



# Imunossenescência em idosos portadores de tuberculose pulmonar

*Immunosenescence in older adults with pulmonary tuberculosis*

Ana Laura Pereira<sup>1</sup>, Andrea Gobetti Coelho Bombonatte<sup>1</sup>

## RESUMO

A imunossenescência representa a alteração do sistema imunológico associada ao envelhecimento, favorecendo uma menor eficácia na resposta à tuberculose, sendo essencial compreender essa alteração diante do envelhecimento mundial. O presente estudo teve como objetivo descrever a resposta imune à tuberculose pulmonar, as alterações imunossenescentes relacionadas ao envelhecimento e sua influência na suscetibilidade frente à doença em idosos. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica utilizando como fonte as principais bases de dados, sendo selecionados artigos dos últimos 20 anos voltados ao tema de estudo, e desconsiderados aqueles que abordaram sobre tuberculose extrapulmonar e imunossenescência associada a outras doenças. A análise permitiu identificar os principais mecanismos imunológicos na resposta à infecção por tuberculose, a atuação das células, a importância das citocinas e a formação do granuloma. Além disso, evidenciaram-se os fatores que compõem a imunossenescência, como senescência celular e o fenômeno do *inflammaging*, e sua influência na resposta à infecção e na manutenção do granuloma em idosos. O estudo ressalta as dificuldades de diagnóstico que podem ocorrer devido à senilidade, comorbidades e diferenças de manifestação clínica, evidenciando que o tratamento nesta população requer cuidado especial e constante atualização dos profissionais da saúde. Conclui-se que o idoso com tuberculose merece um olhar diferenciado em seu diagnóstico e tratamento, a imunossenescência deve ser objeto de estudos mais aprofundados para elucidar as ambiguidades presentes na literatura, os profissionais da saúde devem aprimorar a compreensão das mudanças imunológicas decorrentes da imunossenescência, e que deve ser investido em políticas públicas voltadas à população idosa.

**Descritores:** Senescência celular, envelhecimento, *Mycobacterium tuberculosis*, fatores Imunológicos.

## ABSTRACT

Immunosenescence refers to age-related alterations in the immune system, which may lead to a less effective response to tuberculosis, making its understanding essential in the context of global population aging. This study aimed to describe the immune response to pulmonary tuberculosis, the immunosenescence changes associated with aging, and their influence on disease susceptibility in older adults. A literature review was conducted using major databases, selecting articles published over the past 20 years that addressed the topic of the study; studies focusing on extrapulmonary tuberculosis or immunosenescence associated with other diseases were excluded. The analysis identified key immunological mechanisms involved in the response to tuberculosis infection, the role of cells, the importance of cytokines, and granuloma formation. It also highlighted the main factors underlying immunosenescence, such as cellular senescence and the phenomenon of inflammaging, and their influence on the response to infection and the maintenance of granuloma in older adults. The study also underscores the diagnostic challenges in this population due to senescence, comorbidities, and differences in clinical manifestations, showing that management of tuberculosis in older adults requires special attention and continuous updating of health care professionals. In conclusion, older adults with tuberculosis deserve a differentiated approach to diagnosis and treatment; immunosenescence should be the focus of further in-depth investigation to clarify ambiguities in the literature; health care professionals should improve their understanding of age-related immune changes; and greater investment in public health policies targeting the older population is needed.

**Keywords:** Cellular senescence, aging, *Mycobacterium tuberculosis*, immunologic factors.

1. Instituto Adolfo Lutz - CRL Santos - Santos, SP, Brasil.

## Introdução

A imunossenescência é definida como um conjunto de alterações na resposta imune decorrentes do envelhecimento, sendo sinônimo de imunodegeneração<sup>1,2</sup>. O envelhecimento traz mudanças ao sistema imunológico inato e adaptativo e, segundo alguns pesquisadores, também pode ser definida como remodelação do sistema imune, pois se torna o trabalho 'normal' do organismo a partir de uma certa idade<sup>1-3</sup>.

