



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

RENATA ALEXANDRIA MONTEIRO

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IFN- γ E IP-10 EM PACIENTES COM TUBERCULOSE

Recife
2025

RENATA ALEXANDRIA MONTEIRO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IFN- γ E IP-10 EM PACIENTES
COM TUBERCULOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Dra. Michelle Christiane da
Silva Rabello

Co-orientadora: Me. Márcia Cristina Fraga
Silva

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Monteiro, Renata Alexandria.

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IFN- γ E IP-10 EM PACIENTES COM
TUBERCULOSE / Renata Alexandria Monteiro. - Recife, 2025.

41 p. : il., tab.

Orientador(a): Michelle Christiane da Silva Rabello

Coorientador(a): Márcia Cristina Fraga Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. Resposta Imune. 2. Biomarcador. 3. Mycobacterium tuberculosis. 4.
Tuberculose Latente. 5. Tuberculose ativa. I. Rabello, Michelle Christiane da
Silva. (Orientação). II. Silva, Márcia Cristina Fraga . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

RENATA ALEXANDRIA MONTEIRO

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IFN- γ E IP-10 EM PACIENTES COM TUBERCULOSE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Dra. Michelle Cristiane da Silva Rabello
Fiocruz - Instituto Aggeu Magalhães/Departamento de Imunologia

Me. Bruno Almeida Silva
UFPE - Departamento de Medicina Tropical

Me. Victor Vaitkevicius Antão de Souza
Fiocruz - Instituto Aggeu Magalhães/Departamento de Imunologia

Dedico este trabalho a minha irmã, Rafaela, por ser a outra metade do meu coração. Dedico também aos meus pais, Adriana e Claudio, por serem minhas maiores inspirações de vida e segurarem firme na minha mão sempre, mesmo quando a distância entre nós passou a ser de 1.879 km.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho de conclusão de curso é a representação material de um sonho de uma jovem de 20 anos, que saiu de casa e se mudou para o outro lado do país sem saber o que lhe esperava. Como todo sonho, houveram diversas contribuições e por isso eu agradeço...

Primeiramente, ao meu pai, Claudio de Castro Monteiro, por ser a maior inspiração de profissional e ser humano que eu poderia ter. Foram seus conselhos, suas ligações diárias, seu amor e, principalmente, sua presença que permitiram que eu chegasse aqui hoje. Desde pequena sonho em ser como o senhor, pai. Acredito que estou caminhando para isso... te amo "infinito infinitesimal".

À minha mãe, Adriana Soraya Alexandria Monteiro, por todos os "cheirinhos", toda a atenção aos detalhes (principalmente aos meus olhinhos), todas as inúmeras ligações, enfim, por todo o amor. Mamãe, sei que a distância machuca diariamente. Obrigada pelo apoio e principalmente por se fazer presente. Te amo demais.

À minha irmãzinha, Rafaela Monteiro, por ser a outra metade do meu coração. Obrigada pelas ligações, pelos abraços, pelas brigas e, principalmente, por aturar meus surtos durante a escrita deste TCC. Você foi o melhor presente que eu pedi ao papai noel. Te amo além da minha compreensão, filhote.

À minha orientadora, Dra. Michelle Rabello, por acreditar em mim e no meu potencial desde o começo. Foi graças a sua paciência, carinho e dedicação para me ensinar que esse trabalho foi escrito. Não consigo expressar em palavras como sou grata à senhora. Agradeço à minha coorientadora, Márcia Cristina, por todo apoio. Agradeço também ao CNPq pela bolsa de pesquisa e demais auxílios que permitiram a concretização deste projeto.

À toda equipe do Laboratório de Imunoparasitologia (LIMP), em especial a Dra. Virgínia Lorena e o serviço de referência da doença de chagas, por todo apoio e incentivo para o meu desenvolvimento acadêmico. Agradeço principalmente à equipe de tuberculose e hanseníase, Giovanna, Santhiago, Rafaelle, Myllena, Joana e Carol, por todas as conversas, risadas, conselhos e ensinamentos compartilhados. Fazer ciência é difícil, mas fazer ciência com vocês foi incrível.

À minha família recifense, Juliana, Clara e Giovanna. Foram 4 anos de surtos, risadas e muita saudade de casa. Que sorte a minha, achar uma família em meio ao caos da cidade grande. Dividir a trajetória com vocês deixou a saudade mais

suportável e a vida mais leve. Para sempre peixonautas.

Aos meus amigos e companheiros de graduação, especialmente Nathalia Lorena, Igor Vinícius, Mariana Queires, Felipe Henrique, Karen Steffanni e Júlia Arisa. Agradeço por cada segundo compartilhado durante a nossa trajetória, por todo estudo, por todas as risadas, por todo momento de angústia. Foi um prazer dividir a caminhada com vocês. Agradeço especialmente ao meu grande amigo José Lucas, que surgiu na minha vida do nada e se tornou uma das pessoas mais importantes durante essa jornada. Obrigada por todas as conversas na hemato, todo apoio em momentos de crise, todas as risadas e por me “emprestar” sua família.

À minha namorada, Beatrice Menezes, que com seus lindos e grandes olhos verdes, me deu todo apoio e suporte durante essa reta final.

Aos amigos que fiz em Palmas, João Gabriel, Guilherme Bianchini, Milenny Ribeiro e Maria Claudia, por estarem presentes mesmo estando longe. Um agradecimento especial para Maria Eduarda, minha irmã de outra mãe. Estamos juntas desde sempre e, acredito eu, para sempre. Obrigada por todas as longas ligações em momentos de desespero, pelas palavras de conforto e pelas risadas. Te amo demais, amiga.

À todo corpo docente do curso de Biomedicina da UFPE, que com muito esforço e dedicação, passou seu conhecimento e nos ensinou a amar e respeitar a profissão que escolhemos.

Por fim, agradeço à Renata de 20 anos pela coragem de ir embora. Nada disso seria possível se ela não tivesse decidido que queria "mais" do que lhe era oferecido. Não foi fácil, mas depois de 4 anos, nós conseguimos.

“O amor é o mais poderoso de todos os totens, deixe que ele guie suas ações.” -
Irmão urso, 2003.

MONTEIRO, Renata Alexandria. **Avaliação dos níveis de IFN- γ e IP-10 em pacientes com tuberculose.** 2025. 41. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A tuberculose (TB) é a doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), sendo a maior causadora de morte por um único microrganismo do mundo. A sintomatologia inespecífica, atrelada com a dificuldade na identificação de resistência às drogas e no rastreio dos casos de infecção latente por *Mtb* (ILTB) são os principais desafios no combate da doença. Diante das dificuldades encontradas para diagnóstico e diferenciação dos casos de TB e, buscando compreender melhor a resposta imunológica durante a doença, o presente estudo avaliou o comportamento dos níveis de IFN- γ e IP-10 em amostras de sangue coletadas em tubo sem estímulo de um grupo amostral de 20 pacientes com diagnóstico confirmado para TB pulmonar, divididos em dois grupos: TB (n=10) e ILTB (n=10). Além disso, foi incluído também um grupo controle de pacientes sem TB (n=10). Os resultados mostraram que a maioria dos pacientes com TB ativa era do sexo masculino, desempregada e com baixo nível de escolaridade, o que corrobora com estudos que relacionam a doença a condições socioeconômica mais vulneráveis. Em relação aos sintomas, febre, cansaço e perda de peso foram os mais comuns nos pacientes com TB ativa. Na análise imunológica, os níveis de IFN- γ se mostraram aumentados em pacientes infectados (TB e ILTB) quando comparado aos não infectados, demonstrando um potencial para auxílio no diagnóstico. Já os níveis de IP-10 foram significativamente mais altos nos pacientes com TB ativa em comparação com ILTB, sugerindo ser um potencial biomarcador para diferenciação entre os tipos de infecção. Por fim, concluímos que a análise dos níveis dessas duas moléculas em conjunto pode ser útil para triagem dos casos de infecção pelo *Mtb*.

Palavras-chave: Resposta imune; Biomarcador; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose latente; Tuberculose ativa.

MONTEIRO, Renata Alexandria. **Evaluation of IFN- γ and IP-10 levels in tuberculosis patients.** 2025. 41. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), and it is the leading cause of death by a single microorganism worldwide. The nonspecific symptomatology, combined with the difficulty in identifying drug resistance and in screening cases of latent *Mtb* infection (LTBI), are the main challenges in combating the disease. Given the difficulties encountered in diagnosing and distinguishing TB cases, and aiming to better understand the immune response during the disease, the present study evaluated the behavior of IFN- γ and IP-10 levels in blood samples collected in unstimulated tubes from a sample group of 20 patients with confirmed diagnosis of pulmonary TB, divided into two groups: TB (n=10) and LTBI (n=10). In addition, a control group of patients without TB (n=10) was also included. The results showed that most patients with active TB were male, unemployed, and had a low level of education, which supports studies that link the disease to more vulnerable socioeconomic conditions. Regarding symptoms, fever, fatigue, and weight loss were the most common in patients with active TB. In the immunological analysis, IFN- γ levels were elevated in infected patients (TB and LTBI) compared to uninfected individuals, demonstrating potential usefulness in diagnosis. IP-10 levels, on the other hand, were significantly higher in patients with active TB compared to those with LTBI, suggesting it may be a potential biomarker for differentiating between types of infection. In conclusion, we found that the combined analysis of these two molecules may be useful for screening *Mtb* infection cases.

