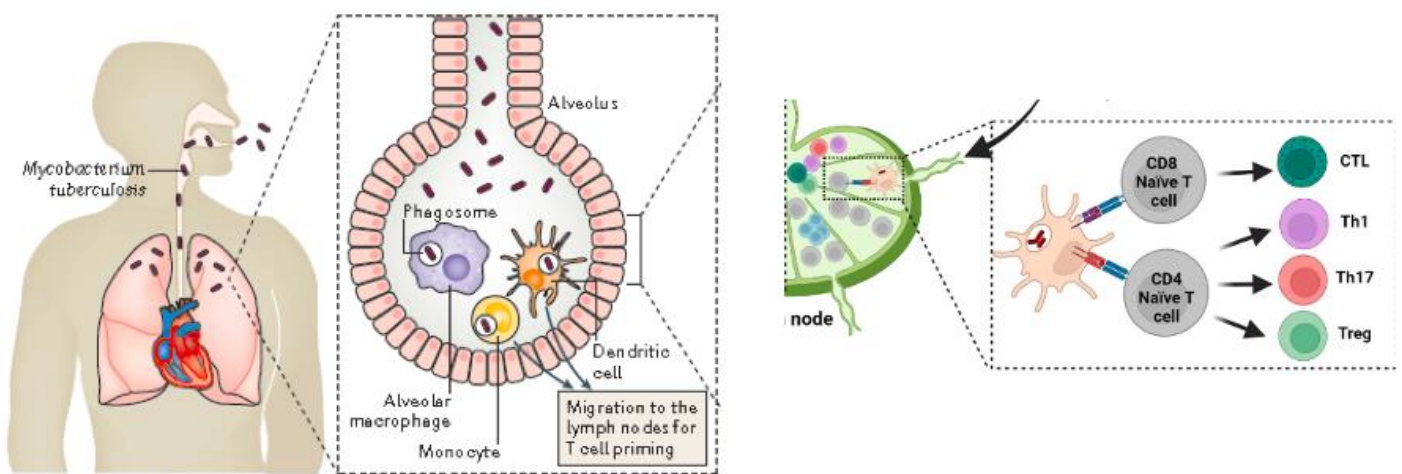
O granuloma é composto por:

- Macrófagos ativados e células epitelioides;
- Células gigantes multinucleadas;
- Linfócitos em sua periferia.

A formação do granuloma é, portanto, conhecida como nódulo primário, geralmente localizado nos lobos médio e inferior dos pulmões. A sua associação com um nódulo linfático é comumente visualizada através de radiografia de tórax, essas características resultam na condição de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTb) que representa um equilíbrio “bem-sucedido” na interação bacilo-hospedeiro, com bloqueio da multiplicação bacilar e da expansão da lesão.

Essa estrutura pode se manter estável por anos. Em muitos casos, o bacilo é controlado, mas não eliminado, configurando um estado de equilíbrio imunológico. Embora outras citocinas e quimiocinas influenciem o recrutamento de leucócitos, o TNF- α parece ter um papel preponderante na manutenção da integridade estrutural do granuloma.

Portanto, a capacidade do sistema imunológico do hospedeiro em conter o bacilo envolve uma rede complexa de genes e diferentes subpopulações de linfócitos, citocinas, entre outros mediadores inflamatórios, responsáveis pela formação e manutenção do granuloma, sobretudo, os linfócitos T CD4+ e o TNF- α .



4. A Infecção Latente pelo *M. tuberculosis* (ILTb)

A ILTB é definida como um estado persistente de resposta imunológica aos antígenos do *M. tuberculosis*, sem manifestações clínicas, radiológicas ou microbiológicas da doença ativa. Ou seja, a pessoa está infectada, mas assintomática e não transmite a doença.

Como vimos no módulo 1, não existe um teste padrão-ouro para o diagnóstico direto da ILTB. A infecção é inferida por meio de testes de resposta imunológica:

- Teste tuberculínico (PT) ou
- Testes de liberação de interferon-gama (IGRA), com confirmação da ausência de sinais de TB ativa por avaliação clínica e radiológica.

Posto isso, a ILTB é definida, unicamente, por meio de evidências de sensibilização imunológica. Na Prova Tuberculínica, células efetoras e de memória, previamente sensibilizadas, migram até o local de inoculação do derivado proteico purificado (PPD) e desenvolvem uma forte resposta de hipersensibilidade tardia, com formação de endurecimento cutâneo igual ou superior a 5 mm (ou 10 mm, a depender do grupo de risco ao qual a pessoa investigada pertence). Contudo, a reação cutânea só é visível após 48 a 72h da aplicação, via intradérmica, do PPD. Por sua vez, nas versões mais recentes de IGRA, o sangue total do hospedeiro e, conseqüentemente, as células previamente expostas ao *M. tuberculosis*, são cultivadas in vitro com um *pool* de antígenos (ESAT.6, CPF-10 e TB7.7) por um período de 24h. Por consequência, induzem a produção de IFN- γ , citocina que é mensurada por meio de um ensaio imunoenzimático e que se apresenta com níveis iguais ou superiores a 0,35 UI/mL.

