

TUBERCULOSE (*Mycobacterium tuberculosis*)

Edlayne Rayssa Diniz Melo

Karen Nascimento da Silva

Karina Nascimento da Silva

Lavínia Vitória Morais Silva

Elayne Rayane Diniz Melo

Gustavo Henrique da Silva

Alexandre Muller Zigmundo da Silva Leite

Risonildo Pereira Cordeiro

INTRODUÇÃO

A tuberculose figura entre os mais antigos flagelos da humanidade, acompanhando o ser humano ao longo de sua história e, possivelmente, desde a pré-história. Estudos filogenéticos indicam que o gênero *Mycobacterium* já existia há mais de 150 milhões de anos, e sugerem que formas ancestrais do complexo *Mycobacterium tuberculosis* infectavam os primeiros homínídeos na África Oriental há cerca de três milhões de anos (Barberis, 2017; Daniel, 2006). Evidências arqueológicas corroboram essa antiguidade, como as múmias egípcias datadas de aproximadamente 2400 a.C., que apresentam deformidades esqueléticas compatíveis com a doença, incluindo lesões de Pott também representadas na arte egípcia antiga, além dos primeiros registros escritos da enfermidade, encontrados na Índia e na China há aproximadamente 3.300 e 2.300 anos, respectivamente (Barberis, 2017). Na América pré-colombiana, múmias peruanas com lesões ósseas compatíveis com o mal de Pott demonstram que a doença também acometia populações indígenas antes da chegada dos europeus (Massabni; Bonini, 2019).

Durante muitos séculos, a etiologia da tuberculose permaneceu desconhecida, sendo a enfermidade atribuída a fatores hereditários, morais e ambientais. Na Idade Média, uma de suas manifestações, a escrófula, ficou conhecida popularmente como “mal do rei”, devido à crença de que poderia ser curada pelo toque dos monarcas, prática mantida na França até o início do século XIX (Rosemberg, 1999). Em 1720, o médico inglês Benjamin Marten formulou a hipótese de que a doença teria origem infecciosa, hipótese posteriormente confirmada pelos experimentos do médico militar francês Jean-Antoine Villemin que, em 1865, demonstrou sua transmissibilidade ao inocular material de lesões tuberculosas em animais de laboratório (Barberis, 2017; Daniel, 2006). O marco definitivo para a compreensão da etiologia da doença ocorreu em 1882, quando o médico alemão Robert Koch identificou o agente causador da tuberculose, posteriormente denominado bacilo de Koch, descoberta que lhe conferiu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1905 (Hijjar, 2007; Massabni; Bonini, 2019). A identificação do agente etiológico impulsionou avanços decisivos no diagnóstico e na

prevenção da doença, entre os quais se destacam os testes tuberculínicos desenvolvidos por Pirquet e Mantoux e a vacina BCG, criada por Calmette e Guérin (Daniel, 2006).

Paralelamente a esses avanços científicos, a tuberculose esteve historicamente envolta em representações sociais contraditórias, oscilando entre a idealização e a estigmatização dos indivíduos acometidos. Conhecida desde a Antiguidade como tísica, a doença foi também denominada, ao longo do século XIX, “peste branca”, em razão da elevada mortalidade que provocava em diferentes regiões do mundo (Brasil, 2019). Entre o século XIX e o início do XX, a enfermidade adquiriu ainda uma dimensão romântica, sendo associada, por poetas, músicos e pintores europeus e brasileiros, à sensibilidade artística e à distinção intelectual (Rosemberg, 1999). À medida, porém, que sua natureza contagiosa passou a ser reconhecida, consolidou-se também sua leitura como “mal social”, relacionada à pobreza e às condições insalubres de moradia e trabalho, o que respaldou medidas de notificação compulsória, isolamento e vigilância dos doentes, sobretudo entre as camadas populares (Gonçalves, 2000).

No Brasil, a tuberculose está presente desde o período colonial, quando colonos e jesuítas portugueses infectados contribuíram para a disseminação do bacilo entre populações indígenas até então pouco expostas ao agente infeccioso (Maciel *et al.*, 2012). Ao longo do século XIX e início do XX, a doença consolidou-se como importante causa de mortalidade no país, sobretudo no Rio de Janeiro, então capital federal, favorecida pela urbanização desordenada, pela precariedade sanitária e pela concentração de trabalhadores pobres em habitações coletivas (Maciel *et al.*, 2012; Gonçalves, 2000). A resposta institucional ao problema teve início em 1899, com a fundação da Liga Brasileira Contra a Tuberculose, e se consolidou nas décadas seguintes com a criação de órgãos públicos voltados à profilaxia e ao controle da doença, como o Serviço Nacional de Tuberculose, em 1941, e a Campanha Nacional Contra a Tuberculose, em 1946 (Hijjar, 2007).

A introdução de novos fármacos, sobretudo a estreptomicina, em 1944, primeiro antibiótico com eficácia comprovada contra o bacilo, e a isoniazida, em 1952, inaugurou uma nova fase no tratamento da tuberculose, marcada pela padronização progressiva dos esquemas terapêuticos e pela transição de um modelo centrado no isolamento sanatorial para o tratamento ambulatorial (Daniel, 2006; Massabni; Bonini, 2019). Essa evolução foi acompanhada por acentuada redução da incidência e da mortalidade da doença, sobretudo em países desenvolvidos, associada à melhoria das condições de vida das populações (Brasil, 2019). No Brasil, esse processo teve um marco importante em 1979, com a adoção de um esquema terapêutico de curta duração e autoadministrado, reduzindo significativamente o tempo de tratamento em relação aos até 24 meses exigidos inicialmente na década de 1940 (Hijjar, 2007; Gonçalves, 2000).

Contudo, essa trajetória de declínio não se manteve linear. No início da década de 1980, observou-se recrudescimento global da tuberculose: nos países de alta renda, esse fenômeno

esteve associado à emergência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), enquanto nos países de baixa renda decorreu da ampliação da pobreza, da urbanização descontrolada e da desestruturação dos serviços de saúde e dos programas de controle da doença (Brasil, 2019). Esse cenário permanece desafiador na atualidade: em 2024, estima-se que 10,7 milhões de pessoas tenham adoecido por tuberculose em todo o mundo, sendo a doença uma das dez principais causas de morte no mundo e a principal causa de óbito por um único agente infeccioso (World Health Organization, 2025). O Brasil segue entre os 30 países de alta carga de tuberculose reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em um cenário regional de aumento da incidência nas Américas, o que reforça a necessidade de fortalecimento contínuo das estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento (Dalcolmo, 2019; World Health Organization, 2025).

Diante desse cenário, a tuberculose permanece um problema persistente e multifacetado, cuja trajetória histórica revela a estreita relação entre determinantes biológicos, sociais e políticos no seu enfrentamento (Massabni; Bonini, 2019). Ainda que seja uma doença passível de prevenção e cura, sua permanência em contextos de pobreza contribui para a perpetuação da desigualdade social, o que reforça a necessidade de estratégias contínuas e integradas de vigilância, diagnóstico e tratamento, capazes de romper o ciclo de transmissão e reduzir seu impacto sobre as populações mais vulneráveis (Brasil, 2019; Dalcolmo, 2019).

AGENTE ETIOLÓGICO

A tuberculose é uma doença infecciosa causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), um bacilo pertencente ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Trata-se de uma bactéria de crescimento lento, cuja parede celular é rica em lipídios, especialmente ácidos micólicos, característica que contribui para sua resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro e favorece sua persistência no organismo. Além disso, o Mtb apresenta elevada capacidade de adaptação metabólica às diferentes condições encontradas durante a infecção, o que favorece sua sobrevivência e manutenção no hospedeiro (Goig *et al.*, 2025; Poolman, 2026; Warner *et al.*, 2025).

Uma característica central da patogenicidade do Mtb é sua capacidade de sobreviver e se multiplicar no interior dos macrófagos. Após a fagocitose, o bacilo interfere na maturação do fagolisossomo, além de modular a ativação dos macrófagos e a produção de mediadores inflamatórios. Essas estratégias permitem a evasão parcial da resposta imune e favorecem o estabelecimento e a persistência da infecção (Mohammadnabi *et al.*, 2024; Russell *et al.*, 2025; Warner *et al.*, 2025).

A resposta imunológica contra o Mtb envolve mecanismos da imunidade inata, com participação de macrófagos e células dendríticas; e da imunidade adaptativa, mediada

principalmente por linfócitos T. A interação entre essas células promove a formação do granuloma, estrutura organizada que limita a disseminação dos bacilos, embora nem sempre seja capaz de erradicá-los completamente. Dessa forma, o Mtb pode permanecer em estado de latência por longos períodos e, diante de condições que comprometam a resposta imune, evoluir para a doença ativa (Lefrançois *et al.*, 2025; Russell *et al.*, 2025; Warner *et al.*, 2025).

Além dos mecanismos de patogenicidade, o complexo *M. tuberculosis* apresenta ampla diversidade genética entre suas linhagens, com diferenças relacionadas à evolução, distribuição geográfica, transmissibilidade, virulência e desenvolvimento de resistência aos medicamentos. O conhecimento dessa diversidade tem contribuído para a compreensão da dinâmica epidemiológica da tuberculose e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção (Farhat *et al.*, 2024; Goig *et al.*, 2025; Warner *et al.*, 2025).

Modo de Transmissão

A tuberculose é transmitida predominantemente pela via aérea, por meio da inalação de aerossóis contendo Mtb, eliminados por indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea ativa durante a tosse, o espirro, a fala e outras atividades respiratórias. Após serem expelidas, as gotículas respiratórias sofrem rápida evaporação, originando partículas menores, denominadas núcleos de Wells, que podem permanecer suspensas no ar por períodos prolongados e alcançar os alvéolos pulmonares quando inaladas por indivíduos suscetíveis, possibilitando o estabelecimento da infecção. Evidências recentes demonstram que, além da tosse, atividades respiratórias rotineiras também podem contribuir para a geração de aerossóis contendo bacilos viáveis, ampliando a compreensão sobre a dinâmica de transmissão da doença (Warner *et al.*, 2025; World Health Organization, 2024; Brasil, 2019).

Os indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea constituem a principal fonte de transmissão da doença, sendo considerados casos-fonte quando eliminam bacilos capazes de infectar outras pessoas. Entre esses pacientes, aqueles com baciloscopia positiva do escarro, tradicionalmente denominados bacilíferos, apresentam maior potencial de transmissão. Entretanto, indivíduos com teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) ou cultura positiva também podem transmitir o bacilo, embora, em geral, apresentem menor infectividade quando comparados aos pacientes com baciloscopia positiva. Por outro lado, pacientes com tuberculose exclusivamente extrapulmonar não apresentam papel relevante na cadeia de transmissão, uma vez que a disseminação do bacilo ocorre principalmente a partir de lesões pulmonares ou laríngeas que permitem sua eliminação pelas vias respiratórias (Brasil, 2019; Warner *et al.*, 2025; Goig *et al.*, 2025).