Key words: Immune response; Biomarker; *Mycobacterium tuberculosis*; Latent tuberculosis; Active tuberculosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BCG	Bacilo de <i>Calmette-Guérin</i>
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
EB	Esquema Básico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ILTB	Infecção Latente por Tuberculose
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleucina
IP-10	Proteína 10 induzida por IFN- γ (IP-10)
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MIT	Mitógeno
NILL	Controle Nulo
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
ON	Óxido Nítrico
ONU	Organização das Nações Unidas
PNFTB	Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose
PSR	Pessoas em Situação de Rua
PPL	Pessoas Privadas de Liberdade
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
RR	Resistência a Rifampicina
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB-DR	Tuberculose Drograrresistente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TS	Teste de Sensibilidade

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
1.1 Tuberculose: apresentação, transmissão e sintomatologia da doença	14
1.2 Infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e resposta imune do hospedeiro	14
1.3 Panorama geral da tuberculose no Brasil e no mundo	17
1.4 Diagnóstico e tratamento	22
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo Geral	25
2.2 Objetivos Específicos	25
3. METODOLOGIA	26
3.1 Desenho do estudo e amostra	26
3.2 Coleta de Dados Clínicos e Laboratoriais	26
3.3 Imunoensaio de infecção pelo <i>M. tuberculosis</i>	28
3.4 Detecção dos níveis de IFN- γ e IP-10 por citometria de fluxo (CBA)	28
3.5 Tratamento estatístico	29
3.6 Comitê/Comissão de ética	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1 Análise do perfil de IP-10 e IFN- γ nos diferentes grupos estudados	30
5. CONCLUSÃO	32
6. REFERÊNCIAS	33
ANEXO A	38

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é a doença infectocontagiosa que mais causa mortes no mundo, superando até mesmo a Síndrome Respiratória Aguda Grave provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (WHO, 2024). Em geral, está associada a países em desenvolvimento, afetando populações que vivem em condições precárias de nutrição, habitação e saneamento básico. No Brasil, mais de 80 mil pessoas são diagnosticadas com TB anualmente (Brasil, 2024a). Embora exista um esquema de tratamento mundialmente conhecido como eficaz, o controle da doença segue sendo um grande desafio, principalmente devido à persistência da pobreza global, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde, à extensa dispersão geográfica, à epidemia de HIV e ao surgimento de casos resistentes aos medicamentos (Brasil, 2024a). Além disso, 25% da população mundial está infectada com *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) de forma latente (ILTB), na qual o paciente não apresenta manifestações clínicas da infecção (Houben *et al.*, 2016). Porém, dependendo da situação imunológica do indivíduo, a doença pode vir a progredir para forma ativa da TB (WHO, 2015).

Além de questões socioeconômicas, outro grande problema que se enfrenta é o tempo de tratamento da doença. Atualmente, o tempo mínimo de tratamento da TB é de seis meses, sendo esse para casos de tuberculose sensível a drogas de primeira linha. Em casos de resistência a essas drogas (TB-DR), o tempo de tratamento pode se estender por até dois anos (Brasil, 2019). É comum a multirresistência ser notada tardiamente, após o tratamento ter sido iniciado com as drogas de primeira linha (Glaziou *et al.*, 2013), sendo fundamental que a intervenção medicamentosa seja adaptada para o paciente. Entretanto, para que haja mudança no tratamento, é necessário a realização do teste de sensibilidade às drogas, que demora no mínimo 60 dias para ter o resultado liberado (Brasil, 2019).

Observando do ponto de vista imunológico, a TB é uma doença caracterizada com perfil inflamatório, onde o doente apresenta uma resposta imune com perfil Th1. O Interferon gamma (IFN- γ) é uma citocina pró-inflamatória que atua na resposta Th1, sendo importante na resposta imune contra infecções bacterianas, inclusive pelo *Mtb* (Berns *et al.*, 2022). Com essa importância em vista, foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, em 2020, o teste *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA), que analisa os níveis de IFN- γ em amostras de cultura de

sangue estimuladas com antígenos específicos para TB (Ministério da Saúde, 2020). Essa metodologia é usada principalmente para identificação da infecção latente por *Mtb* em pacientes imunocomprometidos porém não permite a diferenciação entre casos de TB ativa e ILTB (Ministério da Saúde, 2020).

Uma outra quimiocina pró-inflamatória envolvida na ativação da resposta Th1 é a proteína 10 induzida por IFN- γ (IP-10), que é expressa por monócitos infectados, neutrófilos, linfócitos (TCD4+ e TCD8+) e queratinócitos (Tsuchida, 2019; Ruhwald *et al.*, 2007). Apesar de ter sua produção estimulada pelo aumento de IFN- γ , alguns estudos relataram que os níveis de IP-10 tem uma boa sensibilidade e especificidade para identificação da TB pulmonar (Strzelak *et al.*, 2024; Qiu *et al.*, 2019). Além disso, existem evidências que os níveis de IP-10 sofrem menos interferência pelo HIV quando comparado com os de IFN- γ (Rapulana *et al.*, 2025; Tang *et al.*, 2023), sugerindo que esta quimiocina tem potencial para ser um biomarcador para auxiliar no diagnóstico e diferenciação dos tipos de TB (Sampath *et al.*, 2023; Bhattacharyya *et al.*, 2018). No entanto, estudos com grupos bem caracterizados de TB precisam ser conduzidos em regiões endêmicas para melhor avaliar o potencial de IP-10.

Dessa forma, o presente estudo traz uma análise dos níveis de IFN- γ e IP-10 em pacientes caracterizados de acordo com o tipo de infecção (ativa e latente), a fim de contribuir com dados de regiões endêmicas frente à avaliação do biomarcador. Com isso, será possível compreender melhor a resposta imunológica em diferentes perfis de infecção, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de diagnóstico e monitoramento, especialmente em áreas de alta endemicidade.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Tuberculose: apresentação, transmissão e sintomatologia da doença

A tuberculose é uma doença inflamatória causada pelo bacilo gram positivo de crescimento lento *Mycobacterium tuberculosis*, que se manifesta majoritariamente na forma pulmonar. Além do pulmão, a TB pode acometer regiões diferentes do organismo, como pleura, linfonodos, abdômen, ossos, trato urinário, entre outros (Natarajan *et al.*, 2020).

Durante muitos anos, a forma de transmissão da TB permaneceu desconhecida. Até que em 1913, o veterinário francês Pierre Marie Chausse, usando como base outros estudos publicados sobre o assunto na época, realizou uma série de experimentos que consistiam em expor porquinhos-da-índia a pacientes infectados por TB com alta carga bacilar (Donald *et al.*, 2018). A partir disso, Pierre concluiu que havia uma conexão entre a tosse e a transmissão da doença e que esta seria maior em ambientes com pouca ventilação (Donald *et al.*, 2018).

Além disso, Chausse constatou que o estado avançado da patologia pulmonar causada por *Mtb* teria uma forte influência com a disseminação da TB, ou seja, quanto mais severo o caso, maior a transmissibilidade (Dinkele *et al.*, 2024; Luies; Du Preez, 2020). Paralelamente a tosse, a TB também costuma apresentar outros sintomas não específicos, sendo os mais comuns febre vespertina, perda de peso e sudorese noturna (Nduba *et al.*, 2024).

O estado de infecção latente pelo *Mtb* é dito quando há uma situação persistente de resposta imune a antígenos da bactéria sem sintomatologia clínica de tuberculose (Brasil, 2025a). O mais comum é que haja a progressão da infecção assintomática para doença ativa no período de até dois anos após o contato, principalmente em casos de pacientes com imunossupressão (Brasil, 2025a).

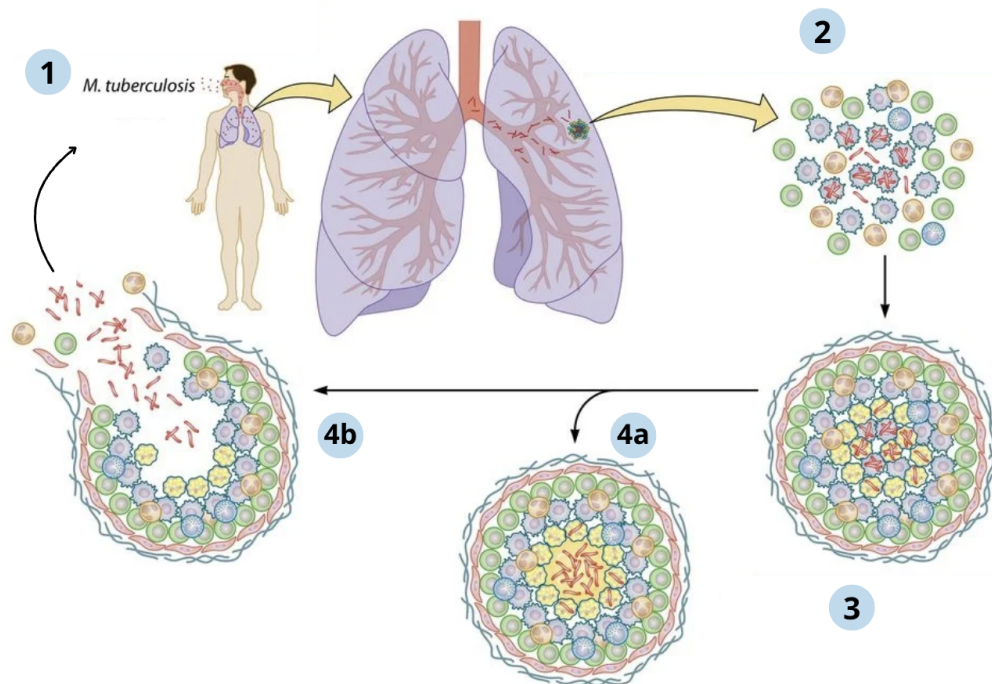
1.2 Infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e resposta imune do hospedeiro

A transmissão pelo *Mtb* começa pela expulsão de bacilos viáveis por parte do paciente com TB ativa, seja pela tosse, espirro ou fala (Rodrigues *et al.*, 2020). Em seguida, o microrganismo entra no corpo de uma pessoa saudável pelas vias aéreas

superiores e segue rumo às vias aéreas inferiores, especificamente o espaço alveolar (Figura 1), onde estabelece o sítio primário da infecção (Rodrigues *et al.*, 2020). Ao chegar nos alvéolos, o primeiro contato do *Mtb* é com os macrófagos residentes e as células dendríticas intersticiais, que imediatamente fagocitam o bacilo por meio de receptores de reconhecimento padrão (*Pattern Recognition Receptor* - PRRs) que se ligam a estruturas denominadas padrões moleculares associados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Pattern* - PAMP), dando início a resposta imune inata (Rahlwes *et al.*, 2023). Contudo, por conta de mecanismos adaptativos, algumas cepas de *Mtb* possuem capacidade de bloquear a formação do fagolisossomo — estrutura responsável pela destruição dos patógenos fagocitados (Schorey *et al.*, 2016) — e utilizar o macrófago como um ambiente ideal para iniciar sua replicação (Alsayed *et al.*, 2023).