Em ambos os casos, a sensibilização imunológica é observada, aproximadamente, duas a três semanas após a exposição a uma pessoa com TB (fonte). Embora os testes apresentem elevada sensibilidade e especificidade para identificar a exposição ao *M. tuberculosis*, nenhum deles distingue a infecção latente da ativa.

Vale a pena reforçar que, a confirmação diagnóstica da ILTB exige, obrigatoriamente, a exclusão criteriosa da TB ativa, uma vez que o manejo terapêutico difere substancialmente. Essa exclusão é feita por meio de:

- Avaliação clínica detalhada, sem sintomas como tosse persistente, febre, sudorese noturna ou perda de peso.
- Exame de imagem (radiografia de tórax), que deve descartar alterações compatíveis com infecção prévia, sem evidência de doença ativa, como infiltrados cavitários, consolidações ou linfadenomegalia progressiva.
- Avaliação microbiológica (quando indicada), para excluir bacteriologia positiva.

Somente após essa avaliação, e com um resultado positivo de um dos testes imunológicos (PT ou IGRA), pode-se estabelecer com segurança o diagnóstico de ILTB.

5. Progressão da ILTB para TB ativa

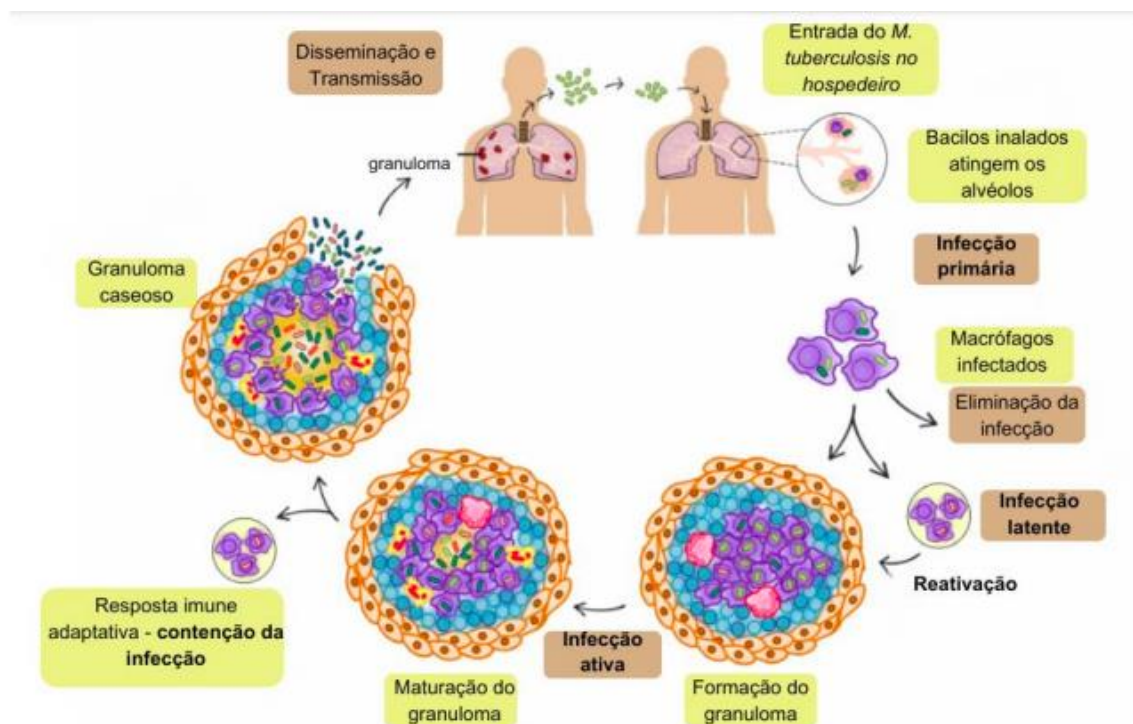
Se a resposta imune for insuficiente — seja por imaturidade do sistema (crianças, idosos), imunossupressão (como em PVHIV) ou outras condições — o granuloma não é capaz de conter os bacilos. Eles se multiplicam, destroem o tecido pulmonar e escapam

para os brônquios e/ou corrente sanguínea. Esse processo caracteriza a transição da ILTB para a TB ativa.