A probabilidade de transmissão depende da interação entre fatores relacionados ao caso-fonte, ao ambiente e ao indivíduo exposto. Entre os principais determinantes estão a

quantidade de bacilos eliminados pelas vias respiratórias, a duração e a proximidade do contato e as características do ambiente compartilhado. Locais fechados, com ventilação inadequada e elevada concentração de pessoas favorecem o acúmulo e a permanência de aerossóis no ar, aumentando a possibilidade de exposição. Além disso, evidências recentes indicam que mesmo apresentações subclínicas da tuberculose podem contribuir para a transmissão, ampliando a compreensão sobre os diferentes contextos clínicos em que a disseminação do Mtb pode ocorrer (Warner *et al.*, 2025; Coussens *et al.*, 2024; World Health Organization, 2024).

É importante destacar que a transmissão da tuberculose ocorre quase exclusivamente pela via respiratória. Os bacilos eventualmente depositados em roupas, lençóis, utensílios domésticos ou outros objetos não apresentam condições favoráveis para permanecerem suspensos no ar na forma de aerossóis em quantidade suficiente para desempenhar papel relevante na transmissão. Dessa forma, o compartilhamento desses objetos não constitui uma via epidemiologicamente significativa de transmissão da tuberculose. Da mesma maneira, formas de transmissão por via cutânea ou transplacentária são consideradas excepcionais e não possuem importância relevante na disseminação habitual da doença. A compreensão dessas características é importante para diferenciar as formas efetivas de transmissão de situações que não representam risco epidemiológico significativo (Brasil, 2019; World Health Organization, 2024; Warner *et al.*, 2025).

Patogenia e Fisiopatologia

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) inicia-se pela inalação de gotículas em aerossol expelidas por um paciente com tuberculose ativa durante a tosse, o espirro ou a fala. Ao atingir os alvéolos pulmonares, os bacilos são reconhecidos por receptores de superfície dos macrófagos alveolares e das células dendríticas, como receptores toll-like (TLR2 e TLR4), receptores de manose, DC-SIGN e Dectina-1. Esse reconhecimento leva à internalização por fagocitose, o primeiro evento celular decisivo na relação entre o patógeno e o hospedeiro (Alsayed; Gunosewoyo, 2023; Ahmad, 2011; Russell, 2011). Esse reconhecimento inicial ativa a resposta imune inata, com produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-12, IL-1) e recrutamento de monócitos, neutrófilos e linfócitos para o sítio da infecção (Ahmad, 2011; Ernst; Trevejo-Nuñez; Banaiee, 2007; Alsayed; Gunosewoyo, 2023).

Uma vez internalizado, o bacilo se aloja no fagossomo do macrófago e desenvolve diversas estratégias de imunomodulação e subversão celular, sobretudo a interrupção da maturação fagossomal e a inibição da fusão fagossomo-lisossomo. Em condições fisiológicas, esse processo de maturação depende do recrutamento sequencial de proteínas do sistema endocítico, da V-ATPase e de enzimas lisossômicas, responsáveis pela acidificação e pela atividade hidrolítica do compartimento (Russell, 2011; Ahmad, 2011; Alsayed; Gunosewoyo,

2023). Essa capacidade de bloquear a maturação do fagossomo está associada, entre outros fatores, ao sistema de secreção ESX-1, codificado pelo locus RD1, ausente na cepa vacinal BCG e essencial para a virulência completa de *M. tuberculosis* (Ernst; Trevejo-Nuñez; Banaiee, 2007; Sun; Champion; Bigi, 2019; Russell, 2011). Como consequência, o bacilo consegue se multiplicar dentro do macrófago, ser liberado após a morte celular e infectar novos macrófagos, perpetuando um ciclo de disseminação célula a célula (Ernst; Trevejo-Nuñez; Banaiee, 2007; Sun; Champion; Bigi, 2019; Ahmad, 2011).

Entre os componentes de superfície do bacilo, o lipoarabinomanano com capa de manose (ManLAM) desempenha papel central na modulação da resposta do hospedeiro: além de inibir a produção de IL-12 dependente do receptor de manose e comprometer a biogênese do fagolisossomo, o ManLAM interfere em vias de sinalização envolvidas na apoptose e na autofagia dos macrófagos, favorecendo a persistência intracelular do patógeno (Vergne; Gilleron; Nigou, 2015; Ahmad, 2011; Alsayed; Gunosewoyo, 2023). Esses mecanismos moleculares ilustram como a parede celular micobacteriana, rica em lipídios complexos, não é apenas uma barreira estrutural, mas um verdadeiro instrumento de evasão imunológica (Vergne; Gilleron; Nigou, 2015; Russell, 2011; Ahmad, 2011).

A resposta imune adaptativa é iniciada quando células dendríticas infectadas migram para os linfonodos regionais e ativam linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos contra antígenos micobacterianos. As células T CD4+ produtoras de interferon- γ (IFN- γ) desempenham papel central na ativação microbicida dos macrófagos, enquanto as células T CD8+ contribuem para a eliminação de células infectadas por meio de mecanismos citotóxicos, como a granulisina (Ahmad, 2011; Ernst; Trevejo-Nuñez; Banaiee, 2007; Alsayed; Gunosewoyo, 2023). O IFN- γ atua em sinergia com o TNF- α , induzindo a produção de óxido nítrico e de outros intermediários reativos de nitrogênio, fundamentais para o controle da replicação bacteriana. Essa resposta, no entanto, apresenta variabilidade individual, hoje reconhecidamente influenciada por fatores genéticos do hospedeiro, o que ajuda a explicar por que apenas uma fração dos indivíduos expostos desenvolve tuberculose clínica (Trevejo-Nuñez; Banaiee, 2007; Ahmad, 2011; Abel *et al.*, 2014; Ernst).

O evento histopatológico central da tuberculose é a formação do granuloma, um agregado organizado de macrófagos, macrófagos espumosos, células epitelioides, linfócitos e fibroblastos, cuja função é conter a disseminação do bacilo (Alsayed; Gunosewoyo, 2023; Ahmad, 2011; Hunter, 2018). Em indivíduos imunocompetentes, o granuloma não elimina completamente o patógeno, mas restringe sua multiplicação, estabelecendo a infecção latente, na qual o indivíduo permanece assintomático e não infectante. À medida que o granuloma evolui, seu centro pode sofrer necrose, formando o caseum, material necrótico de aspecto caseoso resultante da lise de macrófagos e do acúmulo de lipídios; em estágios avançados, o caseum se liquefaz, ocorre a cavitação e os bacilos voltam a proliferar intensamente,

culminando na ruptura do granuloma e na disseminação pelas vias aéreas (Alsayed; Gunosewoyo, 2023; Hunter, 2018; Ahmad, 2011).

Embora o paradigma tradicional associe a formação de granulomas tanto à tuberculose primária quanto à pós-primária, revisões recentes da literatura patológica pré-antibiótica sugerem uma origem distinta para a forma pós-primária do adulto. Segundo essa perspectiva, a tuberculose pulmonar pós-primária pode se originar de um infiltrado inicial distinto, que evolui por disseminação broncogênica para pneumonia caseosa. Essa hipótese reposiciona a tuberculose primária e a pós-primária como entidades clínico-patológicas distintas, e não apenas como estágios sucessivos de uma mesma lesão (Hunter, 2018; Alsayed; Gunosewoyo, 2023; Ahmad, 2011).

A disseminação hematogênica do bacilo, embora menos frequente que a forma pulmonar, pode acometer sítios extrapulmonares, dos quais o sistema nervoso central representa uma das formas mais graves da doença. Nesses casos, bacilos depositados no parênquima cerebral ou nas meninges durante a bacteremia inicial formem pequenos focos caseosos (focos de Rich), cuja ruptura tardia libera as micobactérias no espaço subaracnóideo, desencadeando meningite tuberculosa mediada por citocinas como TNF- α e IFN- γ (Be *et al.*, 2009; Alsayed; Gunosewoyo, 2023; Ahmad, 2011).

Por fim, a reativação da infecção latente para a forma ativa está associada a condições que comprometem a imunidade celular, sobretudo a coinfeção pelo HIV, mas também desnutrição, uso de imunossupressores, diabetes mellitus descontrolado, insuficiência renal crônica, tabagismo e neoplasias. Além desses fatores adquiridos, polimorfismos genéticos do hospedeiro relacionados à imunidade mediada por IFN- γ têm sido associados à variabilidade da resposta à infecção, contribuindo para explicar tanto a progressão da doença em alguns indivíduos quanto o fato de que, mesmo sob exposição intensa, uma parcela significativa dos contatos domiciliares não se infecta (Alsayed; Gunosewoyo, 2023; Ahmad, 2011; Abel *et al.*, 2014).

Manifestações Clínicas

A tuberculose permanece, mais de um século após a identificação de seu agente etiológico, como uma das doenças infecciosas de maior impacto sobre a saúde pública mundial, condição agravada pela diversidade de formas com que pode se expressar clinicamente (Jain *et al.*, 2024). Embora o pulmão seja o sítio preferencial do bacilo e, por isso, a forma pulmonar seja também a mais relevante do ponto de vista epidemiológico, por sustentar a cadeia de transmissão da doença (Brasil, 2019), a disseminação hematogênica, linfática ou por contiguidade permite que a infecção acometa virtualmente qualquer órgão, resultando em quadros extrapulmonares que respondem por uma parcela expressiva de todos os casos ativos no mundo (Gopalaswamy *et al.*, 2021; Jain *et al.*, 2024). Essa multiplicidade

de sítios possíveis, somada à natureza muitas vezes inespecífica dos sintomas, torna o reconhecimento clínico da tuberculose um desafio recorrente, sobretudo em regiões de baixa incidência, onde a doença tende a ser lembrada tardiamente no raciocínio diagnóstico (Loddenkemper *et al.*, 2016).

Na forma pulmonar, distinguem-se classicamente três apresentações: primária, pós-primária ou secundária e miliar. Cada uma apresenta particularidades próprias, ainda que sintomas gerais como tosse persistente, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento possam ocorrer em qualquer uma delas (Brasil, 2019). A tuberculose primária, decorrente do primeiro contato do indivíduo com o bacilo, é mais comum em crianças, embora também possa acometer adultos sem exposição anterior (Luies; Du Preez, 2020). Seu quadro costuma ser insidioso, manifestando-se por irritabilidade, febre baixa e inapetência, muitas vezes sem tosse evidente e com exame físico pouco expressivo (Brasil, 2019). Um achado radiológico característico é a associação entre o foco granulomatoso periférico inicial e o aumento dos linfonodos hilares, configuração conhecida como complexo de Ghon (Loddenkemper *et al.*, 2016).

A forma pós-primária, predominante entre adolescentes e adultos jovens, é a apresentação pulmonar mais frequente no adulto (Loddenkemper *et al.*, 2016). Diferentemente da forma primária, a tosse, seca ou produtiva e, por vezes, acompanhada de sangue, assume papel central, associada a febre vespertina geralmente inferior a 38,5 °C, sudorese noturna e perda de apetite. A ausculta pulmonar pode variar entre normalidade, redução do murmúrio vesicular e presença de sopro anfórico (Brasil, 2019). Radiologicamente, a doença tende a se instalar nos ápices e nas porções posteriores dos lobos superiores, regiões mais oxigenadas e, portanto, mais favoráveis à multiplicação bacilar, com formação de cavidades em até 45% dos casos (Luies *et al.*, 2020).