Os bacilos que sobrevivem às tentativas de fagocitose, se multiplicam de forma exacerbada no interior do citoplasma dos fagócitos infectados, induzindo a produção de uma variedade de citocinas e quimiocinas. Entre essas moléculas, se destacam o IFN- γ (uma das primeiras produzidas), o Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1 β e IL-2, IL-12 (Alves *et al.*, 2022). Essas citocinas e quimiocinas realizam a quimiotaxia, recrutando mais células de defesa para o sítio da infecção (como macrófagos não infectados, monocitos, neutrófilos, linfócitos TCD4+ e TCD8+), ativando a resposta pró-inflamatória ou Th1 (Mundra *et al.*, 2023; Alves *et al.*, 2022). As células recrutadas e células epitelioides circundam os macrófagos infectados e os bacilos livres formando camadas com o objetivo de conter a infecção (Rahlwes *et al.*, 2023; Luies; Du Preez, 2020). Essa estrutura recebe o nome de granuloma (Figura 1), sendo considerada uma característica cardinal da tuberculose (Alsayed *et al.*, 2023; Hunter *et al.*, 2020).

Figura 1 - Ciclo da infecção pulmonar pelo *Mtb*.



Fonte: Adaptado de Luies e Du Preez (2020).

Legenda: **1-** Partículas contaminantes são expulsas através da tosse, espirro ou fala; **2-** Bacilos viáveis chegam ao pulmão, especificamente ao saco alveolar e são fagocitados pelos macrófagos, desencadeando vias de sinalização imunológica e recrutamento de outras células imunes (outros macrófagos, neutrófilos, células natural killer, etc); **3-** Formação do granuloma; **4a-** Equilíbrio entre a resposta imune do hospedeiro e o quadro infeccioso, mantendo a estrutura do granuloma; **4b-** Granuloma de desintegra, permitindo a saída dos bacilos que podem infectar o hospedeiro ou serem expelidos pelas vias aéreas superiores.

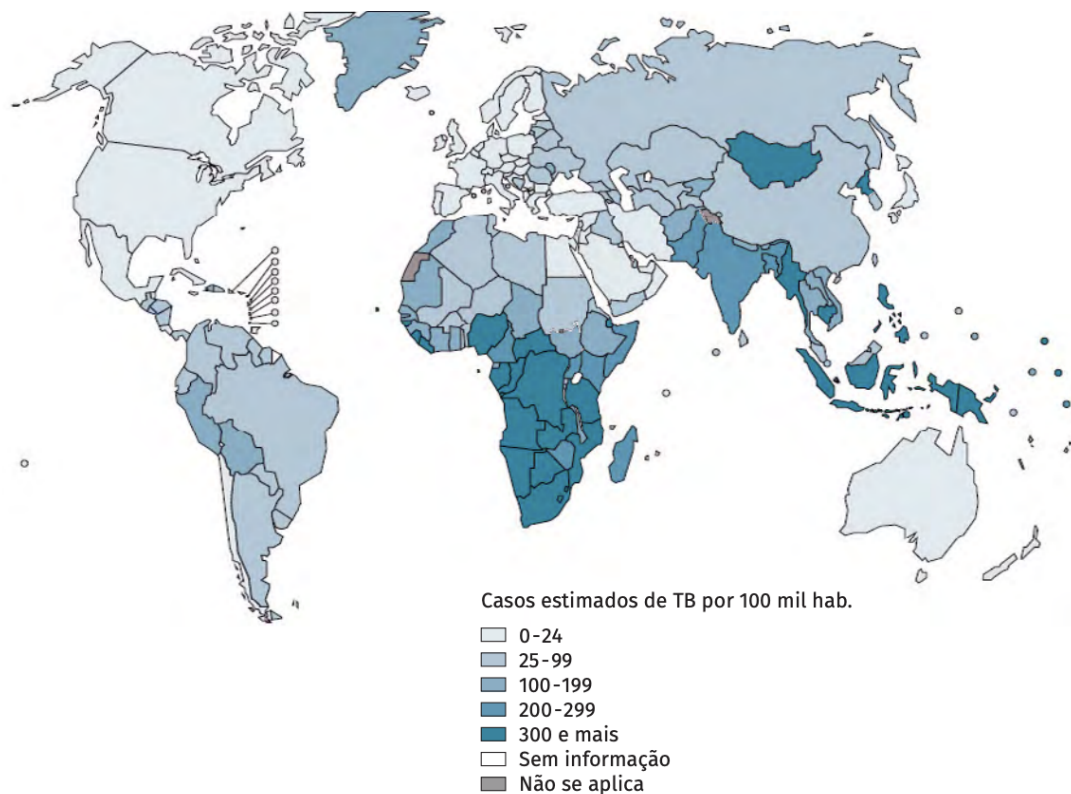
É no interior do granuloma que os macrófagos controlam a infecção utilizando óxido nítrico (ON), enquanto paralelamente estimulam a produção de IFN- γ (Mundra *et al.*, 2023) que é uma citocina responsável pela manutenção do estado inflamatório até que o patógeno seja eliminado (Shanmuganathan *et al.*, 2022). Na maioria dos casos, o granuloma consegue restringir a evolução da infecção, mantendo um equilíbrio entre a invasividade do *Mtb* e a resposta imune do paciente — esse estado de equilíbrio é conhecido como ILTB (Gong; WU, 2021) —. Se esse equilíbrio é desfeito (normalmente em casos de coinfeção com HIV, quando o paciente tem ativação da doença e consequentemente uma redução dos linfócitos TCD4+), ocorre

a progressão da ILTB para a doença ativa. Esse processo ocorre devido a ativação dos bacilos dormentes e da sua liberação para outros locais (Luies; Du Preez, 2020; Chai *et al.*, 2020; Schorey *et al.*, 2016).

1.3 Panorama geral da tuberculose no Brasil e no mundo

Em 2015, estimava-se que cerca de $\frac{1}{3}$ da população mundial estivesse infectada pelo *Mtb*, sendo as regiões da África e da Ásia as com maior coeficiente de adoecimento (Figura 2) (WHO, 2016). Por conta disso e de outros fatores, durante a 70ª Assembleia Geral das Nações Unidas, que ocorreu em 2015, foram propostos 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) a serem alcançados até 2030 (UN, 2015). Esses objetivos visam melhorias na qualidade de vida da população mundial, permitindo que todos possam desfrutar de paz e prosperidade (UN, 2015). Dentre os 17 objetivos, o “ODS 3: Saúde e Bem-estar”, propõe a erradicação das epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, além do combate à hepatite e doenças transmissíveis (Brasil, 2024a; UN, 2015).

Figura 2 - Estimativa do coeficiente de Tuberculose no mundo em 2015 por 100 mil habitantes



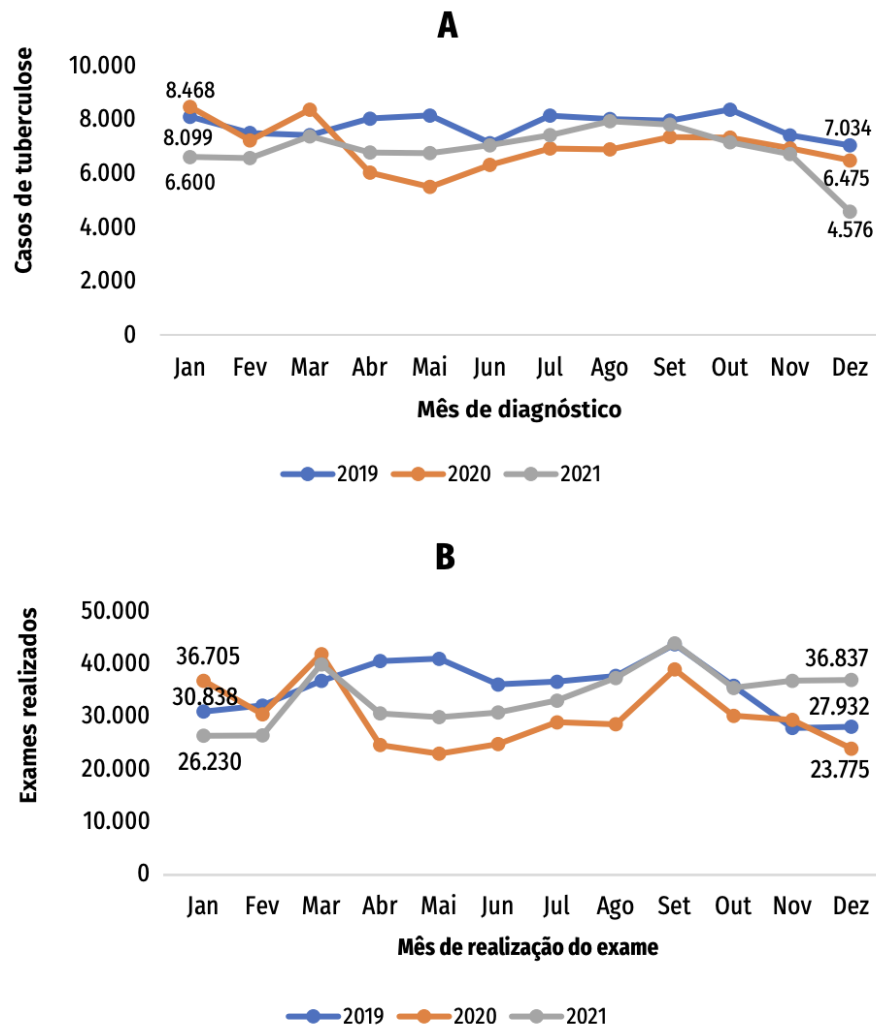
Fonte: WHO (2016).