As principais condições que comprometem o sistema imunológico podem desestabilizar os granulomas para reativação da ILTB e a transição para a TB ativa são:

- Infecção pelo HIV: Devido à depleção de linfócitos T CD4+
- Uso de imunossupressores como corticoides e anti-TNF ou quimioterapia;
- Diabetes mellitus: Prejudica a resposta imune celular
- Desnutrição: Associada à deficiência de macronutrientes e micronutrientes essenciais para a imunidade
- Tabagismo e alcoolismo: Comprometem as defesas pulmonares e sistêmicas
- Idade avançada: Devido à imunossenescência

A identificação precoce e o monitoramento ativo de pessoas que compõem esses grupos de risco são componentes essenciais da vigilância em saúde, permitindo a indicação oportuna do TPT e a redução do risco de adoecimento disseminação da TB.



Fonte: adaptado de (PARBHOO; SAMPSON; MOUTON, 2020).

A TB se manifesta por sinais e sintomas resultantes da replicação do bacilo nos pulmões, da resposta inflamatória do sistema imune e da destruição do tecido pulmonar.

A tosse é o sintoma mais frequente e inicial da TB pulmonar. Ela decorre da irritação da mucosa brônquica causada pela presença do bacilo, da inflamação crônica local e do acúmulo de secreções. Além disso, o organismo tenta eliminar os resíduos celulares e o material necrótico resultantes da destruição do parênquima pulmonar, ativando os reflexos de tosse.

Com a progressão da infecção, há necrose tecidual e formação de cavidades pulmonares, levando ao acúmulo de secreções mucopurulentas nas vias aéreas. A presença de exsudato inflamatório, células mortas, macrófagos e bacilos confere ao escarro um aspecto espesso, às vezes purulento ou com estrias de sangue.

Em estágios mais avançados, a destruição das paredes dos brônquios e a erosão de pequenos vasos sanguíneos dentro das cavitações podem causar sangramentos alveolares, resultando na eliminação de sangue junto ao escarro — a chamada hemoptise. Essa manifestação indica maior gravidade e lesão estrutural significativa.

A febre e a sudorese noturna são sintomas causados pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, produzidas pelos macrófagos ativados. Essas substâncias atuam no centro termorregulador do hipotálamo, elevando a temperatura corporal, principalmente à noite, quando há menor resposta reguladora. A sudorese é uma tentativa do corpo de dissipar esse calor.

O *M. tuberculosis* promove um estado catabólico crônico, que leva ao consumo de proteínas e reservas energéticas. Além disso, as citocinas inflamatórias reduzem o apetite (anorexia) e alteram o metabolismo. O resultado é uma perda progressiva de peso, massa muscular e energia, com fadiga e astenia.

Compreender os mecanismos fisiopatológicos por trás dos sintomas da TB permite à enfermagem reconhecer precocemente os sinais clínicos da doença ativa e, sobretudo, atuar de forma estratégica na abordagem da ILTB. Esse conhecimento fortalece a capacidade dos profissionais de educar as pessoas sobre a importância do rastreamento da ILTB e da adesão ao TPT, reforçando que é possível interromper o ciclo da doença antes que ela se manifeste clinicamente. Assim, a enfermagem contribui diretamente para evitar complicações individuais, reduzir a transmissão e avançar na eliminação da TB.

6. Mecanismo de ação e eficácia do Tratamento Preventivo da Tuberculose (TPT)

Conforme abordamos no módulo 1, o TPT é uma intervenção medicamentosa que visa eliminar o *M. tuberculosis* durante a fase latente da infecção, antes que haja progressão para a doença ativa. Seu objetivo é impedir que os bacilos dormentes — presentes em granulomas — se reativem e causem a TB doença.

6.1 Fundamento fisiopatológico da ação preventiva

Como vimos, a ILTB representa uma infecção contida, mas não erradicada no organismo. Após a exposição os bacilos do *M. tuberculosis* sobrevivem em estado de latência dentro de granulomas formados no parênquima pulmonar ou em linfonodos, por meio de uma resposta celular mediada principalmente por linfócitos T. Embora haja controle imunológico, ele não é absoluto, e existe risco contínuo de reativação, porque os bacilos permanecem viáveis, mas metabolicamente inativos ou em replicação muito lenta, confinados dentro dos granulomas. Ainda que o sistema imune seja capaz de impedir a progressão da infecção para a doença ativa, a ruptura desse equilíbrio imunológico, seja por fatores como HIV, uso de imunossupressores, desnutrição ou envelhecimento, pode levar à desestabilização dos granulomas, com liberação dos bacilos, reinício da multiplicação e disseminação bacteriana, resultando em tuberculose ativa

O TPT interrompe a cadeia fisiopatológica de transmissão nesse ponto. Os medicamentos utilizados (como rifapentina, isoniazida e rifampicina) têm a capacidade de:

- Penetrar nos granulomas, atingindo os bacilos viáveis em diferentes estágios metabólicos;
- Eliminar as bactérias latentes ou em replicação lenta;
- Impedir a ruptura dos granulomas, evitando a cascata inflamatória pulmonar destrutiva e a disseminação sistêmica.
- Bloquear a progressão fisiopatológica da infecção antes que ela evolua para sintomas clínicos e transmissibilidade.