A tuberculose miliar, decorrente de disseminação hematogênica, pode complicar tanto o quadro primário quanto o secundário, sendo particularmente grave em pacientes imunossuprimidos, como pessoas vivendo com HIV em fase avançada de imunossupressão (Brasil, 2019). Manifesta-se por febre, astenia, emagrecimento e tosse em cerca de 80% dos casos, hepatomegalia em aproximadamente um terço dos pacientes e alterações do sistema nervoso central em torno de 30%, enquanto o comprometimento cutâneo é pouco frequente (Brasil, 2019). Manifestações específicas conforme o órgão envolvido também pode ocorrer, como lesões cutâneas disseminadas, tubérculos coroidais e, comumente, meningite tuberculosa concomitante (Gopalaswamy *et al.*, 2021). O padrão radiológico que dá nome à forma miliar caracteriza-se pela presença de inúmeros nódulos de um a quatro milímetros, distribuídos difusamente pelos pulmões e semelhantes a grãos de milheto (Loddenkemper *et al.*, 2016).

Para além das particularidades de cada apresentação, o conjunto de sintomas classicamente associado à tuberculose pulmonar inclui tosse prolongada, dor torácica pleurítica, hemoptise, dispneia, fraqueza ou fadiga progressiva, emagrecimento, perda de apetite, calafrios ou febre e sudorese noturna, sendo essas manifestações características da doença pulmonar ativa em adultos (Luies *et al.*, 2020; Loddenkemper *et al.*, 2016). A natureza muitas vezes insidiosa desses sintomas contribui para o atraso no diagnóstico, sobretudo quando a apresentação envolve simultaneamente mais de um sítio anatômico (Jain *et al.*, 2024). O Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil reforça que a tosse por três semanas ou mais deve ser sistematicamente investigada, dada sua relevância como principal critério de busca ativa da doença (Brasil, 2019).

A tuberculose extrapulmonar, por sua vez, corresponde a cerca de 20% a 30% de todos os casos ativos da doença (Gopalaswamy *et al.*, 2021), podendo alcançar quase um quarto das notificações em determinadas séries (Jain *et al.*, 2024). Sua frequência entre adultos varia de 10% a 42%, a depender de fatores como etnia, idade e status imunológico, sendo consideravelmente mais comum entre pacientes com HIV (Loddenkemper *et al.*, 2016). Os sítios mais frequentemente acometidos incluem linfonodos, peritônio e região ileocecal, fígado e baço, trato genitourinário, sistema nervoso central e estruturas musculoesqueléticas, muitas vezes de forma concomitante em um mesmo paciente (Jain *et al.*, 2024). Diferentemente da forma pulmonar, a tuberculose extrapulmonar costuma ser menos transmissível aos contatos, exceto quando há drenagem ativa de um sítio de doença passível de aerossolização (Jain *et al.*, 2024).

Entre as formas extrapulmonares, a pleural é a mais comum em indivíduos sem HIV, acometendo principalmente adolescentes e adultos jovens (Loddenkemper *et al.*, 2016). O quadro cursa com dor torácica pleurítica, e a associação entre astenia, emagrecimento e anorexia está presente em cerca de 70% dos pacientes, com febre e tosse seca em 60% (Brasil, 2019). A dispneia também é um sintoma comum (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Em séries de países de baixa incidência, como a Alemanha, essa forma chega a representar quase um quinto de todos os diagnósticos de tuberculose extrapulmonar (Loddenkemper *et al.*, 2016).

A forma ganglionar é a apresentação extrapulmonar mais comum em termos gerais, sendo particularmente frequente entre crianças e pessoas vivendo com HIV, respondendo por cerca de 30% da tuberculose extrapulmonar em séries europeias, com nítido predomínio de linfonodos cervicais e supraclaviculares (Loddenkemper *et al.*, 2016). Caracteriza-se por aumento ganglionar assimétrico, indolor e de evolução subaguda, podendo evoluir, quando não tratado, para fistulização espontânea através da pele (Brasil, 2019). Essa apresentação também pode ocorrer em adultos entre 20 e 40 anos e estar associada a febre, sudorese noturna e emagrecimento (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Os linfonodos constituem o sítio mais comumente acometido entre as formas extrapulmonares (Jain *et al.*, 2024).

O envolvimento do sistema nervoso central, embora menos frequente, respondendo por cerca de 3% dos casos sem HIV e até 10% dos casos em pessoas coinfectadas, reveste-se de particular gravidade (Brasil, 2019). Sua apresentação mais comum é a meningite tuberculosa de base encefálica, mais frequente em crianças pequenas, com cefaleia, vômitos, irritabilidade, febre prolongada e rigidez de nuca, podendo evoluir, nos casos mais graves, para convulsões, coma e torpor. Já os tuberculomas comportam-se como massas intracranianas de crescimento lento, por vezes sem febre associada (Brasil, 2019; Gopalaswamy *et al.*, 2021). Essa forma de acometimento do SNC é proporcionalmente rara em países de baixa incidência de tuberculose (Loddenkemper *et al.*, 2016).

A tuberculose pericárdica costuma apresentar-se de forma subaguda, com dor torácica, tosse seca e dispneia relacionadas ao derrame pericárdico, sendo o tamponamento cardíaco uma complicação rara (Brasil, 2019). Febre, sudorese noturna e emagrecimento também são sintomas frequentemente associados, com derrame pericárdico geralmente de moderado a importante volume (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Trata-se de uma forma de prognóstico reservado quando o diagnóstico não é realizado prontamente, podendo evoluir para pericardite constrictiva secundária à calcificação do pericárdio (Loddenkemper *et al.*, 2016).

O acometimento osteoarticular é comum tanto em crianças, nas quais responde por 10% a 20% dos casos extrapulmonares pediátricos, quanto em adultos entre a quarta e a quinta décadas de vida, atingindo preferencialmente a coluna vertebral, o quadril e o joelho (Brasil, 2019). O comprometimento vertebral, conhecido como mal de Pott, é responsável por até metade dos casos de tuberculose óssea e manifesta-se por dor lombar, dor à palpação local e sudorese noturna (Brasil, 2019). O espectro de sítios possíveis inclui ombro, tornozelo, cotovelo, fêmur, úmero e extremidades, com dor e edema progressivos, por vezes acompanhados de febre e emagrecimento (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Essa forma costuma surgir vários anos, em média, cinco a sete, após a infecção primária (Loddenkemper *et al.*, 2016).

A tuberculose geniturinária costuma permanecer assintomática nas fases iniciais, com acometimento renal primário que pode se estender aos ureteres, à bexiga e aos órgãos genitais (Loddenkemper *et al.*, 2016). Quando sintomática, associa-se a febre, emagrecimento e sudorese, além de sintomas urológicos como dor em flanco, piúria e hematúria. No homem, manifesta-se sobretudo como epididimite, orquite ou acometimento prostático nodular, podendo formar fístulas perineais. Na mulher, predominam irregularidade menstrual, dor pélvica e infertilidade associada à doença inflamatória pélvica (Gopalaswamy *et al.*, 2021). O trato geniturinário situa-se entre os sítios mais comuns de acometimento extrapulmonar, ao lado dos linfonodos e da pleura (Jain *et al.*, 2024).

A forma abdominal acomete preferencialmente a região ileocecal, provocando dor que pode simular um quadro de apendicite aguda (Loddenkemper *et al.*, 2016). Além da dor,

podem ocorrer febre, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, com alterações anatômicas variáveis conforme o segmento acometido, desde ulcerações e estenoses até fistulas e hipertrofia da parede intestinal (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Quando há envolvimento peritoneal, somam-se ascite, febre e emagrecimento ao quadro (Loddenkemper *et al.*, 2016). O peritônio e a região ileocecal estão entre os sítios extrapulmonares mais frequentemente descritos na literatura (Jain *et al.*, 2024).

Formas mais raras completam o espectro clínico da tuberculose extrapulmonar. A forma cutânea manifesta-se por pápulas ou nódulos avermelhados ou purpúreos associados a úlceras dolorosas, por vezes com trajetos fistulosos de drenagem, geralmente sem febre, sudorese ou emagrecimento associados (Gopalaswamy *et al.*, 2021). A forma ocular apresenta-se de maneira primária, com lesões palpebrais, conjuntivais, corneanas ou esclerais, ou secundária, com inflamação do trato uveal, da retina ou do nervo óptico. A forma oral acomete sobretudo a língua e a mucosa bucal, manifestando-se como úlcera única e indolor na forma primária, mais comum em crianças, ou como úlcera dolorosa, irregular e profunda na forma secundária do adulto (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Achados semelhantes são descritos para as lesões cutâneas não cicatrizantes, classificadas entre as chamadas “outras manifestações” da tuberculose, que, somadas, respondem por cerca de 9% dos casos extrapulmonares em séries europeias (Loddenkemper *et al.*, 2016). A natureza paucibacilar dessas apresentações contribui para o frequente atraso no reconhecimento clínico (Jain *et al.*, 2024).

Em conjunto, esse amplo espectro de manifestações, que vai da tosse prolongada e da febre vespertina típicas da forma pulmonar até quadros tão diversos quanto a linfadenopatia cervical, a dor lombar progressiva ou a uveíte insidiosa, reforça a necessidade de que a tuberculose seja sistematicamente considerada no diagnóstico diferencial de quadros febris arrastados, perda de peso inexplicada e sintomas localizados em praticamente qualquer sistema orgânico (Brasil, 2019; Gopalaswamy *et al.*, 2021). O reconhecimento dessas particularidades clínicas permanece elemento central para a redução do atraso diagnóstico e, consequentemente, para o controle da tuberculose como problema de saúde pública (Loddenkemper *et al.*, 2016; Jain *et al.*, 2024).

EPIDEMIOLOGIA

Segundo o relatório global de tuberculose da OMS, a doença permanece um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sendo a principal causa de morte por um único agente infeccioso. Em 2024, estima-se que 10,7 milhões de pessoas tenham adoecido por tuberculose globalmente, com uma taxa de incidência de 131 casos novos por 100 mil habitantes/ano, e 1,23 milhões de óbitos foram atribuídos à doença, correspondendo a uma taxa de letalidade de 11,5% (OMS, 2025). A distribuição da carga global é marcadamente desigual: 30 países de alta incidência concentraram 87% dos casos em 2024, com Índia,

Indonésia, Filipinas, China, Paquistão, Nigéria, República Democrática do Congo e Bangladesh respondendo, juntos, por 67% do total mundial (OMS, 2025).