Em paralelo à criação dos ODS, a OMS criou uma classificação de países em prioridade no combate da TB. Nela, o Brasil ocupava 19ª posição em carga da doença e 20ª em coinfeção TB/HIV. Além disso, estimou-se que para alcançar os primeiros objetivos da estratégia anti-TB, seria necessário uma redução anual de 4% a 5% no coeficiente de incidência da TB até 2020 (WHO, 2016).

Em resposta ao compromisso global estabelecido pela Organização das Nações Unidas (ONU), o governo brasileiro criou o “Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose” (PNFTB), que criava uma estratégia dividida em quatro fases (2017-2020, 2021-2025, 2026-2030 e 2031-2035), na qual meta final é chegar em 2035 com menos de 10 casos a cada 100 mil habitantes e o número de óbitos inferior a 230 por ano (Brasil, 2017).

O Brasil seguia em ascensão para cumprir com as metas estabelecidas pelo PNFTB, porém entre os anos de 2020 a 2023, o mundo sofreu um grande impacto: a pandemia da COVID-19. Durante esses anos, a maioria dos esforços dos profissionais de saúde foi direcionado para a contenção do SARS-CoV-2, impactando negativamente no acompanhamento e na notificação de doenças que antes já eram ditas negligenciadas (Dias *et al.*, 2020). Em reflexo da situação global, no Brasil entre os anos de 2020 e 2021, houve uma redução na realização dos exames de testagem rápida para TB (Figura 3B), que foi acompanhada também pela redução dos casos diagnosticados (Figura 3A), sendo a situação normalizada somente no final de 2021 (Brasil, 2022a). Estima-se que houve uma redução de 18% nos casos de TB por todo o mundo, refletindo uma possível subnotificação devido a pandemia do SARS-CoV-2 (Pai *et al.*, 2022).

Figura 3 - (A) Casos diagnosticados de TB (B) Total de exames realizados para diagnóstico da TB por meio do teste rápido molecular para TB no Brasil (2019 a 2021)

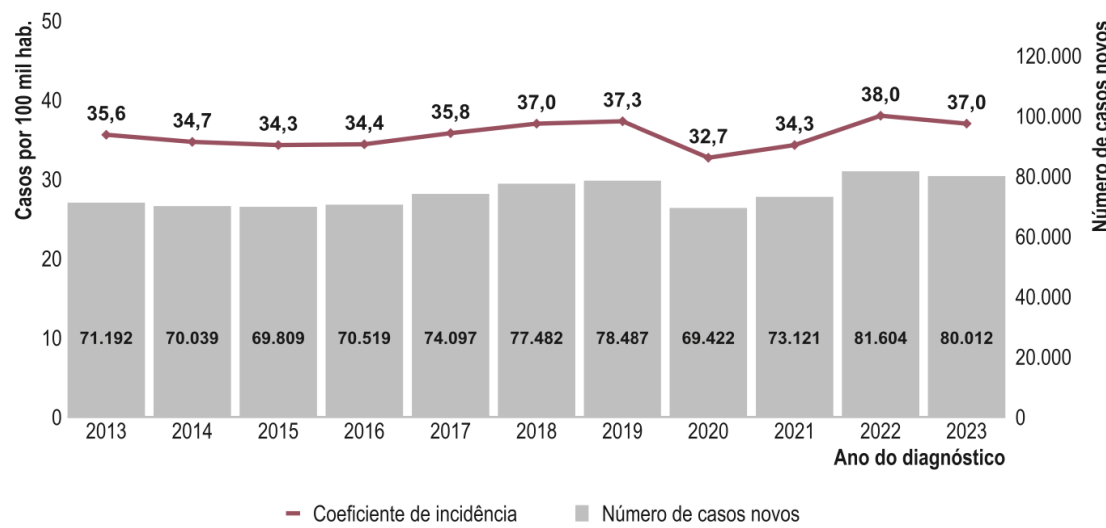


Fonte: Brasil (2022a).

Em 2023, o Brasil teve uma cobertura de 89% de tratamento da doença, mostrando uma grande evolução quando comparado com os dados de 2022 (83%) (Brasil, 2024b). Tal evolução é fruto principalmente do aumento na triagem e diagnóstico correto dos casos de TB e do tratamento preventivo dos pacientes com ILTB (Brasil, 2024b). A incidência de TB no Brasil reduziu de 38,0 casos a cada 100.000 habitantes em 2022 para 37,0 em 2023 (Figura 4), criando expectativas para um possível movimento de recuperação dos índices pós COVID-19 (Brasil, 2024a). Ao analisar sob uma ótica mundial, de um total de 30 países com maior carga de TB, o Brasil ficou entre os sete com maior sucesso no tratamento da doença, possuindo uma cobertura maior que 80% (Brasil, 2024b). Em paralelo, assim como em 2015, o Sudeste Asiático e a África seguem liderando os níveis de

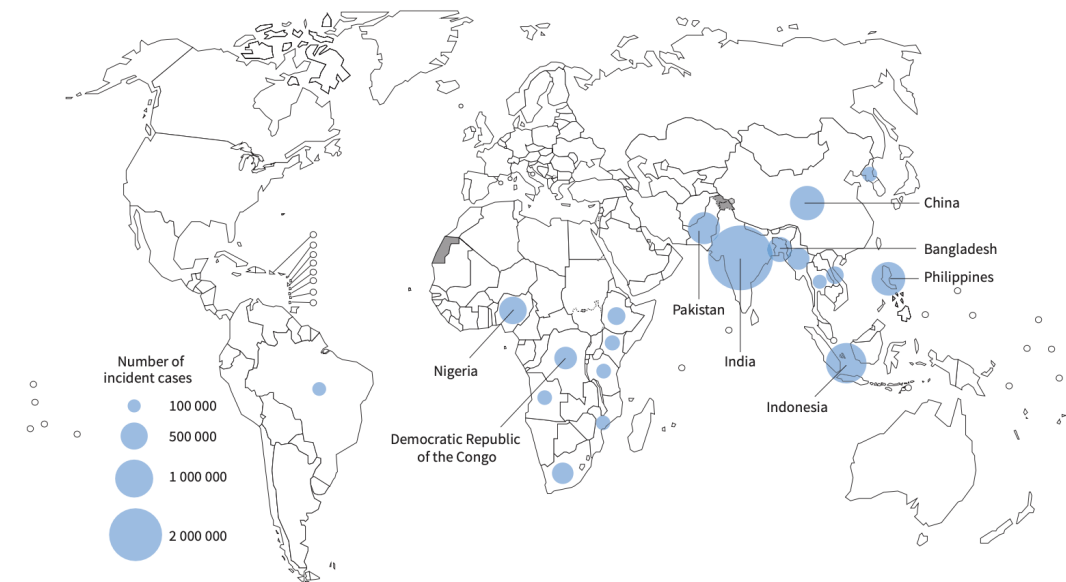
incidência de TB (Figura 5), e a região das Américas (tendo o Brasil como epicentro) obteve uma estimativa de incidência 3,2% para cada 100.000 habitantes (WHO, 2024).

Figura 4 - Coeficiente de incidência e número de casos novos de TB no Brasil de 2013 a 2023



Fonte: Brasil (2024a).

Figura 5 - Estimativa do coeficiente de Tuberculose no mundo em 2023 por 100 mil habitantes.



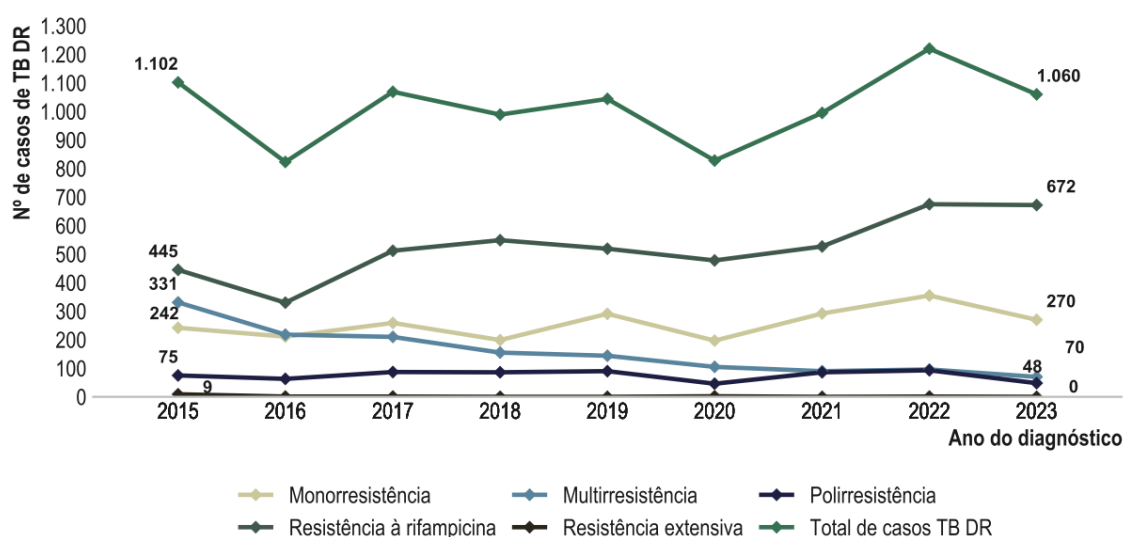
Fonte: WHO (2024).

É amplamente comentado na literatura que a parcela populacional em situação de vulnerabilidade socioeconômica é a mais acometida pela TB (Macedo *et al.*, 2017; Paiva *et al.*, 2019; Martins *et al.*, 2025), sendo esse um padrão antigo de

comportamento da doença, uma vez que durante os primeiros casos diagnosticados no Brasil, a TB era reconhecida como "praga dos pobres" (Guimarães et al., 2018). No Brasil, são consideradas populações em situação de vulnerabilidade para TB: pessoas privadas de liberdade (PPL); pessoas em situação de rua (PSR); casos de coinfeção de TB/HIV; e indígenas. (Brasil, 2019). Além disso, sabe-se que o Brasil é um país em desenvolvimento, no qual a população preta e parda está sujeita a menor nível de escolaridade, menor índice de acesso à saúde e menor renda (Tomasiello *et al.*, 2023; Matos; Tourinho, 2018; Leão *et al.*, 2017). Em concordância com esses fatos, em 2023 a maioria dos casos de TB diagnosticados eram protagonizados por homens entre 20 e 34 anos (33,8%), nos quais 51,8% se declararam pardos (Brasil, 2024a).