A tuberculose é uma doença infecciosa bacteriana, que afeta prioritariamente os pulmões e é causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)<sup>4,5</sup>. Sua transmissão ocorre por via aérea, ao inalar aerossóis expelidos por tosse, espirro ou fala de doentes com tuberculose ativa (pulmonar ou laríngea)<sup>5</sup>.

Na literatura, vem sendo argumentado que a infecção de tuberculose em idosos apresenta características distintas daquela que ocorre em indivíduos mais jovens, devido às diferenças no quadro clínico e nos testes laboratoriais, podendo essas distinções estar associadas à imunossenescência<sup>1,4</sup>. A proteção imunológica contra a doença é obtida principalmente através da imunidade mediada por células fagocíticas e células T adaptativas, que atuam na eliminação ou contenção das bactérias, assim, alterações em suas respostas imunes aumentam a suscetibilidade de infecções<sup>1,2</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde<sup>6</sup>, foi estimado que cerca de 10,6 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose em 2022, e que a doença causou 1,3 milhões de mortes. Globalmente, em 2022, a tuberculose foi a segunda principal causa de morte por um único agente infeccioso, superada apenas pela COVID-19<sup>6,7</sup>. No Brasil, em 2023 foram identificados 80.012 novos casos, que correspondem a uma incidência de 37,0 casos por 100 mil habitantes<sup>7</sup>.

Estudos mostram que a população mundial está envelhecendo devido à maior expectativa de vida e à redução das taxas de natalidade, grande parte da população idosa vive em países desenvolvidos, contudo, também está crescendo rapidamente em regiões menos desenvolvidas, de modo que as projeções para 2050 preveem que quase 80% da população idosa do mundo viverá em países menos desenvolvidos<sup>1</sup>.

Foi observado que, na região do Pacífico Ocidental, no Mediterrâneo Oriental e no Sudeste Asiático, as notificações de tuberculose se tornaram progressivamente mais evidentes em indivíduos mais velhos, atingindo seu ápice entre aqueles com idade igual ou superior há 65 anos<sup>1</sup>.

Desde o início do século XXI vem sendo mostrado um aumento da população idosa no Brasil. Segundo projeções feitas pela Organização Mundial de Saúde, até 2025, o país seria o sexto no mundo com o maior número de pessoas idosas<sup>2,8</sup>.

Com o aumento da expectativa de vida e sabendo da suscetibilidade do idoso em contrair infecções respiratórias, compreender como a imunossenescência está relacionada com a cura do idoso com tuberculose, é essencial para prevenir outros agravos e proporcionar melhor qualidade de vida a essa população<sup>1</sup>.

Assim, o objetivo do estudo foi explicar a resposta imune à tuberculose, descrever as alterações imunossenescentes associadas ao envelhecimento e sua influência na suscetibilidade à infecção por tuberculose pulmonar em idosos.

## Material e métodos

Para realizar este estudo, foi feito um levantamento bibliográfico utilizando como fonte as seguintes bases de dados: SciELO, MEDLINE, BVS, Periódicos CAPES e Google Acadêmico.

Na busca dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chaves em português e inglês: '*Tuberculose*', '*Tuberculosis*', '*Tuberculose pulmonar*', '*Tuberculose idoso*', '*Tuberculosis immunosenescence*', '*Cells tuberculosis*', '*Immunosenescence*', '*Tratamento tuberculose*'; no cruzamento das palavras foi adotado a expressão booleana "AND" (inserção de duas ou mais palavras).

Definem-se como idosos, segundo as diretrizes da OMS e da legislação brasileira, indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, que podem ser divididos em dois subgrupos: os "idosos novos" (entre 60 e 79 anos) e os "muito idosos" (80 anos ou mais)<sup>9</sup>.