Essa heterogeneidade se reflete também nos padrões de transmissão e resistência observados entre regiões e grupos populacionais. Nos Estados Unidos, por exemplo, a epidemiologia da doença é marcada por uma incidência relativamente baixa, mas persistente, concentrada principalmente em populações nascidas no exterior e em grupos socialmente vulneráveis, refletindo o caráter cada vez mais globalizado da transmissão da tuberculose mesmo em países de baixa carga (Langer *et al.*, 2019). Já na África, a epidemiologia molecular da tuberculose resistente a medicamentos revela um cenário mais crítico: uma revisão sistemática sobre a dinâmica de transmissão de cepas multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR) no continente demonstrou que a disseminação dessas linhagens está fortemente associada à coinfeção pelo HIV e a surtos nosocomiais, exigindo ferramentas de genotipagem cada vez mais sofisticadas para o monitoramento da transmissão (Chisompola *et al.*, 2020).

O avanço das tecnologias de sequenciamento genômico tem transformado a compreensão da epidemiologia da tuberculose em nível global, permitindo identificar com maior precisão cadeias de transmissão, surtos e a evolução da resistência bacteriana. Entretanto, uma revisão sistemática sobre as práticas de relato em estudos de epidemiologia genômica da tuberculose, utilizando as diretrizes STROME-ID como referência, revelou que a qualidade metodológica desses estudos permanece heterogênea (Cheng *et al.*, 2021). Lacunas frequentes na descrição de parâmetros bioinformáticos essenciais comprometem a reprodutibilidade científica desses estudos, limitando a comparabilidade entre achados de diferentes grupos de pesquisa.

Essa limitação metodológica não impede, contudo, que estudos populacionais sigam produzindo achados relevantes: uma análise genômica da tuberculose extensivamente resistente em Xangai, na China, identificou padrões de transmissão sustentada ao longo de mais de uma década, sugerindo que a disseminação dessas cepas altamente resistentes ocorre predominantemente por transmissão direta, e não apenas pela aquisição individual de resistência durante o tratamento (Lu *et al.*, 2025). Paralelamente, a distribuição da tuberculose extrapulmonar também compõe um capítulo importante da epidemiologia global da doença: um estudo com quase vinte mil pacientes hospitalizados na China identificou que praticamente um terço dos casos internados correspondia a formas extrapulmonares, com maior frequência entre mulheres jovens de áreas rurais, o que evidencia como fatores demográficos moldam a apresentação clínica da doença em diferentes populações (Pang *et al.*, 2019).

Além dos determinantes ambientais e sociais, a epidemiologia genética da suscetibilidade humana à infecção tuberculosa tem se consolidado como campo de

investigação crescente. Uma revisão sobre o fenótipo de resistência à infecção por *M. tuberculosis*, descrito na literatura como “RSTR”, destacou os desafios metodológicos na caracterização epidemiológica desse fenótipo, incluindo estudos de herdabilidade, associação genômica ampla e caracterização transcriptômica, que juntos apontam para uma base genética real, ainda que complexa, da resistência natural à infecção (Stein, 2023). Esses achados reforçam que a epidemiologia da tuberculose não pode ser compreendida apenas por meio de indicadores de incidência e mortalidade, mas exige a integração de fatores genéticos do hospedeiro, características moleculares do patógeno e determinantes sociais da transmissão (Chisompola *et al.*, 2020; Cheng *et al.*, 2021; Stein, 2023).

Na Região das Américas, o relatório de 2024 da OMS revelou uma tendência dissociada da observada globalmente: entre 2022 e 2023, o número de óbitos por tuberculose na região caiu 5,4%, impulsionado pelo aumento da cobertura diagnóstica e terapêutica (de 76% para 78% no período), ao mesmo tempo em que o número de pessoas diagnosticadas cresceu 6,6%, totalizando aproximadamente 342 mil casos notificados em 2023 (OPAS, 2024). A região apresenta acentuada heterogeneidade interna: oito países concentram 80% dos casos nas Américas, enquanto outros, sobretudo no Caribe, já se aproximam do limiar de eliminação da doença (OPAS, 2024).

No Brasil, estudos de epidemiologia molecular têm contribuído para reconstruir o histórico da circulação de cepas de *M. tuberculosis* no país antes da era do sequenciamento completo do genoma, revelando uma diversidade genética considerável entre as regiões brasileiras e destacando a persistência de determinadas famílias genotípicas associadas a padrões específicos de transmissão (Conceição *et al.*, 2021). Em Santa Catarina, no sul do país, uma análise de epidemiologia genômica identificou uma taxa expressiva de coinfeção entre tuberculose e HIV, acima da média nacional, reforçando a importância de estudos regionais para captar variações que os indicadores nacionais agregados tendem a mascarar (Verza *et al.*, 2020). Já em Roraima, estado localizado na fronteira com Venezuela e Guiana, a caracterização molecular de isolados de *M. tuberculosis* evidenciou como regiões de fronteira concentram populações vulneráveis e fluxos migratórios constantes, fatores que favorecem a introdução e a disseminação de cepas específicas, exigindo estratégias de controle adaptadas a esse contexto geográfico particular (Tatara *et al.*, 2019).

Do ponto de vista da epidemiologia clínica e social, revisões brasileiras confirmam que a tuberculose segue sendo um problema de saúde pública “renovado” no país: mesmo diante dos avanços diagnósticos e terapêuticos das últimas décadas, a magnitude da doença permanece elevada, exigindo que o tema seja retomado com a mesma urgência de décadas anteriores (Kritski *et al.*, 2018). Essa persistência não se distribui de forma homogênea: análises descrevem o Brasil como um país, múltiplas realidades, expressão que traduz a coexistência

de padrões regionais de incidência e mortalidade marcadamente distintos entre estados e municípios, incompatíveis com uma leitura única e nacional da epidemia (Cortez *et al.*, 2021).

Um estudo de tendência temporal nacional, cobrindo o período de 2001 a 2017, identificou trajetória predominante de queda na incidência da doença, ainda que com variações regionais significativas ao longo do tempo (Melo; Barros; Donalisio, 2020). Essa heterogeneidade regional é coerente com os principais determinantes da incidência de tuberculose em nível nacional identificados pela OMS, entre os quais renda per capita, prevalência de desnutrição, infecção por HIV, diabetes, tabagismo e consumo de álcool (OMS, 2025), fatores cuja distribuição desigual entre os estados brasileiros ajuda a explicar as disparidades regionais observadas. Complementarmente, análises sobre populações vulneráveis demonstraram que pessoas privadas de liberdade e em situação de rua apresentam risco substancialmente maior de desfecho desfavorável do tratamento no país, evidenciando o caráter socialmente determinado da epidemiologia da tuberculose brasileira (Macedo; Maciel; Struchiner, 2021).

Em conjunto, os dados epidemiológicos convergem para um entendimento multifatorial da tuberculose, no qual a distribuição da doença resulta da interação entre determinantes biológicos, sociais e geográficos: da suscetibilidade genética do hospedeiro e das características moleculares das cepas circulantes, passando pela concentração da doença em populações vulneráveis, até as disparidades regionais que indicadores agregados tendem a mascarar. Compreender essa epidemiologia exige, portanto, abordagens de vigilância sensíveis às particularidades locais, capazes de articular vigilância genômica, determinantes sociais e políticas públicas direcionadas. É nesse contexto multifatorial que se insere a caracterização biológica do agente etiológico, tratada a seguir.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da tuberculose envolve um conjunto de etapas clínicas e laboratoriais que buscam confirmar a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e avaliar a extensão da doença. Diante da suspeita clínica, a confirmação depende de métodos microbiológicos (baciloscopia e cultura de escarro) e, mais recentemente, de testes moleculares rápidos recomendados pela OMS, como o Xpert MTB/RIF (OMS, 2025). O processo geralmente se inicia pela avaliação clínica dos sintomas: tosse persistente por mais de duas a três semanas, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, mas essas manifestações frequentemente se sobrepõem às de outras doenças respiratórias, o que retarda a suspeita diagnóstica.

Estudos internacionais mostram que barreiras de acesso, baixo conhecimento sobre a doença e custos de deslocamento até os serviços de saúde figuram entre os principais obstáculos ao diagnóstico precoce em diferentes países (Teibo *et al.*, 2024). Essa dificuldade se reflete até mesmo em sistemas de saúde de alta renda: uma análise de hospitalizações e

atendimentos de emergência na Califórnia identificou um número expressivo de oportunidades perdidas de diagnóstico, com pacientes apresentando sintomas respiratórios em visitas anteriores sem que a tuberculose fosse investigada (Miller *et al.*, 2015). Estratégias de busca ativa de casos, como algoritmos de rastreamento aplicados em regiões de alta prevalência no Camboja, identificam formas da doença com menor carga bacilar que passariam despercebidas pela detecção passiva convencional (Choun *et al.*, 2019).

A avaliação clínica é complementada pelo exame físico e, quando necessário, por métodos invasivos de amostragem, especialmente nos casos com baciloscopia de escarro negativa. O uso do broncoscópio fibrótico flexível, por exemplo, permite obter material diretamente das vias aéreas em pacientes com radiografia sugestiva de tuberculose, mas sem confirmação pelo exame direto do escarro, elevando significativamente a taxa de diagnóstico nesses casos (Willcox; Benatar; Potgieter, 1982). A dificuldade diagnóstica se acentua nas formas extrapulmonares da doença, que não podem ser investigadas por métodos baseados exclusivamente em escarro; nesse contexto, o sequenciamento por nanoporos de terceira geração aplicado a amostras coletadas diretamente das lesões tem apresentado boa acurácia na detecção de tuberculose extrapulmonar, ampliando as possibilidades diagnósticas para sítios de difícil acesso (Song *et al.*, 2025). Testes imunológicos direcionados também auxiliam nesse cenário: uma revisão sistemática sobre o uso dos ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA) na tuberculose osteoarticular mostrou que, embora originalmente validados para o diagnóstico da infecção latente, esses testes desempenham papel relevante na investigação de formas ativas extrapulmonares (Ren; Tang; Xia, 2022). O diagnóstico microbiológico e molecular permanece central tanto na confirmação etiológica quanto no direcionamento terapêutico, sendo sua escolha diretamente dependente da fase da infecção e do sítio acometido.

Métodos moleculares de nova geração têm ampliado a capacidade de detecção do bacilo mesmo em amostras com baixa carga bacteriana. Na mesma linha do sequenciamento por nanoporos já empregado em sítios extrapulmonares, sua aplicação ao diagnóstico da tuberculose pulmonar ainda está em fase de validação sistemática, mas já demonstra potencial para superar as limitações de sensibilidade dos testes moleculares tradicionais (Yu *et al.*, 2024). Nessa mesma direção, a detecção do DNA livre de células (cfDNA) do *M. tuberculosis* no sangue configura-se como alternativa promissora, sobretudo em pacientes com dificuldade de produzir escarro adequado para exame (Yu *et al.*, 2021), enquanto o teste T-SPOT.TB, originalmente desenvolvido para detecção de infecção latente, também tem sido investigado quanto à sua eficácia diagnóstica na tuberculose ativa em adultos, exigindo, porém, a definição de limiares diagnósticos específicos para essa finalidade (Sun *et al.*, 2022).