Paralelamente, ainda se faz necessário falar sobre uma das principais ameaças no avanço do controle da TB: a drogarresistência. Existem duas principais formas de resistência: resistência adquirida (aquela que ocorre quando a bactéria desenvolve resistência após o início da profilaxia/tratamento); e resistência primária, na qual o paciente já é infectado com uma cepa resistente às drogas de primeira linha (Sharfadi; Sule, 2025). Entre 2015 e 2023, o perfil de resistência mais observado foi a resistência à rifampicina (Figura 6), seguido pela monorresistência (resistência a uma das quatro principais drogas usadas no tratamento) (Brasil, 2019).

Figura 6 - Número de casos novos de tuberculose drogarresistente segundo o padrão de resistência inicial. Brasil, 2015 a 2023



Fonte: Brasil (2024a).

Atualmente, uma dos grandes desafios no combate da TB-DR é a dificuldade de conclusão do tratamento, em virtude do longo tempo de duração (18-20 meses), que acaba levando ao abandono (Brasil, 2024a). Esse cenário é ainda mais preocupante entre pacientes com a faixa etária de 15-29 anos, que reingressaram no tratamento (após abandono) e com menos de oito anos de escolaridade, visto que a literatura aponta serem os mais propensos a abandonarem o tratamento (Viana *et al.*, 2018).

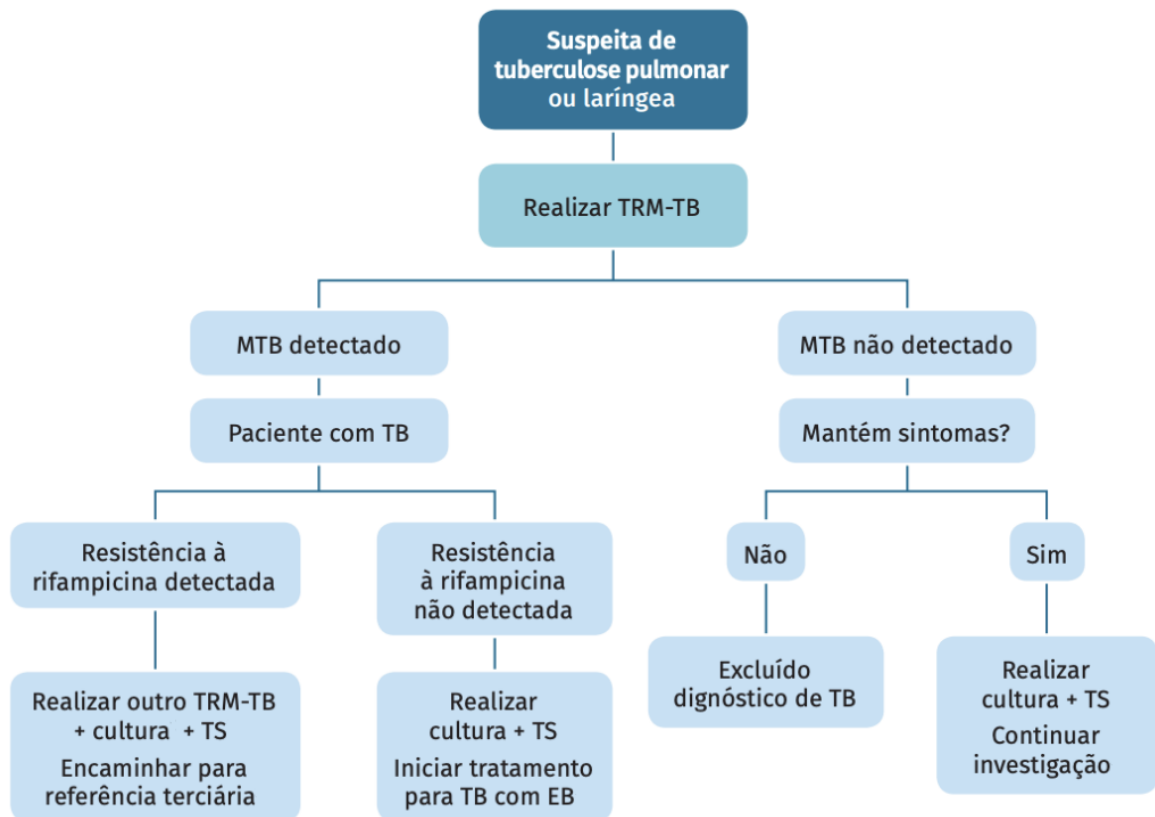
1.4 Diagnóstico e tratamento

A união de uma sintomatologia não específica com a falta de conhecimento da população mais acometida, faz com que a TB seja uma doença de difícil diagnóstico (Craciun *et al.*, 2023). Atualmente, a doença é considerada como um diagnóstico clínico diferencial em casos de febre de origem desconhecida, perda de peso de procedência incerta, pneumonias sem resolução e em pacientes com quadro de tosse prolongada sem causa conhecida (Brasil, 2019).

Somente depois da avaliação clínica, o profissional irá encaminhar o paciente para realização dos exames laboratoriais que confirmarão ou não a presença do *Mtb*, sendo eles o teste rápido molecular para TB (TRM-TB ou GeneXpert), a baciloscopia do escarro e a cultura (Brasil, 2019). Além desses, também podem ser realizados exames de imagem (Raio-X) que atuam como ferramenta auxiliadora na triagem da infecção pulmonar (Brasil, 2019).

O TRM-TB é um teste molecular que detecta se há o gene do *Mtb* na amostra do paciente, sendo também capaz de identificar se o bacilo que infecta aquele paciente possui resistência à rifampicina (RR), um dos principais fármacos usados no tratamento da TB (Lopes *et al.*, 2020). Dessa forma, o primeiro teste realizado durante a suspeita (em casos novos) de TB é o TRM-TB. Se positivado, o enfermo será encaminhado para o início do tratamento com o esquema básico (EB) ou, se for identificada resistência à rifampicina, o TRM-TB é repetido e o paciente é encaminhado para a referência terciária (ambulatório de referência para o tratamento da TB-DR) (Figura 7) (Brasil, 2019). Para pacientes com quadros de recidiva ou volta após abandono, os testes que devem ser utilizados são a baciloscopia e a cultura, uma vez que o TRM-TB identifica o material dos bacilos mesmo estando mortos ou inviáveis (Brasil, 2019).

Figura 7 - Fluxo do diagnóstico da TB pulmonar baseado no TRM-TB.



Fonte: Brasil (2019).

Atualmente, o tratamento para TB tem o tempo mínimo de seis meses e é feito com um regime de quatro drogas (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol - EB) (Fiocruz, 2022; Brasil, 2019). Em casos de TB-DR, é necessária a realização do teste de sensibilidade para identificação do padrão de resistência e, a partir disso, é feito um esquema terapêutico personalizado para o paciente (Brasil, 2025b).

Para identificação dos casos de ILTB, é de suma importância descartar TB ativa (Brasil, 2025a). Excluída essa possibilidade, pode ser realizado a prova tuberculínica (*Purified Protein Derivative* - PPD) ou ensaios de liberação do interferon-gamma (*Interferon-Gamma Release Assays* – IGRA) (Brasil, 2019). O princípio do IGRA consiste em dosar os níveis IFN- γ no sangue de pacientes com suspeita de ILTB, através do estímulo com antígeno específico do *Mtb* para células TCD4+ e TCD8+ (Goletti *et al.*, 2022). O IGRA possui diversas vantagens quando comparado ao PPD, dentre elas as mais significativas são não ter reação cruzada com a vacina BCG (Bacilo de *Calmette-Guérin*) e a redução de possíveis erros

sistemáticos de leitura do resultado por parte do profissional responsável (Brasil, 2022b).

No Brasil, o teste do IGRA foi inserido no sistema público de saúde em novembro de 2020, sendo realizado principalmente na população com maior risco de desenvolver infecção ativa (pessoas vivendo com HIV com contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 350 células/mm³, crianças contatos de casos de TB ativa (entre dois e dez anos) e pessoas candidatas a transplante de células-tronco) (Brasil, 2022b; Brasil, 2020). Após a implementação da vigilância dos casos de ILTB pelo Ministério da Saúde em 2018, constatou-se um aumento gradual no número de pessoas que realizaram o tratamento preventivo para TB (Brasil, 2024a). Em 2022, foi adicionado mais uma opção de esquema terapêutico para ser usado (3HP - rifapentina associada à isoniazida), que reduziu o tempo de tratamento de seis a nove meses para três meses (Brasil, 2022b). A possibilidade de redução no tempo de tratamento tornou o novo regime amplamente utilizado, sendo aplicado em 52,4% dos tratamentos iniciados em 2023 e representando 80% (mais de 10 mil pacientes) dos tratamentos concluídos até o final do ano de 2022 (Brasil, 2025a).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar e comparar os níveis de IFN- γ e IP-10 no sobrenadante de cultura de sangue total de pacientes com TB ativa e latente.

2.2 Objetivos Específicos

- Quantificar os níveis de IFN- γ e IP-10 no sangue dos pacientes com TB ativa e ILTB;
- Avaliar IP-10 e IFN- γ como potenciais biomarcadores para diferenciar a forma ativa da tuberculose e latente.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo e amostra

Foi realizado um estudo do tipo transversal analítico para avaliar o perfil imunológico das moléculas IFN- γ e IP-10 em um grupo amostral de 20 pacientes infectados, subdividido em: TB (n=10) e ILTB sem sintomatologia (n=10). Além disso, foi incluído no estudo um grupo controle de 10 indivíduos saudáveis e não infectados pelo *M. tuberculosis*, confirmados pelo imunoensaio Quantiferon TB Gold (Qiagen). Todos pacientes são provenientes do serviço público de saúde de Recife, especificamente da Policlínica Agamenon Magalhães. Todos tiveram o diagnóstico clínico e/ou laboratorial confirmatório para infecção pelo *Mtb*.