Os artigos foram selecionados em um período de 20 anos e os relevantes foram aqueles que abordaram conceitos e epidemiologia sobre tuberculose pulmonar, tratamento do idoso com tuberculose, células que atuam durante a resposta à micobactéria, imunossenescência e estudos comparativos entre sistema imune de idosos e indivíduos jovens. Boletins e guias epidemiológicos foram selecionados para melhor compreensão da doença.

Foram excluídos os casos de tuberculose extrapulmonar, uma vez que a tuberculose pulmonar apresenta maior frequência e relevância para a saúde pública<sup>5</sup>. Além disso, as manifestações extrapulmo-

nares apresentam heterogeneidade, pois os sinais e sintomas podem variar dependendo dos órgãos e/ou sistemas atingidos, dificultando a padronização e a comparação entre os estudos<sup>5</sup>. Assim, são desconsideradas produções textuais do tipo resumo e teses, os textos que abordaram casos e agravantes de tuberculose extrapulmonar, estudos voltados à doença e tratamento de indivíduos jovens, e imunossenescência envolvendo outras enfermidades.

## Resultados e discussão

### Resposta imune à tuberculose

Nem todas as pessoas expostas ao Mtb adoeçam, o risco de desenvolvimento da doença está associado a fatores endógenos, incluindo a integridade do sistema imunológico<sup>5,10</sup>. Estima-se que 10% das pessoas infectadas adoeçam, dos quais 5% não conseguem impedir a multiplicação inicial da micobactéria, evoluindo para a doença ativa, enquanto os outros 5% adoeçam posteriormente, devido à reativação do bacilo, que pode ocorrer em indivíduos imunossuprimidos, resultando no rompimento do granuloma, ou por exposição a uma nova fonte de infecção, que ocorre especialmente em áreas de alta prevalência<sup>5,10,11</sup>.

Grande parte dos indivíduos infectados consegue controlar a doença, mas não a elimina completamente, permanecendo sem sinais clínicos e sem transmissão, pois o sistema imunológico é capaz de conter os bacilos que não se desenvolvem e nem provocam o adoecimento<sup>5,10,12</sup>. Essa infecção clinicamente silenciosa é denominada “infecção latente por tuberculose” (LTBI), onde a bactéria pode permanecer latente por muitos anos até a reativação<sup>10,12</sup>.

A resposta imune tem um papel importante no controle da infecção inicial e na prevenção da reativação da infecção latente, principalmente as respostas imunes inatas, que desempenham o papel de controlar a carga bacteriana e determinam a intensidade das respostas adaptativas<sup>12,13</sup>.

Após a transmissão, os macrófagos alveolares são as primeiras células de combate ao antígeno, que o envolve em um fagócito; contudo, o bacilo possui mecanismos de escape que impedem o processo de maturação do fagossomo e a fusão com o lisossoma, favorecendo sua sobrevivência e replicação no interior do fagócito<sup>12-15</sup>.

Subsequente ao processo de fagocitose, os bacilos capturados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) são levados para os linfonodos e

apresentados às células T, estimulando o início da resposta adaptativa, porém pode levar semanas até que elas migrem para o pulmão infectado<sup>12-14,16</sup>. As APCs também são responsáveis pela produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), que recrutam neutrófilos e monócitos ao local da infecção<sup>14,15</sup>.

Essas citocinas são importantes na resposta à doença e há relatos na literatura de que tratamentos com anti-TNF e bloqueadores de IL-1 estão associados a um maior risco de reativação da doença, contudo, o excesso de TNF- $\alpha$  pode promover hiperinflamação e morte do hospedeiro, da mesma forma, o excesso de IL-1 está relacionado ao aumento do influxo de neutrófilos e à inflamação pulmonar, levando a uma alta carga bacteriana e mortalidade<sup>15</sup>. Portanto, a produção excessiva de fatores de proteção pode ser prejudicial<sup>15</sup>.