Os testes imunológicos clássicos, como a prova tuberculínica (PT) e o IGRA, continuam desempenhando papel central na triagem da infecção, embora com limitações importantes na

diferenciação entre infecção latente e doença ativa. Uma metanálise recente comparando diretamente IGRA e PT para o diagnóstico da tuberculose ativa concluiu que, apesar de úteis, nenhum dos dois testes isoladamente apresenta acurácia suficiente para confirmar ou excluir a doença ativa, devendo ser interpretados em conjunto com achados clínicos e radiológicos (Tobaiqi *et al.*, 2025). Mais recentemente, ferramentas de inteligência artificial e aprendizado de máquina vêm sendo incorporadas à interpretação desses testes imunológicos, com o objetivo de aumentar a acurácia na distinção entre infecção latente e tuberculose ativa a partir de padrões de resposta imune (Li *et al.*, 2023).

O diagnóstico pediátrico da tuberculose apresenta desafios particulares, uma vez que a maioria das crianças com a doença não consegue produzir escarro de qualidade adequada para exame bacteriológico, obrigando o uso de critérios clínicos, radiológicos e epidemiológicos combinados. Nesse contexto, a prova tuberculínica permanece relevante em cenários de alta carga da doença, como demonstrado em estudo realizado em Bangladesh, no qual o teste auxiliou a complementar a avaliação clínica e radiológica em crianças sem confirmação microbiológica (Sosa Soto *et al.*, 2025). Estudo qualitativo conduzido no mesmo país identificou que o baixo conhecimento dos cuidadores sobre os sinais da tuberculose infantil e o medo do estigma social retardam significativamente a busca por diagnóstico (Shitol *et al.*, 2023), enquanto modelagens epidemiológicas apontam que estratégias diagnósticas específicas para tuberculose extrapulmonar e pediátrica têm impacto direto na redução da transmissão em nível populacional (Denkinger *et al.*, 2014). Mesmo diante de um alto grau de suspeição clínica, o acompanhamento longitudinal de crianças com definição de caso não confirmada mostra que a maioria não desenvolve tuberculose confirmada após investigação completa, reforçando a necessidade de critérios diagnósticos mais específicos nessa faixa etária (Wong *et al.*, 2021).

No campo dos biomarcadores, a pesquisa tem avançado na identificação de assinaturas moleculares capazes de complementar os métodos diagnósticos tradicionais. Uma revisão abrangente sobre biomarcadores utilizados no diagnóstico e no monitoramento terapêutico da tuberculose destaca o crescente uso de marcadores moleculares, imunológicos e metabólicos como ferramentas complementares à baciloscopia e à cultura (Leo *et al.*, 2024). Nessa mesma linha, a metilação do promotor do gene TSPAN4 tem sido investigada como biomarcador epigenético candidato para o diagnóstico da tuberculose, com resultados preliminares indicando boa sensibilidade em conjuntos de validação externa (Zhang *et al.*, 2024).

Dessa forma, o diagnóstico da tuberculose deve ser interpretado de maneira integrada, combinando avaliação clínica, testes microbiológicos, moleculares, imunológicos e, cada vez mais, ferramentas baseadas em inteligência artificial, de modo a reduzir os atrasos diagnósticos que comprometem tanto o prognóstico individual quanto o controle da transmissão em nível coletivo (Li *et al.*, 2023; Leo *et al.*, 2024; Teibo *et al.*, 2024).

TRATAMENTO

O tratamento da tuberculose tem como objetivos eliminar o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), alcançar a cura, prevenir recaídas, interromper a cadeia de transmissão e evitar o desenvolvimento de resistência aos medicamentos. Na tuberculose sensível aos fármacos, recomenda-se a utilização combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. A associação desses medicamentos aumenta a atividade bactericida e esterilizante do esquema terapêutico, reduzindo a probabilidade de seleção de cepas resistentes. Paralelamente, estudos recentes têm buscado desenvolver regimes terapêuticos mais curtos, seguros e eficazes (Dartois; Dick, 2024; Dheda *et al.*, 2024; Farhat *et al.*, 2024).

Um dos principais avanços no tratamento da tuberculose sensível foi a demonstração de que determinados pacientes podem ser tratados com esquemas de menor duração. O estudo conduzido por Dorman *et al.* (2021) demonstrou que um regime de quatro meses composto por rifapentina, isoniazida, pirazinamida e moxifloxacina apresentou eficácia não inferior ao tratamento convencional de seis meses. A redução da duração do tratamento pode favorecer a adesão terapêutica, diminuir a exposição prolongada aos medicamentos e reduzir os custos para pacientes e sistemas de saúde, sem comprometer os desfechos clínicos (Dartois; Dick, 2024; Ryckman *et al.*, 2024).

A tuberculose resistente aos medicamentos permanece como um dos maiores desafios para o controle da doença, especialmente nos casos de resistência à rifampicina e de tuberculose multirresistente. Esse fenômeno resulta principalmente de mutações genéticas que conferem resistência aos fármacos e podem surgir durante tratamentos inadequados ou ser transmitido diretamente entre indivíduos. Nesse contexto, a identificação precoce do perfil de resistência é essencial para a escolha do esquema terapêutico mais apropriado. O emprego de testes moleculares rápidos e de ferramentas baseadas em sequenciamento genômico tem ampliado a capacidade de detectar precocemente mutações associadas à resistência, permitindo intervenções mais precisas (Dheda *et al.*, 2024; Farhat *et al.*, 2024; Nimmo *et al.*, 2024).

Nos casos de tuberculose resistente, avanços recentes permitiram a adoção de esquemas totalmente orais, mais curtos e mais eficazes, incorporando medicamentos como bedaquilina, pretomanida e linezolida, esquema conhecido como BPaL (ou BPaLM, quando associado à moxifloxacina). Essas estratégias reduziram a necessidade do uso de fármacos injetáveis, diminuíram o tempo de tratamento em diferentes situações clínicas e ampliaram as possibilidades terapêuticas para pacientes com tuberculose multirresistente. Entretanto, o acompanhamento clínico permanece indispensável para monitorar a resposta ao tratamento, identificar precocemente efeitos adversos e detectar o eventual surgimento de novas resistências (Dartois; Dick, 2024; Dheda *et al.*, 2024; Farhat *et al.*, 2024).

Além da escolha adequada do esquema terapêutico, o sucesso do tratamento depende da adesão do paciente e do acompanhamento contínuo pela equipe de saúde. O monitoramento clínico e microbiológico, o tratamento diretamente observado (TDO), a identificação precoce de eventos adversos e o suporte diante de barreiras sociais e econômicas contribuem para aumentar as taxas de cura e reduzir o abandono terapêutico. Paralelamente, pesquisas continuam buscando novos medicamentos e combinações terapêuticas capazes de encurtar ainda mais a duração do tratamento, aumentar sua eficácia e melhorar os resultados obtidos, especialmente nos casos de tuberculose resistente (Dheda *et al.*, 2024; Nimmo *et al.*, 2024; Russell *et al.*, 2025).

PREVENÇÃO E CONTROLE

A prevenção e o controle da tuberculose baseiam-se em estratégias destinadas a reduzir a transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), prevenir a progressão da infecção para a doença ativa e diminuir a incidência da enfermidade na população. Entre as principais medidas estão a vacinação com BCG, o tratamento preventivo da tuberculose (TPT), a investigação de contatos e o diagnóstico precoce, seguido do tratamento oportuno dos casos ativos. A integração dessas estratégias é fundamental para reduzir a carga da doença e interromper sua transmissão (Coussens *et al.*, 2024; Martinez *et al.*, 2024; World Health Organization, 2024).

A vacina BCG permanece como a principal estratégia de imunização contra a tuberculose e exerce papel fundamental na proteção de crianças contra formas graves da doença, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar. Entretanto, sua eficácia na prevenção da tuberculose pulmonar em adolescentes e adultos apresenta ampla variabilidade, razão pela qual a vacinação isoladamente não é suficiente para interromper a transmissão da doença. Dessa forma, seu impacto é potencializado quando associado a outras medidas de prevenção e controle (Poolman, 2026; Schmidt *et al.*, 2025; Shaji *et al.*, 2025).

O tratamento preventivo da tuberculose constitui uma das intervenções mais eficazes para reduzir o risco de progressão da infecção para a doença ativa, sendo especialmente indicado para indivíduos com maior risco de adoecimento, como contatos de casos de tuberculose e outras populações definidas pelas diretrizes internacionais. Antes de sua instituição, é indispensável excluir a presença de doença ativa por meio da avaliação clínica e dos exames complementares indicados. Evidências recentes demonstram que essa estratégia reduz significativamente a ocorrência de tuberculose entre indivíduos infectados pelo Mtb (Coussens *et al.*, 2024; Martinez *et al.*, 2024; World Health Organization, 2024).

A investigação de contatos representa uma estratégia essencial para identificar precocemente indivíduos expostos ao Mtb, permitindo a detecção de casos ativos, a identificação de pessoas elegíveis ao tratamento preventivo e o acompanhamento daqueles

com maior risco de adoecimento. Além de beneficiar os contatos diretamente expostos, essa medida contribui para interromper a cadeia de transmissão e fortalecer as ações de vigilância epidemiológica (Coussens *et al.*, 2024; Martinez *et al.*, 2024; World Health Organization, 2024).

O diagnóstico precoce, associado ao início oportuno do tratamento adequado, constitui um dos pilares do controle da tuberculose. A identificação rápida dos casos reduz o período de transmissibilidade, diminui o número de novos casos e melhora os desfechos clínicos dos pacientes. Além disso, a adesão ao tratamento e o acompanhamento contínuo pela equipe de saúde são fundamentais para alcançar a cura, prevenir recaídas e reduzir o desenvolvimento de resistência aos medicamentos (Dheda *et al.*, 2024; Farhat *et al.*, 2024; World Health Organization, 2024).

Apesar dos avanços alcançados nas últimas décadas, persistem limitações relacionadas à eficácia variável da BCG, às dificuldades na identificação precoce dos casos e aos desafios para ampliar o acesso às medidas preventivas em diferentes contextos epidemiológicos. Nesse cenário, pesquisas recentes têm se concentrado no desenvolvimento de vacinas mais eficazes, capazes de prevenir tanto a infecção quanto a tuberculose pulmonar em adolescentes e adultos. A perspectiva atual é que a combinação de novas vacinas com o tratamento preventivo, a investigação de contatos, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado amplie significativamente o impacto das estratégias globais de controle da tuberculose (Lefrançais *et al.*, 2025; Shaji *et al.*, 2025; Poolman, 2026).

SITUAÇÃO NO BRASIL

A tuberculose permanece como um dos mais relevantes problemas de saúde pública no Brasil, mesmo passadas mais de três décadas desde a declaração de emergência global pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A doença pode ser descrita como um desafio renovado no país, cuja magnitude se mantém elevada apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos das últimas décadas (Kritski *et al.*, 2018). Essa persistência não se distribui de forma homogênea, pois o Brasil apresenta múltiplas realidades socioepidemiológicas. Houve, por exemplo, reduções discretas de incidência e mortalidade entre 2006 e 2015, as quais não foram suficientes para que o país atingisse a meta de mortalidade estabelecida pelos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (Cortez *et al.*, 2021). Observam-se, assim, padrões regionais marcadamente distintos: enquanto alguns estados evidenciam quedas consistentes, outros mantêm-se estagnados ou em elevação, cenário comprovado por análises de séries temporais entre 2001 e 2017 (Melo; Barros; Donalisio, 2020).