Foram considerados aptos para as análises todos os pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico clínico e/ou laboratorial (Gene X-pert; baciloscopia ou cultura) confirmado para TB pulmonar e que ainda não tivessem começado o tratamento. Paralelamente, foram excluídos todos os pacientes que já estivessem em tratamento para TB, que tivessem outra forma de TB que não a pulmonar e que estivessem infectados por outra micobactéria. Já o grupo controle foi formado por contatos dos pacientes com TB ativa que tiveram a ausência do *Mtb* confirmada pelo imunoensaio Quantiferon TB Gold (Qiagen) através de dois resultados negativos.

3.2 Coleta de Dados Clínicos e Laboratoriais

Todos os pacientes foram coletados entre 2016 e 2024, sofrendo uma interrupção entre os anos de 2020 e 2022 devido a pandemia do COVID-19. Os pacientes concordaram em participar do estudo de forma voluntária, após a explicação detalhada sobre os objetivos da pesquisa e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Junto com o termo, foi respondido um questionário padronizado para coleta de dados sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade e situação trabalhista) e fatores de risco para TB (tabagismo, etilismo, vacinação com a BCG) que podem ser observados na Tabela 1. Além disso, foram coletados dados clínicos (como comorbidade, sintomatologia e tipo de tosse) obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes (Tabela 2). Por fim, foram

coletadas amostras de sangue (4 mL) de pacientes em tubos de coleta do kit Quantiferon TB Gold (Qiagen).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo as variáveis sociodemográficas e clínico-comportamentais separados pelos tipos de infecção.

	TB (n=10)	ILTB (n=10)
Idade	44 (21 – 63)	46 (19 - 84)
Sexo		
Feminino	3 (30%)	7 (70%)
Masculino	7 (70%)	3 (30%)
Tabagismo		
Tabagista	2 (20%)	-
Não tabagista	5 (50%)	8 (80%)
Ex-tabagista	3 (30%)	2 (20%)
Etilismo		
Etilista	1 (10%)	1 (10%)
Não etilista	6 (60%)	9 (90%)
Ex-etilista	3 (30%)	-
BCG		
Sim	8 (80%)	8 (80%)
Não	1 (10%)	2 (20%)
Não consta	1 (10%)	-
Raça		
Branca	2 (20%)	-
Parda	6 (60%)	10 (100%)
Preta	1 (10%)	-
Não consta	1 (10%)	-
Escolaridade		
Analfabeto	1 (10%)	2 (20%)
Fundamental Incompleto	3 (30%)	1 (10%)
Fundamental Completo	3 (30%)	2 (20%)
Médio Incompleto	-	1 (10%)
Médio Completo	1 (10%)	3 (30%)
Superior Incompleto	-	-
Superior Completo	1 (10%)	1 (10%)
Não consta	1 (10%)	-
Situação trabalhista		
Autônomo	3 (30%)	2 (20%)
Afastado	-	-
Aposentado	-	1 (10%)
Carteira assinada	1 (10%)	-
Desempregado	5 (50%)	5 (50%)
Estudante	-	1 (10%)
Informal	-	1 (10%)
Não consta	1 (10%)	-

Fonte: A autora (2025).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo as variáveis clínicas e separados por tipos de infecção.

	TB (n=10)	ILTB (n=10)
Comorbidade		
Diabetes	1 (10%)	-
Hipertensão	-	1 (10%)
HIV	-	-
Alergia	2 (20%)	1 (10%)
DPOC	-	-
Não possui	7 (70%)	8 (80%)
Sintomatologia		
Sem sintomas	-	3 (30%)
Cansaço	9 (90%)	5 (50%)
Perda de peso	9 (90%)	1 (10%)
Sudorese noturna	6 (60%)	1 (10%)
Febre	10 (100%)	-
Tosse		
Seca	1 (10%)	-
Com expectoração	3 (30%)	2 (20%)
Com sangue	2 (20%)	-
Sem tosse	4 (40%)	-

Fonte: A autora (2025).

Legenda: Tuberculose (TB); Infecção Latente por Tuberculose (ILTB); Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

3.3 Imunoensaio de infecção pelo *M. tuberculosis*

Para o imunoensaio dos pacientes com TB e ILTB, foi utilizado o kit Quantiferon TB Gold (Qiagen), em que o sangue foi coletado em três tubos que incluíam um tubo de controle nulo (NILL), um tubo com antígeno de TB e um tubo com mitógeno (MIT). Em seguida, os tubos foram incubados a 37°C por 18h em 5% de tensão de CO₂. Por fim, o sangue foi centrifugado a 3500 rpm por 15 minutos com 0 de frenagem. O sobrenadante foi coletado e armazenado no freezer a -80°C para futuras dosagens de IP-10 e IFN-γ.

3.4 Detecção dos níveis de IFN-γ e IP-10 por citometria de fluxo (CBA)

Os níveis de IFN-γ e IP-10 foram analisados a partir dos sobrenadantes de cultura de sangue total dos tubos NILL do kit Quantiferon TB Gold Plus (Qiagen). As amostras foram analisadas e quantificadas pelo sistema *Cytometric Bead Array*

(CBA), utilizando os kits Human IP-10 Flex Set e Human IFN- γ Flex Set, seguindo a metodologia sugerida pelo fabricante (BD Biosciences) com algumas adaptações requeridas. Por fim, os dados foram adquiridos no citômetro de fluxo FACScalibur do Núcleo de Apoio Tecnológico (NPT) do Instituto Aggeu Magalhães - FIOCRUZ/PE e as análises realizadas através do Software FCAP Array (BD Biosciences).

3.5 Tratamento estatístico

A análise foi realizada através do software PRISM 8 MacOS® (E.U.A.), onde os resultados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. O teste Mann Whitney foi utilizado para avaliar as diferenças entre os níveis de IP-10. Já para IFN- γ , foi feito o teste F (não paramétrico e não pareado). Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%.

3.6 Comitê/Comissão de ética

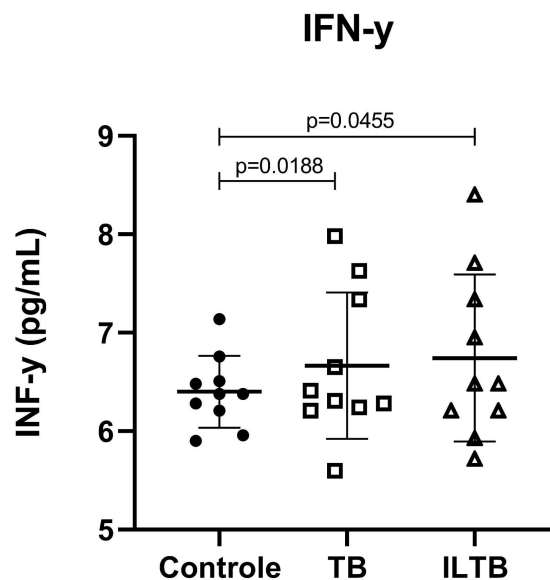
Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz (CAEE: 97931218.1.0000.5190) (Anexo A).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise do perfil de IP-10 e IFN- γ nos diferentes grupos estudados

Na análise do IFN- γ , os grupos infectados apresentaram níveis superiores, estatisticamente significativos, quando comparados com o grupo controle (TB/Controle ($p=0,0188$) e ILTB/Controle ($p=0,0455$)) (Figura 8). Sabe-se que IFN- γ é uma importante citocina envolvida na resposta imune da TB, sendo amplamente estudado e elucidado que seus níveis encontram-se aumentados em pacientes infectados quando comparado com pacientes saudáveis, sendo a base do IGRA (Sampath *et al.*, 2023; Goletti *et al.*, 2022). Por outro lado, estudos já revelaram que os níveis de IFN- γ não conseguem discriminar a ILTB da infecção ativa, permanecendo em níveis similares em quadros de infecção ativa e latente (Kim *et al.*, 2020). Nossos resultados corroboram com essas informações, uma vez que a comparação entre os grupos com infecção e o sem infecção não obteve uma diferença estatística significativa.

Figura 8 - Mediana dos níveis de IFN- γ em amostras de pacientes com tuberculose separado por tipos de infecção

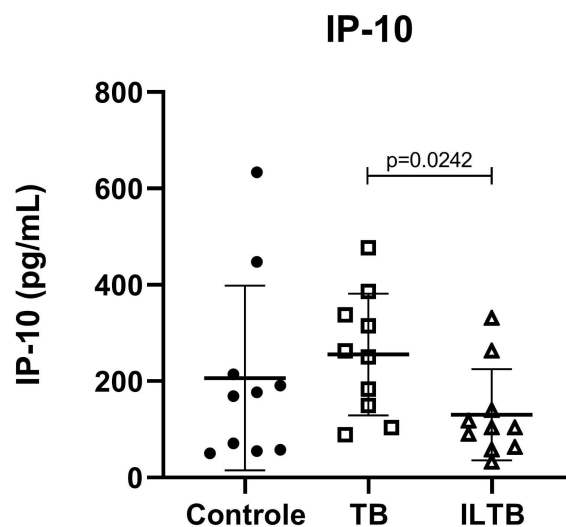


Fonte: A autora (2025).

Legenda: Controle (●), Infecção latente por tuberculose (ILTB) (△), tuberculose (□).