Com o tempo, o bacilo expande seu alcance, infectando neutrófilos, células dendríticas e macrófagos recrutados, embora os neutrófilos possuam respostas eficazes contra diversos microrganismos, o Mtb consegue escapar dessas defesas, criando um ambiente propício para a sua proliferação<sup>13,15,16</sup>. Ele induz a necrose dos neutrófilos, o que favorece seu crescimento ao serem fagocitados por macrófagos, que por sua vez, recrutam mais neutrófilos, perpetuando o ciclo de infecção<sup>16</sup>. A necrose favorece o patógeno, ao liberar de forma descontrolada o conteúdo celular, promovendo inflamação e facilitando a disseminação bacteriana, já a apoptose beneficia o hospedeiro, pois ocorre de forma controlada, limitando a inflamação e a liberação de material infeccioso<sup>16,17</sup>.

A resposta adaptativa é mediada por linfócitos T CD4 e T CD8 do tipo Th1, ambos críticos para o controle da infecção, atuando de forma sinérgica por produzirem citocinas pró-inflamatórias (IFN- $\gamma$  e TNF), ou por meio de mecanismos citotóxicos, no caso da T CD8<sup>12,14,16,18</sup>. Segundo estudos em modelos animais, o crescimento da população bacteriana é ilimitado em macrófagos até a chegada de células T CD4 nos pulmões, que deve ocorrer devido à produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) por essas células, já que a citocina ativa a capacidade antimicrobiana dos macrófagos<sup>12,14,15</sup>. Apesar do IFN- $\gamma$  desempenhar um papel importante na infecção, ele é ineficaz sozinho, sendo importante a sinergia com a vitamina D para a ação antimicrobiana eficaz<sup>13-15</sup>.

O IFN- $\gamma$  associado ao TNF- $\alpha$ , induz a produção da enzima óxido nítrico sintetase (NOS-2), responsável pela geração de altos níveis de óxido nítrico

e outros radicais nitrogenados intermediários (RNI), que desempenham papel bactericida e participam da resistência à infecção pelo Mtb<sup>14</sup>.

Os granulomas representam a principal característica histopatológica da tuberculose e consistem em macrófagos, linfócitos e neutrófilos<sup>12,16</sup>. Quando a resposta imune adaptativa é eficaz, os granulomas conseguem controlar e até eliminar a infecção, tornando-se escleróticos e calcificados, enquanto nos casos da doença ativa são necróticos e apresentam aparência caseosa<sup>12,16</sup>. Essa estrutura é o resultado da tentativa do hospedeiro em conter e limitar a infecção, criando um local para a interação da resposta entre linfócitos e macrófagos ativados pelo IFN- $\gamma$ <sup>12,14</sup>. As células T CD4 e o TNF desempenham um papel essencial na formação de granulomas e na proteção do hospedeiro. Indivíduos com comprometimento das células T CD4 (HIV-positivos), ou aqueles tratados com anti-TNF, têm a dificuldade em formar granulomas estruturados, o que os coloca em alto risco de desenvolver tuberculose ativa e infecção disseminada<sup>11,16</sup>.

As células T reguladoras (Tregs) possuem função imunossupressora essencial para manter a homeostase imunológica, evitando uma resposta inflamatória excessiva à infecção, atuando em conjunto com citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ )<sup>15,18,19</sup>. Há um debate sobre o papel dos Tregs na infecção de tuberculose, pois, em casos de uma resposta inflamatória excessiva, eles podem favorecer o hospedeiro evitando a hiperinflamação, porém, seu papel imunossupressor pode ser vantajoso ao bacilo, por provocar uma resposta imune mais lenta<sup>15,19</sup>. Entretanto, é crucial lembrar que muitos indivíduos infectados pelo Mtb sucumbem à doença não pela proliferação bacteriana, mas devido à imunopatologia exacerbada<sup>18</sup>.