No âmbito institucional, o enfrentamento da tuberculose é coordenado pelo Ministério da Saúde, que, em 2023, avançou de forma inédita ao instituir, em parceria com outros ministérios, o Comitê Interministerial para a Eliminação da Tuberculose e de Outras Doenças

Determinadas Socialmente (CIEDDS). Essa iniciativa reconheceu formalmente a tuberculose como uma doença de determinação social, e não apenas biomédica (Maciel *et al.*, 2024). Esse movimento soma-se aos esforços da Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose (REDE-TB), apontada como peça central na produção nacional de insumos estratégicos, testes diagnósticos, medicamentos e vacinas, o que reduz a dependência de importações e consolida a autonomia sanitária do país (Arcêncio *et al.*, 2023). Nesse sentido, Kritski *et al.* (2018) já alertavam que a sustentabilidade dessas políticas dependeria da articulação entre pesquisa, vigilância e assistência, reforçando a importância de uma atuação integrada para o fortalecimento das estratégias de enfrentamento no país.

Do ponto de vista epidemiológico, a trajetória da tuberculose no Brasil não tem sido linear. Embora tenha ocorrido uma tendência predominante de queda na incidência entre 2001 e 2017, análises de pontos de inflexão identificaram uma reversão a partir de 2015, com um aumento médio anual de 2,4% até 2019. Esse fenômeno pode estar relacionado, em parte, às políticas de austeridade fiscal e à redução de investimentos em saúde no período (Melo; Barros; Donalizio, 2020; Silva Júnior *et al.*, 2023). Essa reversão foi confirmada em projeções baseadas na série histórica até 2022, estimando-se que, caso a tendência recente se mantenha, o Brasil dificilmente cumprirá a meta de redução de 90% na incidência até 2030, estabelecida pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (Silva; Galvão, 2024).

A pandemia de Covid-19 agravou esse cenário de maneira severa, evidenciando uma queda de até 93% nas notificações de tratamento preventivo da infecção latente em grandes cidades brasileiras durante o seu pico, com recuperação apenas parcial nos anos seguintes (Coutinho *et al.*, 2024). Paralelamente, dados nacionais de 2001 a 2022 revelam uma tendência de queda persistente nos indicadores de cura da tuberculose, de 76,5% em 2013 para apenas 62% em 2022, acompanhada de um aumento expressivo nos desfechos ignorados ou por perda de seguimento (Rabahi; Conte, 2024). Reforçando esse diagnóstico, Emani *et al.* (2024), por meio de modelagem matemática aplicada aos dados do programa nacional, identificaram lacunas relevantes na “cascata de cuidado” da doença, com perdas em praticamente todas as etapas, do diagnóstico ao tratamento e à cura.

Essas fragilidades operacionais atingem de forma desproporcional determinados grupos populacionais. Estudos evidenciam que pessoas privadas de liberdade e pessoas em situação de rua apresentam um risco significativamente maior de desfecho desfavorável no tratamento, o que reflete tanto a vulnerabilidade social quanto às limitações de acesso contínuo aos serviços de saúde (Macedo; Maciel; Struchiner, 2021). Em consonância, Zille *et al.* (2019) demonstram, mediante um estudo ecológico nacional, a associação direta entre indicadores de desigualdade de renda e a incidência de tuberculose pulmonar, confirmando o caráter profundamente social da doença. Diante disso, aponta-se que as desigualdades regionais

explicam, em grande medida, o porquê de os indicadores nacionais agregados esconderem realidades epidemiológicas tão discrepantes entre estados e municípios (Cortez *et al.*, 2021).

A atenção à população pediátrica também escancara fragilidades específicas do sistema de vigilância brasileiro. A avaliação de casos de tuberculose pleural em crianças e adolescentes atendidos em centros do Sul do país destaca a dificuldade diagnóstica nessa faixa etária, frequentemente associada a atrasos no reconhecimento clínico (Lunelli *et al.*, 2022). Esse achado dialoga com a constatação de que o fortalecimento da Atenção Primária e da busca ativa de sintomáticos respiratórios seguem sendo prioridades não plenamente alcançadas, bem como com dados que identificaram poucas melhorias nos indicadores de detecção precoce ao longo da última década (Kritski *et al.*, 2018; Cortez *et al.*, 2021).

Dessa forma, a situação da tuberculose no Brasil revela um quadro paradoxal: há avanços institucionais relevantes como a criação do CIEDDS e o fortalecimento da produção nacional de insumos pela REDE-TB, mas que concorrem com uma reversão preocupante das tendências epidemiológicas recentes e persistentes lacunas na cascata de cuidado. O enfrentamento efetivo da doença permanece, portanto, condicionado à superação das desigualdades sociais estruturais, ao fortalecimento da vigilância em populações vulneráveis e à recuperação plena das capacidades assistenciais fortemente impactadas pela pandemia de Covid-19 (Arcêncio *et al.*, 2023; Silva Júnior *et al.*, 2023; Emani *et al.*, 2024; Maciel *et al.*, 2024).

PESQUISAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Diferentemente de doenças virais como a dengue, a tuberculose já dispõe de esquemas terapêuticos eficazes; ainda assim, a busca por novos alvos moleculares no *Mycobacterium tuberculosis* permanece central diante do avanço da resistência bacteriana. Entre os alvos mais promissores estão enzimas essenciais ao metabolismo do bacilo, como a aldolase de classe IIa da via glicolítica, para a qual já foram identificados inibidores não competitivos capazes de comprometer a viabilidade bacteriana (Capodagli *et al.*, 2014). Outra linha de pesquisa relevante envolve a via biossintética de lipídios exclusivos do *M. tuberculosis*, cuja elucidação recente expandiu o entendimento sobre a superfamília das nitrorredutases e abriu caminho para o desenho racional de novos fármacos (Grigg *et al.*, 2023). Complementarmente, a caracterização de sistemas toxina-antitoxina, como o par TacT/Pth, responsável por acetilar tRNAs e bloquear a síntese proteica bacteriana, tem sido explorada como alvo terapêutico inédito, já que esses sistemas estão superrepresentados no genoma micobacteriano (Tomasi *et al.*, 2022).

Um dos maiores desafios terapêuticos da tuberculose é a persistência bacteriana, fenômeno responsável pela necessidade de tratamentos prolongados e pela seleção de cepas resistentes. Pesquisas recentes têm revelado que o *M. tuberculosis* emprega estratégias de

tolerância transitória a antibióticos, como o espessamento da parede celular, a ativação de bombas de efluxo e a reprogramação metabólica, que não configuram resistência genética clássica, mas comprometem igualmente a eficácia terapêutica (Goossens; Sampson; Van Rie, 2021). Esse comportamento está intimamente ligado à capacidade do bacilo de se adaptar à limitação nutricional imposta pelo hospedeiro, um mecanismo de defesa denominado imunidade nutricional, cuja compreensão vem sendo aprofundada como possível alvo de novas terapias antimicrobianas (Berney; Berney-Meyer, 2017). Paralelamente, estudos sobre as vias metabólicas envolvidas na persistência bacilar apontam para a possibilidade de se desenvolver fármacos capazes de atingir especificamente populações de bacilos em estado de dormência, historicamente resistentes aos antibióticos convencionais (Hartman *et al.*, 2017).

No campo da entrega de fármacos, a nanotecnologia desponta como estratégia promissora para superar as limitações dos tratamentos atuais, como a baixa biodisponibilidade oral, a toxicidade hepática e a baixa adesão terapêutica decorrente de esquemas prolongados. Nanocarreadores como lipossomas, nanopartículas poliméricas e nanoemulsões vêm sendo estudados como veículos capazes de direcionar antimicrobianos diretamente aos macrófagos infectados, potencialmente reduzindo a dose necessária e os efeitos adversos sistêmicos (Rajput; Mandlik; Pokharkar, 2021). Essas mesmas plataformas também têm sido investigadas como sistemas de entrega para candidatos vacinais, unindo em uma só tecnologia os desafios do tratamento e da prevenção da doença.

O desenvolvimento de vacinas mais eficazes que a centenária BCG segue como uma das prioridades da pesquisa em tuberculose, sobretudo diante da necessidade de induzir proteção duradoura contra a forma pulmonar do adulto. Estudos em modelos não humanos primatas, utilizando exposição a aerossóis de *M. tuberculosis* em baixíssima dose, têm permitido avaliar com maior precisão o impacto de diferentes vias de vacinação, intradérmica ou inalatória, na progressão da doença pulmonar, fornecendo parâmetros mais sensíveis do que os desfechos clínicos tradicionais para comparar candidatos vacinais (Nogueira *et al.*, 2023). Paralelamente, abordagens imunomoduladoras vêm sendo investigadas como terapias adjuvantes: compostos como o beta-glucano, um indutor de imunidade treinada, têm demonstrado capacidade de reprogramar macrófagos e monócitos para uma resposta antimicrobiana mais eficiente, sugerindo um papel potencial como complemento tanto de vacinas quanto de esquemas terapêuticos convencionais (Chakraborty; Devi Rajeswari, 2026). Essas frentes se somam aos esforços mais amplos de otimização diagnóstica e terapêutica já documentados na literatura desde a última década (Schito *et al.*, 2015).

O diagnóstico da tuberculose também tem sido revolucionado por ferramentas digitais e genômicas. Algoritmos de inteligência artificial aplicados a dados clínicos, radiológicos e moleculares vêm sendo desenvolvidos para acelerar a triagem de pacientes e diferenciar infecção latente de doença ativa, especialmente em regiões com infraestrutura laboratorial

limitada (Mbulayi *et al.*, 2026). Nessa mesma direção, técnicas de aprendizado de máquina aplicadas a grandes bancos de dados de sequenciamento de RNA do *M. tuberculosis* têm revelado padrões de expressão gênica anteriormente não caracterizados, contribuindo para o entendimento da rede regulatória transcricional do bacilo e para a identificação de novos biomarcadores (Yoo *et al.*, 2022). A vigilância genômica também avança: levantamentos nacionais integrados de sequenciamento do genoma completo têm permitido identificar clusters de transmissão e padrões de resistência a múltiplas jurisdições, uma abordagem que tende a se tornar padrão-ouro na vigilância epidemiológica da doença (Webb *et al.*, 2026). Some-se a isso o crescente interesse pelo microbioma pulmonar e intestinal como fator modulador da suscetibilidade e da resposta imune à tuberculose, um campo emergente com potencial diagnóstico e terapêutico ainda pouco explorado (Barbosa-Amezcuca *et al.*, 2022).