Na análise do IP-10, os pacientes do grupo TB apresentaram níveis significativamente mais altos de IP-10 quando comparados com os do grupo ILTB ($p=0,0242$) (Figura 9). A avaliação dos níveis dessa quimiocina vem sendo estudada como possíveis biomarcadores para discriminação de ILTB e TB ativa, avaliação da resposta ao tratamento, diagnóstico de TB infantil e teste de triagem para diagnóstico de TB (Sampath *et al.*, 2023; Goletti *et al.*, 2022). O estudo realizado por Kumar *et al.* (2019), revelou que os níveis de IP-10 estão significativamente aumentados no plasma de pacientes com TB pulmonar quando comparado com indivíduos com ILTB. Além disso, o mesmo estudo revelou que essa quimiocina se apresentava em maiores níveis em pacientes com cavitação pulmonar (lesão grave causada no pulmão), sendo dito como um provável biomarcador de gravidade da doença (Kumar *et al.*, 2019). Os achados neste presente estudo corroboram com a literatura, revelando a capacidade do IP-10 de atuar como um possível biomarcador para diferenciação entre os quadros de TB ativa e latente. Contudo, mais estudos devem ser realizados para elucidação do comportamento dessa quimiocina no quadro de pacientes com TB.

Figura 9 - Mediana dos níveis de IP-10 em amostras de pacientes com tuberculose separado por tipos de infecção



Fonte: A autora (2025).

Legenda 4: Controle (●), Infecção latente por tuberculose (ILTB) (△), tuberculose (□).

5. CONCLUSÃO

A tuberculose, apesar de curável, segue sendo um dos grandes problemas de saúde pública mundial, acometendo principalmente a população em situação de vulnerabilidade social. Com o presente estudo, pode-se notar que esse padrão segue sendo uma realidade, uma vez que a população com doença ativa era representada majoritariamente por pessoas do sexo masculino, que estava, desempregadas e que não concluíram o ensino fundamental.

Do ponto de vista imunológico, as análises dos níveis de IFN- γ sinalizam que essa citocina está elevada em pacientes infectados, não sendo possível a diferenciação entre casos de infecção ativa e latente. Por outro lado, IP-10 se revelou um possível biomarcador para diferenciação dos quadros de TB, apresentando níveis significativamente distintos entre o grupo com TB ativa e ILTB.

Por fim, concluímos que a análise combinada de IFN- γ e IP-10 apresenta potencial para a triagem da infecção por *Mtb*: IFN- γ na identificação de pacientes doentes e IP-10 na diferenciação entre ILTB a doença ativa. Contudo, mais estudos devem ser realizados, utilizando análises mais robustas e com amostras populacionais maiores para elucidar a capacidade dessas moléculas de serem biomarcadores para TB. Além disso, é necessário a inclusão de um grupo de pacientes com TB-DR para compreender e comparar o comportamento dessas moléculas frente aos diferentes tipos de infecção.

6. REFERÊNCIAS

ALSAYED, Shahinda SR; GUNOSEWOYO, Hendra. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 6, p. 5202, 2023.

ALVES, Ana Cristina Favre Paes Barreto; PRADO, Alex Isidoro Ferreira; TAKENAMI, Iukary. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. **Arq. Asma, Alerg. Imunol**, p. 239-250, 2022.

BATISTA, Giovana Knapik et al.. A variação da eficácia da vacina BCG justifica uma segunda dose?: Uma revisão integrativa. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 33, n. 01, 2022.

BERNS, S. A.; ISAKOVA, J. A.; PEKHTEREVA, P. I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. **ADMET DMPK**, v. 10, n. 1, p. 63-73, 14 jan. 2022.

BHATTACHARYYA, Chandrika; MAJUMDER, Partha Pratim; PANDIT, Bhaswati. CXCL10 is overexpressed in active tuberculosis patients compared to M. tuberculosis-exposed household contacts. **Tuberculosis**, v. 109, p. 8-16, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Controle da Tuberculose. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf. Acesso em: 07 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 09 mar. 2025.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2022. **2022a**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: http://sitetb.saude.gov.br/download-2023/ILTB_Protocolo_de_vigilancia_da_ILTB_2022.pdf. Acesso em: 14 mar. 2025.

BRASIL. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2024: número especial. **2024a**.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil se destaca na ampliação da cobertura de tratamento para tuberculose**. Ministério da Saúde, 30 out. **2024b**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/pesquisadores-apresenta>

m-estrategias-de-prevencao-da-tuberculose-nas-prisoas-brasileiras. Acesso em: 09 mar. 2025.

BRASIL. Boletim Epidemiológico Especial -Tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil, 2018-2023. **2025a**.

BRASIL. **NOTA INFORMATIVA Nº 01/2025-CGTM/DATHI/SVSA/MS**. 14 fev. **2025b**. Disponível em:<<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view>>. Acesso em: 15 mar. 2025.

CHAI, Qiyao; LU, Zhe; LIU, Cui Hua. Host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis*. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, p. 1859-1878, 2020.

CRACIUN, Oana Marilena et al.. Tuberculosis Knowledge, Attitudes, and Practice in Middle-and Low-Income Countries: A Systematic Review. **Journal of tropical Medicine**, v. 2023, n. 1, p. 1014666, 2023.

DIAS, N. L. C.; FACCINI-MARTÍNEZ, Álvaro A.; OLIVEIRA, S. Analysis of hospitalizations and mortality from febrile, infectious, and parasitic diseases during the COVID-19 pandemic in Brazil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, [S. l.], v. 4, 2020.

DINKELE, Ryan; KHAN, Palwasha Y.; WARNER, Digby F. *Mycobacterium tuberculosis* transmission: the importance of precision. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 7, p. 679-681, 2024.

DONALD, P. R. et al.. Droplets, dust and guinea pigs: an historical review of tuberculosis transmission research, 1878–1940. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 22, n. 9, p. 972-982, 2018

FIOCRUZ. **Como é realizado o tratamento da tuberculose?**. 22 nov. 2022a Disponível em:<<https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-e-realizado-o-tratamento-da-tuberculose>>. Acesso em: 15 mar. 2025.

GLAZIOU, P. et al.. Global epidemiology of tuberculosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 34, n. 1, p. 003–016, 2013.

GOLETTI, Delia et al.. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 124, p. S12-S19, 2022.

GONG, Wenping; WU, Xueqiong. Differential diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis: a key to a successful tuberculosis control strategy. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 745592, 2021.

GUIMARÃES, Ana Beatriz Giles; MELLO, Danyele Costa de; SOUSA, Luanna de Ângelis Correia de; SILVA, Sara Tereza Farias da; SOUZA, Valdemir de França. A história da tuberculose associada ao perfil socioeconômico no Brasil: uma revisão da literatura. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 43, 2018. Disponível em: <<https://periodicos.grupotiradentes.com/unitsaude/article/view/5982>>. Acesso em: 11 maio. 2025.

HUNTER, Robert L. The pathogenesis of tuberculosis—the Koch phenomenon reinstated. **Pathogens**, v. 9, n. 10, p. 813, 2020.

HOUBEN, R.; DODD, P. J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. **PLoS Med**, 25 nov. 2016.

HOWARD, Nicole C.; KHADER, Shabaana A. Immunometabolism during Mycobacterium tuberculosis infection. **Trends in microbiology**, v. 28, n. 10, p. 832-850, 2020.

KIM, Ji-Yeun et al.. An IFN- γ and TNF- α dual release fluorospot assay for diagnosing active tuberculosis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 928-934, 2020.

KUMAR, Nathella P. et al.. Plasma chemokines are biomarkers of disease severity, higher bacterial burden and delayed sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 18217, 2019.

LEÃO, Natália et al.. Relatório das desigualdades de raça, gênero e classe. **Grupo de Estudos Multidisciplinares da Ação Afirmativa**, v. 1, p. 1-21, 2017.

LOPES, Larissa Nicolau et al.. Teste rápido molecular para tuberculose: custo e contribuições. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 34, 2020.

LUIES, Laneke; DU PREEZ, Ilse. The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. **Clinical microbiology reviews**, v. 33, n. 4, p. 10.1128/cmr. 00036-20, 2020.

MACEDO, L. et al.. Tuberculosis in the Brazilian imprisoned population, 2007-2013. Tuberculose na população privada de liberdade do Brasil, 2007-2013. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 26, n. 4, p. 783-794, 2017.

MARTINS, Vitor José et al.. Análise clínica-epidemiológica dos casos notificados de coinfeção de Tuberculose por HIV em Minas Gerais, Brasil em 2023: Uma análise transversal com dados do DataSUS: A cross-sectional analysis with DataSUS data. **Journal of Medical and Biosciences Research**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 717–733, 2025.

MATOS, Camila Carvalho de Souza Amorim; TOURINHO, Francis Solange Vieira. Saúde da População Negra: como nascem, vivem e morrem os indivíduos pretos e pardos em Florianópolis (SC). **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 13, n. 40, p. 1-13, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20201113_relatorio_de_recomendacao_573_igra.pdf. Acesso em: 10 dez. 2024.

MUNDRA, Akaash et al.. Pathogenicity of type I interferons in mycobacterium tuberculosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3919, 2023.

NATARAJAN, A. et al.. A systemic review on tuberculosis. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 67, n. 3, p. 295–311, 2020.

NDUBA, V. et al.. Mycobacterium tuberculosis cough aerosol culture status associates with host characteristics and inflammatory profiles. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 1 dez. 2024.

PAI, Madhukar; KASAEVA, Tereza; SWAMINATHAN, Soumya. Covid-19's devastating effect on tuberculosis care—a path to recovery. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 16, p. 1490-1493, 2022.

PAI, Madhukar; DEWAN, Puneet K.; SWAMINATHAN, Soumya. Transforming tuberculosis diagnosis. **Nature Microbiology**, v. 8, n. 5, p. 756-759, 2023.

PAIVA, et al.. Modelo preditivo de determinantes socioeconômicos da tuberculose em população indígena do estado do Pará, Brasil. **Cogitare Enfermagem**, [S. l.], v. 24, 2019.

QIU, X. et al.. Accumulate evidence for IP-10 in diagnosing pulmonary tuberculosis. **BMC Infectious Diseases**, 30 out. 2019.

RAHLWES, Kathryn C. et al.. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. **Virulence**, v. 14, n. 1, p. 2150449, 2023.

RAPULANA, Antony M. et al.. Analyses of blood-derived host biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis in human immunodeficiency virus co-infected individuals in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Tuberculosis**, v. 2, p. 1377540, 2025.

RODRIGUES, Tamara Silva et al.. Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis. **Journal of Leucocyte Biology**, v. 108, n. 4, p. 1139-1156, 2020.