### Imunossenescência

O envelhecimento engloba diversas características, incluindo instabilidade genômica, desgaste do telômero, alterações epigenéticas, disfunção mitocondrial, detecção desregulada de nutrientes, senescência celular, exaustão das células-tronco, comunicação intercelular alterada, perda da proteostase, autofagia comprometida, disbiose (distúrbio do microbioma) e inflamação<sup>3,20</sup>. Todos esses fatores, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento da imunossenescência<sup>3,20</sup>. Nesse trabalho não

detalharemos cada um deles, mas mencionaremos alguns, com ênfase no impacto do envelhecimento nas respostas imunológicas.

Primeiramente, é importante ressaltar que senescência celular e imunossenescência se completam, porém descrevem duas características diferentes<sup>3,21,22</sup>. Senescência celular é o envelhecimento celular, definido como a parada do ciclo celular em resposta ao estresse, ocorrendo tanto em indivíduos jovens quanto em mais velhos, sendo papel do sistema imune remover essas células e impedir seu aumento nos tecidos<sup>3,21,22</sup>. Contudo, com o envelhecimento do sistema imune e o rearranjo das suas funções, elas tendem a aumentar devido à eliminação ineficiente e resistência à apoptose<sup>21,22</sup>. Senescência celular pode ocorrer em fibroblastos, células de órgãos sólidos e células imunes, e seu acúmulo leva à degeneração tecidual associada à idade<sup>21</sup>.

Quando acumuladas, secretam mediadores pró-inflamatórios associados à senescência (SASP), que podem atrair células imunes em direção à célula senescente para que ela seja eliminada, contudo, a exposição crônica aos mediadores inflamatórios pode ser prejudicial às células circulantes, que podem também se tornar senescentes<sup>3,21,22</sup>. Em longo prazo, induz a inflamação crônica, outra característica da imunossenescência, que impulsiona a perda de resiliência e suscetibilidade a muitas doenças<sup>3,21</sup>. Alguns estudos se referem a essa característica como *inflammaging*, por conta do aumento desequilibrado de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas (TNF, IL-6, IL-1) e níveis reduzidos de citocinas anti-inflamatórias durante o envelhecimento<sup>3,23,24</sup>.

Os autores de um estudo apresentaram a teoria de que a imunossenescência, associada ao *inflammaging*, diminui a resposta imune adaptativa em função dos mediadores inflamatórios, enquanto aumenta a resposta inata como tentativa de proteger o organismo<sup>3</sup>. Entretanto, vários outros fatores podem influenciar o sistema imune inato e adaptativo além da inflamação, como células senescentes, deterioração do baço, involução tímica e envelhecimento da medula óssea<sup>3,22</sup>.

O timo é um órgão linfóide central, que se degenera gradualmente com os anos, encolhendo e perdendo seu tecido especializado por tecido adiposo, processo conhecido como involução tímica<sup>22,25</sup>. A involução tímica tem grande impacto na resposta adaptativa, uma vez que seu declínio funcional diminui a produção de células T ingênuas<sup>24,26</sup>. A baixa produ-

ção de células T ingênuas no timo leva a um aumento gradual nas células de memória efetoras, portanto, há menos células inespecíficas e mais células em um estágio avançado de diferenciação<sup>2,3,22,27</sup>. Estudos em modelo animal mostraram que as células T ingênuas apresentam ativação, diferenciação e produção de citocinas reduzidas após a apresentação do antígeno, enquanto as células de memória produziram menos citocinas<sup>2,25</sup>.

As células Tregs, embora sejam menos impactadas pela atrofia do timo, devido à sua possível origem da diferenciação de células T CD4, ainda podem sofrer redução em populações específicas para determinados tecidos<sup>24,25</sup>. Na literatura, estudos encontraram ambiguidade a respeito da função das células Treg, onde alguns autores acreditam que sua função diminua em idosos, enquanto outros supõem que sua função permanece a mesma ou até mesmo aumentada<sup>25</sup>.