No âmbito da modelagem epidemiológica, projeções baseadas no Global Burden of Disease estimam a carga da tuberculose entre 1990 e 2050, evidenciando que, apesar da tendência geral de queda, a doença multirresistente e as formas extrapulmonares que demandam intervenção cirúrgica permanecem insuficientemente quantificadas nos sistemas de vigilância atuais (Jiang *et al.*, 2025). Estudos de modelagem bayesiana aplicados ao Brasil projetam a incidência da tuberculose pulmonar até 2035, decompondo os efeitos de idade, período e coorte de nascimento para antecipar cenários em áreas metropolitanas e não metropolitanas (da Silva *et al.*, 2025), enquanto outras análises de série temporal nacional projetam tendências de incidência e mortalidade até 2034, com resultados que reforçam a persistência de desigualdades regionais (Batista *et al.*, 2025). Em contextos internacionais, modelos de mudança de ponto (change-point) aplicados a décadas de dados de programas nacionais de controle têm demonstrado como intervenções específicas, como a implementação de redes laboratoriais e do tratamento diretamente observado, produzem reduções mensuráveis e projetáveis na incidência da doença (Chien *et al.*, 2025). Complementarmente, projeções sobre a evolução da epidemiologia global da tuberculose entre 2024 e 2050 sugerem que a redução da transmissão em países de alta carga deve impactar diretamente a prevalência de imunorreatividade ao *M. tuberculosis* entre migrantes que se deslocam para países de baixa incidência, com implicações diretas para políticas de rastreamento migratório (Machado *et al.*, 2026).

Em conjunto, essas linhas de pesquisa indicam que o futuro do enfrentamento da tuberculose dependerá da integração entre novos alvos moleculares, tecnologias de entrega de fármacos, imunoterapias adjuvantes, diagnósticos baseados em inteligência artificial e modelagem epidemiológica de precisão. Embora a eliminação global da doença permaneça um objetivo de longo prazo, o conjunto de evidências disponível sustenta a perspectiva de que a convergência dessas abordagens pode acelerar significativamente a redução da carga da

tuberculose nas próximas décadas, particularmente em países de alta endemicidade como o Brasil (Schito *et al.*, 2015; Jiang *et al.*, 2025; da Silva *et al.*, 2025).

REFERÊNCIAS

ABEL, L. *et al.* Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v. 369, n. 1645, art. 20130428, 2014. DOI: 10.1098/rstb.2013.0428.

AHMAD, S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2011, art. 814943, 2011. DOI: 10.1155/2011/814943.

ALSAYED, S. S. R.; GUNOSEWOYO, H. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5202, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065202.

ARCÊNCIO, R. A. *et al.* Research, innovation, and national production of strategic inputs for tuberculosis elimination in Brazil: contributions from the REDE-TB. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 56, e0518-2023, 2023. DOI: 10.1590/0037-8682-0518-2023.

BARBERIS, I. *et al.* The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 58, n. 1, p. E9-E12, 2017. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.1.728.

BARBOSA-AMEZCUA, M. *et al.* The microbiome as part of the contemporary view of tuberculosis disease. **Pathogens**, v. 11, n. 5, p. 584, 2022. DOI: 10.3390/pathogens11050584.

BATISTA, J. F. C. *et al.* Incidence and mortality by pulmonary tuberculosis in Brazil: trends and projections, 2002-2034. **IJID Regions**, v. 14, p. 100514, 2025. DOI: 10.1016/j.ijregi.2024.100514.

BE, N. A. *et al.* Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. **Current Molecular Medicine**, v. 9, n. 2, p. 94-99, 2009. DOI: 10.2174/156652409787581655.

BERNEY, M.; BERNEY-MEYER, L. Mycobacterium tuberculosis in the face of host-imposed nutrient limitation. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 3, TBTB2-0030-2016, 2017. DOI: 10.1128/9781555819569.ch33.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. 364 p.

CAPODAGLI, G. C. *et al.* A noncompetitive inhibitor for Mycobacterium tuberculosis's class IIa fructose 1,6-bisphosphate aldolase. **Biochemistry**, v. 53, n. 1, p. 202-213, 2014. DOI: 10.1021/bi401022b.

CHAKRABORTY, S.; DEVI RAJESWARI, V. Cell-mediated immune responses of beta-glucan on the pathogenesis of chronic tuberculosis infection. **Frontiers in Immunology**, v. 17, art. 1784128, 2026. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1784128.

CHENG, B. *et al.* Reporting practices for genomic epidemiology of tuberculosis: a systematic review of the literature using STROME-ID guidelines as a benchmark. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 3, p. e115-e129, 2021. DOI: 10.1016/s2666-5247(20)30201-9.

CHIEN, Y.-S. *et al.* Long-term impact of national tuberculosis program interventions on incidence and disparities by age and geography. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, p. 1087, 2025. DOI: 10.1186/s12879-025-11449-6.

CHISOMPOLA, N. K. *et al.* Molecular epidemiology of drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Africa: a systematic review. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, p. 344, 2020. DOI: 10.21203/rs.2.18478/v1.

CHOUN, K. *et al.* Performance of algorithms for tuberculosis active case finding in underserved high-prevalence settings in Cambodia: a cross-sectional study. **Global Health Action**, v. 12, n. 1, e1646024, 2019. DOI: 10.1080/16549716.2019.1646024.

CONCEIÇÃO, E. C. *et al.* Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Brazil before the whole genome sequencing era: a literature review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 116, e200517, 2021. DOI: 10.1590/0074-02760200517.

CORTEZ, A. O. *et al.* Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 2, e20200119, 2021. DOI: 10.36416/1806-3756/e20200119.

COUSSENS, A. K. *et al.* Classification of early tuberculosis states to guide research for improved care and prevention: an international Delphi consensus exercise. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 12, n. 6, p. 484-498, 2024. DOI: 10.1016/s2213-2600(24)00028-6.

COUTINHO, I. *et al.* Partial recovery of tuberculosis preventive treatment in Brazil after pandemic drawback. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 40, n. 5, e00192923, 2024. DOI: 10.1590/0102-311xen192923.

DALCOLMO, M. P. Tuberculose nos tempos atuais: de novo uma ameaça? **Anais da Academia Nacional de Medicina**, v. 190, n. 2, p. 49-57, 2019.

DANIEL, T. M. The history of tuberculosis. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 11, p. 1862-1870, 2006. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.006.

DARTOIS, V.; DICK, T. Therapeutic developments for tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 23, p. 381-403, 2024. DOI: 10.1038/s41573-024-00897-5.

DENKINGER, C. M. *et al.* Modeling the impact of novel diagnostic tests on pediatric and extrapulmonary tuberculosis. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 477, 2014. DOI: 10.1186/1471-2334-14-477.

DHEDA, K. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, art. 22, 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00504-2.

DORMAN, S. E. *et al.* Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1705-1718, 2021. DOI: 10.1056/nejmoa2033400. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2033400>. Acesso em: 1 set. 2026.

EMANI, S. et al. Quantifying gaps in the tuberculosis care cascade in Brazil: a mathematical model study using national program data. **PLOS Medicine**, v. 21, n. 3, e1004361, 2024. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004361. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004361>. Acesso em: 1 set. 2026.

ERNST, J. D.; TREVEJO-NUÑEZ, G.; BANAIEE, N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 7, p. 1738-1745, 2007. DOI: 10.1172/jci31810. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci31810>. Acesso em: 1 set. 2026.

FARHAT, M. et al. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, p. 617-635, 2024. DOI: 10.1038/s41579-024-01025-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01025-1>. Acesso em: 1 set. 2026.

GOIG, G. A. et al. Ecology, global diversity and evolutionary mechanisms in the Mycobacterium tuberculosis complex. **Nature Reviews Microbiology**, v. 23, p. 602-614, 2025. DOI: 10.1038/s41579-025-01159-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-025-01159-w>. Acesso em: 1 set. 2026.

GONÇALVES, H. A tuberculose ao longo dos tempos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 7, n. 2, p. 305-327, 2000. DOI: 10.1590/S0104-59702000000300004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702000000300004>. Acesso em: 1 set. 2026.

GOOSSENS, S. N.; SAMPSON, S. L.; VAN RIE, A. Mechanisms of drug-induced tolerance in Mycobacterium tuberculosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 1, e00141-20, 2021. DOI: 10.1128/cmr.00141-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00141-20>. Acesso em: 1 set. 2026.

GOPALASWAMY, R. et al. Extrapulmonary tuberculosis: an update on the diagnosis, treatment and drug resistance. **Journal of Respiration**, v. 1, n. 2, p. 141-164, 2021. DOI: 10.3390/jor1020015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jor1020015>. Acesso em: 1 set. 2026.

GRIGG, J. C. et al. Deciphering the biosynthesis of a novel lipid in Mycobacterium tuberculosis expands the known roles of the nitroreductase superfamily. **Journal of Biological Chemistry**, v. 299, n. 7, p. 104924, 2023. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104924. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104924>. Acesso em: 1 set. 2026.

HARTMAN, T. E. et al. Metabolic perspectives on persistence. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 1, TBTB2-0026-2016, 2017. DOI: 10.1128/9781555819569.ch31. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/9781555819569.ch31>. Acesso em: 1 set. 2026.

HIJJAR, M. A. et al. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, supl. 1, p. 50-57, 2007. DOI: 10.1590/S0034-89102007000800008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800008>. Acesso em: 1 set. 2026.

HUNTER, R. L. The pathogenesis of tuberculosis: the early infiltrate of post-primary (adult pulmonary) tuberculosis - a distinct disease entity. **Frontiers in Immunology**, v. 9, art. 2108, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02108. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02108>. Acesso em: 1 set. 2026.

JAIN, R. et al. Diagnosis of extra pulmonary tuberculosis: an update on novel diagnostic approaches. **Respiratory Medicine**, v. 225, p. 107601, 2024. DOI:

10.1016/j.rmed.2024.107601. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107601>. Acesso em: 1 set. 2026.

JIANG, F. et al. Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2050: a systematic comparative analysis based on retrospective cross-sectional of GBD 2021 and WHO surveillance systems. **International Journal of Surgery**, 2025. DOI: 10.1097/js9.0000000000003412. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000003412>. Acesso em: 1 set. 2026.

KRITSKI, A. et al. Erratum. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 1, p. 1, 2018. DOI: 10.1590/0037-8682-0054-2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0054-2018>. Acesso em: 1 set. 2026. Errata referente a KRITSKI et al. (2018).

KRITSKI, A. et al. Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 1, p. 2-6, 2018. DOI: 10.1590/0037-8682-0349-2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0349-2017>. Acesso em: 1 set. 2026.

LANGER, A. J. et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States. **Clinics in Chest Medicine**, v. 40, n. 4, p. 693-702, 2019. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.001>. Acesso em: 1 set. 2026.

LEFRANÇAIS, E. et al. Finding and filling the knowledge gaps in mechanisms of T cell-mediated TB immunity to inform vaccine design. **Nature Reviews Immunology**, v. 25, p. 798-815, 2025. DOI: 10.1038/s41577-025-01192-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01192-z>. Acesso em: 1 set. 2026.

LEO, S. et al. Biomarkers in diagnosing and therapeutic monitoring of tuberculosis: a review. **Annals of Medicine**, v. 56, n. 1, e2386030, 2024. DOI: 10.1080/07853890.2024.2386030. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2386030>. Acesso em: 1 set. 2026.

LI, L.-S. et al. From immunology to artificial intelligence: revolutionizing latent tuberculosis infection diagnosis with machine learning. **Military Medical Research**, v. 10, p. 58, 2023. DOI: 10.1186/s40779-023-00490-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00490-8>. Acesso em: 1 set. 2026.