RUHWALD, M. et al.. CXCL10/IP-10 release is induced by incubation of whole blood from tuberculosis patients with ESAT-6, CFP10 and TB7.7. **Microbes Infect**, p. 806–812, jun. 2007.

SAMPATH, Pavithra et al.. Plasma chemokines CXCL10 and CXCL9 as potential diagnostic markers of drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 7404, 2023.

SHARFADI, R. S.; SULE, H. Mycobacterium tuberculosis and multidrug resistance (MDR): a review. **Bayero Journal of Medical Laboratory Science**, v. 9, n. 2, p. 1-9, 2025.

STRZELAK, A. et al.. IP-10 for the diagnosis and treatment monitoring of tuberculosis in children. **Diagnostics (Basel)**, jan. 2024.

SCHOREY, Jeffrey S.; SCHLESINGER, Larry S. Innate immune responses to tuberculosis. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 6, p. 10.1128/microbiolspec.tb2-0010-2016, 2016.

SHANMUGANATHAN, Gaithrri et al.. Role of interferons in Mycobacterium tuberculosis infection. **Clinics and Practice**, v. 12, n. 5, p. 788-796, 2022.

TANG, Yang et al.. Evaluation of the IP-10 mRNA release assay for diagnosis of TB in HIV-infected individuals. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1152665, 2023.

TOMASIELLO, Diego Bogado et al.. Desigualdades raciais e de renda no acesso à saúde nas cidades brasileiras. 2023.

TSUCHIDA, Yumi; FUJIO, Keishi. Cytokines and chemokines. In: **Mosaic of Autoimmunity**. Academic Press, 2019. p. 127-141.

UN. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. **United Nations**, 2015.

UNDP. ODS em ação. **United Nations Development Programme**. Disponível em: <https://www.undp.org/pt/brazil/objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel>. Acesso em: 7 mar. 2025.

VIANA, Paulo Victor de Sousa; REDNER, Paulo; RAMOS, Jesus Pais. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 5, e00048217, 2018.

WHO. Global tuberculosis report 2024. **World Health Organization**, 2024.

WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. **World Health Organization**, 2015.

WHO. Global tuberculosis report 2016. **World Health Organization**, 2016.

ANEXO A

Aprovação no comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: "Investigação da associação do perfil imunológico dos pacientes de tuberculose sensíveis e multirresistentes às drogas com o perfil genotípico dos isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*"

Pesquisador: Michelle Christiane da Silva Rabello

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 97931218.1.0000.5190

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.042.319

Apresentação do Projeto:

As informações dos campos Apresentação do Projeto, Objetivo da Pesquisa e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2128264_E2.pdf de 24.04.2023, cujo preenchimento foi realizado pela pesquisadora responsável.

Resumo:

A tuberculose (TB) ainda permanece como um dos grandes problemas de saúde pública. A emergência dos casos de multirresistência as drogas (TB -MDR), juntamente com outros fatores, tem contribuído para que a TB continue sendo uma das principais causas de morte no mundo embora exista um tratamento específico e adequado. A TB-MDR é resistente a pelo menos duas drogas de primeira linha usadas para o tratamento, a isoniazida (INH) e a rifampicina (RIF). O problema da resistência às drogas também se agravou com o surgimento das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* extensivamente resistentes (TB - XDR). A patogênese da infecção tuberculosa como toda infecção bacteriana resulta das interações entre o hospedeiro e a bactéria, e vários estudos tem sugerido que a diversidade genética da *M. tuberculosis* pode ter importantes consequências clínicas. Estudos sobre o impacto na regulação da imunidade do hospedeiro em animais e humanos tem mostrado que TNF- α , IFN- γ , IL-12 e IL-17 são importantes mediadores de uma resposta imune protetora contra TB. Observa-se que os indivíduos que possuem infecção com

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



INSTITUTO AGGEU
MAGALHÃES (IAM)



Continuação do Parecer: 6.042.319

cepas MDR respondem de forma distinta as drogas de segunda linha, podendo apresentar desfecho clínico de cura ou falha terapêutica. Porém, não se sabe que fatores além do genótipo do *M. tuberculosis* podem estão ligados à essa diferença na resposta terapêutica. Acredita-se que o sinergismo entre as drogas e a resposta imunológica do hospedeiro possa auxiliar o entendimento desses desfechos clínicos. Neste estudo pretendemos investigar se as cepas clínicas de *M. tuberculosis* com genótipos variados de resistência as drogas de primeira linha usadas no tratamento da tuberculose apresentam imunomodulações distintas das infecções causadas pelas cepas sensíveis as drogas.

Hipótese:

Diferentes perfis genotípicos bacterianos de resistência estão associados à modulação da resposta imune (Th1 e Th2) de pacientes infectados com *M. tuberculosis* tratados em centros de referência em Pernambuco.

Metodologia Proposta:

Será realizado um estudo caso-controle de coorte com duração de seguimento de 6 meses para a avaliação imunológica de pacientes com tuberculose, sendo no mínimo 30 sensíveis e 30 resistentes as drogas usadas no tratamento da doença. Todos os pacientes serão obtidos nos serviços de saúde e hospitais de referência para tuberculose de Pernambuco, diagnosticados e tratados pelos médicos acompanhantes de cada serviço público de saúde. Além disso, será incluído no estudo um grupo controle de 30 indivíduos saudáveis e não infectados pelo *M. tuberculosis*, confirmados pelo teste tuberculínico (PPD) . De cada paciente serão coletados os dados clínicos e epidemiológicos, amostras de escarro para o isolamento do patógeno e amostras de sangue para avaliar a resposta imunológica do paciente. A genotipagem dos isolados bacterianos será realizado por MIRU-VNTR e por sequencialmente parcial dos genes associados a resistências as drogas. Para avaliação da resposta imunológica, será realizado a dosagem de citocinas por citometria de fluxo das amostras de sangue estimuladas com antígenos específicos para tuberculose e na urina dos pacientes. Os mesmos serão acompanhados por 6 meses, sendo realizado a coleta das amostras biológicas antes, durante e após o tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação do perfil imunológico dos pacientes de tuberculose sensíveis e multirresistentes as drogas com o perfil genotípico dos isolados clínicos de *Mycobacterium*

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP -Campus da UFPE
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



INSTITUTO AGGEU
MAGALHÃES (IAM)



Continuação do Parecer: 6.042.319

tuberculosis.

Objetivos Secundários:

- Caracterizar o genótipos dos isolados de Mycobacterium tuberculosis obtidos dos pacientes com tuberculose sensível e resistente as drogas.
- Avaliar os níveis de citocinas no soro e em sobrenadante de cultura de células estimuladas com antígenos específicos para tuberculose.
- Dosar as citocinas do perfil Th1, Th2 e Th17 e quimiocinas.
- Comparar os perfis imunológicos dos pacientes com tuberculose de acordo com os genótipos dos isolados de M. tuberculosis.
- Avaliar os níveis de citocinas/quimiocina na urina dos pacientes em tratamento para tuberculose.
- Avaliar o potencial das citocinas /quimiocinas como biomarcadores sanguíneos e/ou urinários de resposta terapêutica da tuberculose.
- Construir biorrepositórios de amostras de DNA/RNA de sangue periférico dos voluntários participantes do estudo (saúdáveis, pacientes com tuberculose pulmonar se sensível e resistente as drogas) para futuros estudos de biomarcadores e polimorfismos genéticos associados a resistência ao tratamento da tuberculose.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo não apresenta riscos para os voluntários da pesquisa, apenas um pequeno desconforto no momento da coleta de sangue.

Benefícios:

Este estudo irá favorecer o diagnóstico precoce da Tuberculose resistente as drogas da segunda linha.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda tem como justificativa apresentar as seguintes alterações no protocolo:

1. Alteração do cronograma, solicitando prorrogação do estudo, conforme preenchido nas informações básicas e no projeto atualizado.
2. Alteração de membros da equipe.

Ainda foi apresentado Relatório parcial: 03/2019 a 04/2023.

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP -Campus da UFPE
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fiocruz.br



INSTITUTO AGGEU
MAGALHÃES (IAM)



Continuação do Parecer: 6.042.319

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

RelatorioParcial2doprojeto.pdf

AnuenciaRenata.pdf

Emenda2.pdf

ProjetoAtualizado24_04_2023.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Sobre a emenda, encontra-se aprovada.

2. Sobre o relatório parcial, este deve ser enviado via notificação. Solicita-se que para os futuros relatórios, o envio seja via notificação. O relatório parcial indica que houve as seguintes alterações:

I. Houve a inclusão de se estudar também a presença de ciocinas/quimicionas na urina da coorte do estudo e de avaliar a resposta imune dos pacientes durante o tratamento da tuberculose. Portanto, será realizado mais uma coleta de amostras biológicas durante o seguimento da coorte em estudo. Consequentemente, a urina também será incluída no biorrepositório do projeto.

II. Sobre Cronograma, Devido a baixa adesão do grupos de pacientes com tuberculose nas unidades de saúde em participar do seguimento da coorte, é necessário estender o prazo do estudo para concluir os objetivos propostos.

III. Saída e entrada de membros na equipe de pesquisa.

IV. Sobre possíveis resultados, até o momento foi obtido o resultado parcial das citocinas do perfil Th1, Th2 e Th17 e de alguns isolados clínicos de M. tuberculosis dos pacientes com resistências as drogas anti-TB. Os experimentos ainda estão em andamento, sendo necessário aumentar a N amostral de pacientes para futuras análises e conclusão do estudo.

O relatório encontra-se aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2128264_E2.pdf	24/04/2023 10:02:22		Aceito
Outros	RelatorioParcial2doprojeto.pdf	24/04/2023 10:00:57	Michelle Christiane da Silva Rabello	Aceito
Outros	AnuenciaRenata.pdf	24/04/2023	Michelle Christiane	Aceito

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº S/N - Térreo, Bloco G, Sala do CEP - Campus da UFPE
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-420
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2101-2639 **Fax:** (81)2101-2500 **E-mail:** cep.iam@fioocruz.br