Os órgãos linfoides periféricos são o baço e os gânglios linfáticos. É neles que as células imunes proliferam, amadurecem, diferenciam e interagem com as APCs<sup>25</sup>. O aumento da fibrose, causada pela senescência celular, provoca redução progressiva no número e tamanho dos gânglios linfáticos, em combinação com as alterações de permeabilidade e inflamação, prejudicam a migração e recrutamento de células imunes, levando à diminuição da imunidade humoral e maior propensão a infecções em idosos<sup>3,25</sup>. O baço mantém as populações fisiológicas de glóbulos brancos e plaquetas, que quando mobilizadas sustentam uma resposta imunológica protetora<sup>3</sup>. Com o envelhecimento, ele aumenta a expressão da citocina pró-inflamatória interleucina-6 (IL-6), que pode prejudicar o recrutamento de células T e inibição da fagocitose de macrófagos, contribuindo com o *inflammaging*<sup>25</sup>.

A medula óssea é responsável pela produção dos progenitores mieloides, que posteriormente se diferenciam em células dendríticas (DC), macrófagos e neutrófilos<sup>2,27</sup>. Essas células, associadas às células *natural killer* (NK) de origem linfoide, fazem parte da imunidade inata e o envelhecimento pode reduzir suas funções, contudo, há aumento em sua produção<sup>2,27</sup>.

As DCs são a ponte entre a resposta inata e adaptativa, podendo também se originar de células linfoides (plasmocitoides)<sup>3,21,28</sup>. A senescência celular pode prejudicar algumas funções das DCs, como a captação de antígenos, quimiotaxia e migração, atividade fagocítica e secreção de citocinas<sup>25,26</sup>. O número reduzido de DCs plasmocitoides circulantes e

sinalização prejudicada pode levar à redução e atraso na produção de IFN tipo I; esse grupo de citocinas são responsáveis pelo recrutamento e ativação de células inatas, como macrófagos e células NK<sup>21</sup>.

Os macrófagos e neutrófilos são células fagocitárias que removem patógenos do corpo<sup>21</sup>. Com o envelhecimento, macrófagos derivados de tecidos podem apresentar fagocitose comprometida, afetando a homeostase no local<sup>3,21</sup>. Além disso, sua capacidade de secretar TNF em resposta a infecções é reduzida, o que pode impactar na resposta inata<sup>26</sup>. Macrófagos e neutrófilos na medula óssea envelhecida demonstraram exibir padrões de expressão gênica inflamatória e de senescência<sup>21</sup>. O estado inflamatório pode levar os neutrófilos a apresentarem adesão e quimiotaxia anormais, alteração no metabolismo, prejudicar sua função microbicida, tornar-se mais propensos a apoptose e reduzir sua capacidade fagocitária<sup>3,25,26</sup>. Ademais, a produção de algumas quimiocinas pode causar tráfego irregular de neutrófilos para órgãos remotos, como os pulmões, em vez de tecidos locais lesionados, resultando em danos nesses órgãos<sup>21</sup>.

As células NK tendem a diminuir, devido à sua capacidade proliferativa reduzida, por conta da falta de citocinas ativadoras (IL-2, IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ), especialmente na população de 75 a 85 anos<sup>3,25,26</sup>. No entanto, o aumento de subpopulações mais especializadas de NK, junto com a preservação do comprimento dos telômeros, mantém ou até mesmo aumenta o seu funcionamento, compensando a redução e mantendo o número de células<sup>3,25,26</sup>.

Como mostrado acima, o envelhecimento traz mudanças nas respostas imunes inata e adaptativa, o que pode aumentar o risco de desenvolver doenças, como a tuberculose. A involução tímica pode comprometer a disponibilidade de linfócitos T CD4 para manter a manutenção do granuloma, juntamente da senescência das células imunes e a redução na produção de determinadas citocinas, pode haver a reativação do Mtb<sup>1,11,16</sup>. O padrão desequilibrado de fatores pró e anti-inflamatórios, associados a alterações na produção de interleucina-2 (IL-2) e TNF- $\alpha$  no pulmão, podem ser benéficos para o bacilo<sup>1,3</sup>. Isso porque o *inflammaging* associado com a resposta inflamatória à tuberculose contribui ainda mais para a patogênese da bactéria e danos no tecido pulmonar<sup>23</sup>. Entender quais são e como ocorrem essas mudanças no sistema imunológico do idoso podem ajudar a melhorar seu diagnóstico e tratamento.