Assim, o TPT representa uma intervenção crítica na fase latente da infecção, interrompendo o ciclo patológico, atuando diretamente no reservatório infeccioso, reduzindo a carga bacteriana e evitando a progressão para TB ativa. Isso é especialmente importante nas fases iniciais pós-infecção, em que o risco de progressão é mais elevado (sobretudo nos dois primeiros anos).

6.2 Evidências de eficácia

A efetividade do TPT está amplamente respaldada por ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte multicêntricos e dados programáticos em larga escala, que demonstram sua capacidade de prevenir a progressão da ILTB para a doença ativa.

- De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o TPT pode **reduzir em até 90% o risco de adoecimento por TB ativa** entre indivíduos com infecção latente, especialmente em populações prioritárias como pessoas vivendo com HIV (PVHIV), contatos domiciliares de pessoas com TB, e indivíduos imunossuprimidos ou em uso de terapias imunomoduladoras.
- Além de seu benefício preventivo, o TPT proporciona ganhos substanciais em termos de saúde individual, evitando internações, sequelas pulmonares e impactos na qualidade de vida.
- Em termos de saúde coletiva, o TPT desempenha papel essencial na quebra do ciclo de transmissão da TB, ao impedir o surgimento de novos casos infecciosos. Modelagens matemáticas recentes indicam que, quando implementado de forma ampla e contínua, o TPT pode reduzir significativamente a incidência comunitária de TB e acelerar o alcance das metas globais de eliminação.

Portanto, o TPT deve ser compreendido como uma estratégia de alto impacto e custo-efetividade, não apenas no nível individual, mas como pilar fundamental da resposta programática à TB.

7. Importância de conhecer a fisiopatologia da TB e ILTB para a prática em saúde pela enfermagem

O domínio dos fundamentos fisiopatológicos da TB ativa e da ILTB é um componente estratégico e indispensável para a atuação qualificada da enfermagem na saúde pública. Mais do que um conhecimento teórico, compreender os mecanismos biológicos da infecção — desde a inalação do bacilo até suas possíveis manifestações clínicas — permite à enfermagem transformar a prática cotidiana em ação resolutiva e proativa no enfrentamento da doença.

Esse entendimento aprofunda a capacidade de:

- Identificar precocemente indivíduos e populações em risco de adoecimento, com base nos determinantes clínicos, imunológicos e sociais da reativação da infecção latente;
- Justificar tecnicamente o TPT como uma intervenção baseada em evidências, capaz de eliminar bacilos dormentes e interromper o processo patológico antes da manifestação sintomática da doença;
- Respaldar a triagem sistemática de contatos e a vigilância ativa em territórios vulnerabilizados, integrando ações de prevenção e cuidado à lógica da Atenção Primária à Saúde (APS), com foco na ruptura do ciclo de transmissão.

Além disso, conhecer o espectro clínico e imunológico da TB, que vai da latência à doença ativa, permite compreender a ILTB como uma condição dinâmica, que exige rastreamento, monitoramento e intervenção preventiva contínua — e não apenas vigilância passiva.

Portanto, a resposta eficaz à TB exige mais do que o tratamento dos casos ativos: requer atuar sobre os mecanismos silenciosos que sustentam a persistência da infecção na população, e é nesse campo que a enfermagem pode exercer um papel decisivo na eliminação da TB como problema de saúde pública.

Referências utilizadas

- Alves ACFPB, Prado AIF, Takenami I. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):239-50
- Pai M, Behr M. *Latent Mycobacterium tuberculosis infection and interferon-gamma release assays.* Microbiol Spectrum. 2016.
- Aiello A, Najafi-Fard S, Goletti D. *Initial immune response after exposure to Mycobacterium tuberculosis or to SARS-CoV-2: similarities and differences.* Front Immunol. 2023.
- Drain PK et al. *Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection.* Clin Microbiol Rev. 2018.
- World Health Organization (WHO). *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.* Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003270>
- Menzies NA, Cohen T, Hill AN, Yaesoubi R, Galer K, Wolf E, et al. *Prospects for tuberculosis elimination in the United States: results of a transmission dynamic model.* Am J Epidemiol. 2018;187(9):2011–2020. doi:10.1093/aje/kwy092
- Houben RMGJ, Dodd PJ. *The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling.* PLoS Med. 2016;13(10):e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152

- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. Eur Respir J. 2015;46(6):1563–1576. doi:10.1183/13993003.01245-2015
- Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. *Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis*. Ann Intern Med. 2014;161(6):419–428. doi:10.7326/M14-1019