LODDENKEMPER, R.; LIPMAN, M.; ZUMLA, A. Clinical aspects of adult tuberculosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 1, a017848, 2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a017848. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017848>. Acesso em: 1 set. 2026.

LUIES, L.; DU PREEZ, I. The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, e00036-20, 2020. DOI: 10.1128/CMR.00036-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-20>. Acesso em: 1 set. 2026.

LUNELLI, M. et al. Pleural tuberculosis: experiences from two centers in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 98, n. 6, p. 621-625, 2022. DOI: 10.1016/j.jped.2022.03.006.

LU, X. et al. Genomic epidemiology analysis of extremely drug-resistant tuberculosis in Shanghai, China. **Emerging Microbes & Infections**, v. 14, n. 1, e2521842, 2025. DOI: 10.1080/22221751.2025.2521842.

MACEDO, L. R.; MACIEL, E. L. N.; STRUCHINER, C. J. Populações vulneráveis e o desfecho dos casos de tuberculose no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 10, p. 4749-4759, 2021. DOI: 10.1590/1413-812320212610.24132020.

MACHADO, M. *et al.* Projected effects of changing global tuberculosis epidemiology on Mycobacterium tuberculosis prevalence and immunoreactivity, 2024-2050. **Emerging Infectious Diseases**, v. 32, n. 3, p. 332-340, 2026. DOI: 10.3201/eid3203.251340.

MACIEL, E. L. N. *et al.* Brazil's pivotal moment in public health: establishing the Interministerial Committee (CIEDDS) for the elimination of tuberculosis and socially determined diseases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 57, e00601-2024, 2024. DOI: 10.1590/0037-8682-0597-2023.

MACIEL, M. S. *et al.* A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 3, p. 226-230, 2012.

MARTINEZ, L. *et al.* Effectiveness of preventive treatment among different age groups and Mycobacterium tuberculosis infection status: a systematic review and individual-participant data meta-analysis of contact tracing studies. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 12, n. 8, p. 633-641, 2024. DOI: 10.1016/s2213-2600(24)00083-3.

MASSABNI, A. C.; BONINI, E. H. Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença. **Revista Brasileira Multidisciplinar - ReBraM**, v. 22, n. 2, p. 6-34, 2019. DOI: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.678.

MBULAYI, O. *et al.* Tuberculosis diagnosis using artificial intelligence: current trends and future prospects. **Frontiers in Medicine**, v. 12, art. 1569615, 2026. DOI: 10.3389/fmed.2025.1569615.

MELO, M. C.; BARROS, H.; DONALISIO, M. R. Temporal trend of tuberculosis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 6, e00081319, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00081319.

MILLER, A. C. *et al.* Missed opportunities to diagnose tuberculosis are common among hospitalized patients and patients seen in emergency departments. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 2, n. 4, ofv171, 2015. DOI: 10.1093/ofid/ofv171.

MOHAMMADNABI, N. *et al.* Mycobacterium tuberculosis: the mechanism of pathogenicity, immune responses, and diagnostic challenges. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 38, e25122, 2024. DOI: 10.1002/jcla.25122.

NIMMO, C. *et al.* Opportunities and limitations of genomics for diagnosing bedaquiline-resistant tuberculosis: a systematic review and individual isolate meta-analysis. **The Lancet Microbe**, v. 5, n. 2, p. e164-e172, 2024. DOI: 10.1016/s2666-5247(23)00317-8.

NOGUEIRA, I. *et al.* Surveillance of daughter micronodule formation is a key factor for vaccine evaluation using experimental infection models of tuberculosis in macaques. **Pathogens**, v. 12, n. 2, p. 236, 2023. DOI: 10.20944/preprints202211.0529.v1.

PANG, Y. *et al.* Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 3, p. 457-464, 2019. DOI: 10.3201/eid2503.180572.

POOLMAN, J. T. Mycobacterium tuberculosis bacteriology and immunity necessitate a multi-pronged immune strategy for vaccination. **npj Vaccines**, v. 11, art. 113, 2026. DOI: 10.1038/s41541-026-01387-y.

RABAHI, M. F.; CONTE, M. B. Decreasing trends in tuberculosis cure indicators in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 50, n. 2, e20240121, 2024. DOI: 10.36416/1806-3756/e20240121.

RAJPUT, A.; MANDLIK, S.; POKHARKAR, V. Nanocarrier-based approaches for the efficient delivery of anti-tubercular drugs and vaccines for management of tuberculosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, art. 749945, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.749945.

REN, C.; TANG, J.; XIA, L. Interferon gamma release assays for diagnosis of osteoarticular tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 17, n. 6, e0269234, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0269234.

ROSEMBERG, J. Tuberculose: aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n. 2, p. 5-29, 1999. DOI: 10.5123/s0103-460x1999000200002.

RUSSELL, D. G. Mycobacterium tuberculosis and the intimate discourse of a chronic infection. **Immunological Reviews**, v. 240, n. 1, p. 252-268, 2011. DOI: 10.1111/j.1600-065x.2010.00984.x.

RUSSELL, D. G. *et al.* How macrophage heterogeneity affects tuberculosis disease and therapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 25, p. 370-384, 2025. DOI: 10.1038/s41577-024-01124-3.

RYCKMAN, T. S. *et al.* Economic implications of novel regimens for tuberculosis treatment in three high-burden countries: a modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 12, n. 6, p. e995-e1004, 2024. DOI: 10.1016/s2214-109x(24)00088-3.

SCHITO, M. *et al.* Perspectives on advances in tuberculosis diagnostics, drugs, and vaccines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, suppl. 3, p. S102-S118, 2015. DOI: 10.1093/cid/civ609.

SCHMIDT, A. C. *et al.* BCG revaccination for the prevention of Mycobacterium tuberculosis infection. **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 18, p. 1789-1800, 2025. DOI: 10.1056/nejmoa2412381.

SHAJI, A. *et al.* BCG and beyond: unlocking new frontiers in TB vaccine development. **Frontiers in Immunology**, v. 16, art. 1608104, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1608104.

SHITOL, S. A. *et al.* A qualitative exploration of challenges in childhood TB patients identification and diagnosis in Bangladesh. **Heliyon**, v. 9, n. 10, e20569, 2023. DOI: 10.18332/popmed/165584.

SILVA, J. M. N. da *et al.* Projecting tuberculosis control progress in metropolitan and non-metropolitan areas of Brazil, 2001-2035: a Bayesian age-period-cohort analysis. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 14, n. 1, p. 125, 2025. DOI: 10.1186/s40249-025-01400-x.

SILVA JÚNIOR, J. B. *et al.* Trends in tuberculosis incidence and mortality coefficients in Brazil, 2011-2019: analysis by inflection points. **Pan American Journal of Public Health**, v. 47, e152, 2023. DOI: 10.26633/rpsp.2023.152.

SILVA, M. T.; GALVÃO, T. F. Tuberculosis incidence in Brazil: time series analysis between 2001 and 2021 and projection until 2030. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 27, e240027, 2024. DOI: 10.1590/1980-549720240027.

SONG, C. *et al.* Diagnostic value of third-generation nanopore sequencing in extrapulmonary tuberculosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, art. 1432446, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1432446.

SOSA SOTO, G. *et al.* Contribution of tuberculin skin test for diagnosing tuberculosis disease in pediatric patients in Bangladesh. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 12, suppl. 1, ofae631.983, 2025. DOI: 10.1093/ofid/ofae631.983.

STEIN, C. M. Genetic epidemiology of resistance to *M. tuberculosis* infection: importance of study design and recent findings. **Genes & Immunity**, v. 24, n. 3, p. 117-123, 2023. DOI: 10.1038/s41435-023-00204-Z.

SUN, J.; CHAMPION, P. A.; BIGI, F. Editorial: cellular and molecular mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* virulence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, art. 331, 2019. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00331.

SUN, Y. *et al.* Diagnostic efficacy of T-SPOT.TB for active tuberculosis in adult: a retrospective study. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 7077-7093, 2022. DOI: 10.2147/idr.s388568.

TATARA, M. B. *et al.* Genetic diversity and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Roraima State, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 4, p. 774-779, 2019. DOI: 10.4269/ajtmh.19-0324.

TEIBO, T. K. A. *et al.* Barriers that interfere with access to tuberculosis diagnosis and treatment across countries globally: a systematic review. **ACS Infectious Diseases**, v. 10, n. 8, p. 2600-2614, 2024. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00466.

TOBAIQI, M. A. *et al.* Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin test for active tuberculosis diagnosis: a systematic review and diagnostic meta-analysis. **Diagnostics**, v. 15, n. 18, p. 2343, 2025. DOI: 10.3390/diagnostics15182343.

TOMASI, F. G. *et al.* A tRNA-acetylating toxin and detoxifying enzyme in *Mycobacterium tuberculosis*. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 3, e00580-22, 2022. DOI: 10.1128/spectrum.00580-22.

VERGNE, I.; GILLERON, M.; NIGOU, J. Manipulation of the endocytic pathway and phagocyte functions by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 4, art. 187, 2015. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00187.

VERZA, M. *et al.* Genomic epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Santa Catarina, Southern Brazil. **Scientific Reports**, v. 10, e69755, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-69755-9.

WARNER, D. F. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* biology, pathogenicity and interaction with the host. **Nature Reviews Microbiology**, v. 23, p. 788-804, 2025. DOI: 10.1038/s41579-025-01201-x.

WEBB, J. R. *et al.* National genomic survey of drug-resistance and multi-jurisdictional clusters of *Mycobacterium tuberculosis* in Australia 2015-2023. **The Lancet Regional Health - Western Pacific**, v. 73, p. 101928, 2026. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2026.101928.

WILLCOX, P. A.; BENATAR, S. R.; POTGIETER, P. D. Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis. **Thorax**, v. 37, n. 8, p. 598-601, 1982. DOI: 10.1136/thx.37.8.598.

WONG, M. *et al.* Incident tuberculosis diagnoses in children at high risk for disease. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, ofab075, 2021. DOI: 10.1093/ofid/ofab075.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2025**. Geneva: World Health Organization, 2025.

YOO, R. *et al.* Machine learning of all *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv RNA-seq data reveals a structured interplay between metabolism, stress response, and infection. **mSphere**, v. 7, n. 2, e00033-22, 2022. DOI: 10.1128/msphere.00033-22.

YU, G. *et al.* Diagnostic accuracy of *Mycobacterium tuberculosis* cell-free DNA for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 16, n. 6, e0253658, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0253658.

YU, G. *et al.* Diagnostic accuracy of nanopore sequencing for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 19, n. 6, e0304162, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0304162.

ZHANG, J. *et al.* Exploring TSPAN4 promoter methylation as a diagnostic biomarker for tuberculosis. **Frontiers in Genetics**, v. 15, art. 1380828, 2024. DOI: 10.3389/fgene.2024.1380828.

ZILLE, A. I. *et al.* Social determinants of pulmonary tuberculosis in Brazil: an ecological study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 19, e87, 2019. DOI: 10.1186/s12890-019-0855-1.