## Diagnóstico e tratamento de tuberculose em idosos

O diagnóstico da doença na população idosa pode ser mais difícil de aferir do que nos mais jovens, e isso pode estar relacionado a diversos fatores<sup>4,29</sup>.

O primeiro fator que pode impactar negativamente o diagnóstico preciso nessa população são problemas como surdez, cegueira ou visão parcial, dificuldades de verbalização, déficit de memória e senilidade, o que pode dificultar o relato dos sintomas<sup>4,29</sup>. O segundo, são comorbidades que podem aumentar o risco de desenvolver tuberculose ativa ou mascarar seus sintomas, como *diabetes mellitus*, insuficiência renal, câncer, HIV, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), outras doenças respiratórias (asma, fibrose pulmonar, etc.) e doenças cardiovasculares<sup>1,4,18,29,30</sup>.

O reconhecimento das manifestações clínicas da doença também merece destaque, pois os idosos podem apresentar achados radiológicos e sintomas distintos dos clássicos<sup>1,4,29</sup>. Por exemplo, a diminuição da elasticidade pulmonar, o comprometimento nos mecanismos neurais respiratórios e a força dos músculos respiratórios podem prejudicar a expulsão de agentes infecciosos por meio de tosse, espirros ou respiração, fazendo com que o sintoma de tosse prolongada devido a doença esteja ausente<sup>10,23,31</sup>. Importante destacar que alguns testes imunológicos que detectam exposição passada à infecção também podem apresentar resultados alterados devido à idade, como o teste cutâneo de tuberculina (TT) ou ensaios de liberação de IFN $\gamma$  no sangue periférico (IGRA)<sup>1,29</sup>.

A tuberculose é uma doença onde a morte pode ser evitada em pacientes idosos, entretanto, possui uma taxa de mortalidade maior nessa faixa etária<sup>4,32-35</sup>. Estudos sugerem que essa situação possa estar associada à imunossupressão relacionada à idade, coinfeções, desnutrição, comorbidades e/ou diagnóstico tardio<sup>4,32</sup>.

Uma pesquisa realizada em Taiwan<sup>32</sup> observou o atraso no tratamento da doença entre 2004 e 2009, onde foram selecionados pacientes adultos, com idade mínima de 20 anos, portadores de tuberculose pulmonar, e destaca que pacientes idosos tiveram maior atraso no início do tratamento e piores resultados. Esta pesquisa concluiu que os pacientes idosos necessitaram de mais hospitalização (65-79 anos 55,9%,  $\geq 80$  anos 66,7%), mais atendimento em unidades de terapia intensiva (65-79 anos 12,5%,  $\geq 80$

anos 20,3%) e mais suporte ventilatório invasivo (65-79 anos 11,4%,  $\geq 80$  anos 20,1%) do que pacientes mais jovens<sup>32</sup>. De igual modo, essa população também apresentou as maiores porcentagens de morte (65-79 anos 18,5%,  $\geq 80$  anos 34,7%)<sup>32</sup>, concluindo que o envelhecimento está associado a resultados desfavoráveis, principalmente para aqueles com comorbidades<sup>32</sup>. Atraso no diagnóstico, e conseqüentemente ao início do tratamento, pode estar relacionado com a dificuldade de acesso ao serviço de saúde, acolhimento inadequado, falta de conhecimento dos sintomas e, ainda, ao diagnóstico incorreto<sup>4,32</sup>.

Adicionalmente, o estudo realizado no Hospital de Medicina Tradicional Chinesa<sup>36</sup> reforça a desnutrição como um dos fatores de risco associados à infecção, estimando-se que 2,3 milhões de casos foram atribuídos à desnutrição, sendo mais comum do que outras causas (HIV e *diabetes mellitus*). Importante destacar que a desnutrição resulta em falta de energia, que pode apresentar alterações na composição corporal, metabolismo e estado imunológico, sendo já comprovado como a falta de ingestão de vitaminas (A, E e D) e oligoelementos (zinco e magnésio) que interferem no funcionamento do sistema imune<sup>20,26,36-38</sup>.

Estudo conduzido em alguns países do Pacífico Oriental<sup>39</sup> descreve a implementação de uma triagem anual voltada à população idosa como sendo uma tática eficaz no diagnóstico da doença. De acordo com essa pesquisa, na China já era realizada a vigilância com a saúde do idoso e foi adicionada a essa triagem a busca ativa por doentes implementando radiografias de tórax móveis. Isso ajudou a diminuir os casos, principalmente os surtos em instalações de cuidados a idosos<sup>39</sup>. No Japão, além de radiografia móvel, a população  $\geq 65$  anos recebem triagem anual da doença para prevenir surtos e testes de admissão para funcionários das instalações de cuidado, para detecção precoce da doença<sup>39</sup>. Todos os países abordados no estudo possuem instalações e programas específicos para o tratamento de tuberculose<sup>39</sup>.

No Brasil, temos a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, cujo principal objetivo é recuperar, manter e promover a autonomia e independência dos idosos, por meio de ações de saúde voltadas tanto para o coletivo quanto para o individual, sendo destinada a todos os cidadãos brasileiros com 60 anos ou mais<sup>40</sup>. A “Semana Nacional de Mobilização e Luta Contra a Tuberculose” busca mobilizar a sociedade e orientar sobre prevenção, sintomas e tratamento<sup>7,41</sup>. Além disso, a busca ativa para identificação de pessoas com tosse persistente tem como

objetivo detectar precocemente os casos e iniciar o tratamento com maior rapidez, sendo uma das Estratégias Programáticas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)<sup>42</sup>. Essas ações, em conjunto, podem ajudar a realizar a vigilância do idoso com tuberculose, como citado no estudo<sup>39</sup>.

Após o diagnóstico, o tratamento nessa população deve ser cuidadosamente considerado, pois os idosos podem estar mais sujeitos a efeitos adversos devido à polifarmácia, comorbidades e alterações fisiológicas, com dados relevantes sendo encontrados na literatura<sup>1,29,35,43</sup>. As reações adversas são divididas em menores e maiores, onde nas maiores geralmente é necessário a suspensão do tratamento<sup>5,10,44</sup>. Na população geral, os fatores de risco para as reações maiores são: idade ( $\geq 40$  anos), alcoolismo, desnutrição, histórico com doenças hepáticas e coinfeção com HIV<sup>10</sup>. Esses fatores relacionados com a imunossenescência podem comprometer ainda mais a capacidade do corpo de metabolizar os medicamentos, elevando o risco de toxicidade e reduzindo a eficácia terapêutica.

A polifarmácia é definida como uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos, muitas vezes resultante de comorbidades e automedicação<sup>45</sup>. O uso excessivo pode causar o surgimento de reações adversas, interações medicamentosas e intoxicação<sup>45</sup>. Os medicamentos antituberculose, apesar de eficazes contra o bacilo, podem trazer reações adversas, como a hepatotoxicidade<sup>44</sup>. Em combinação com outros medicamentos, os fármacos antituberculose podem ter seus efeitos potencializados ou reduzidos, da mesma forma, eles podem influenciar a eficácia dos medicamentos com os quais interagem (corticoides, diuréticos, antiácidos, etc.)<sup>10,29,44</sup>.

Os profissionais da saúde, em especial o enfermeiro e farmacêutico, podem ter papel importante na adesão correta ao tratamento e no autocuidado<sup>10,46,47</sup>. Quanto melhor a compreensão da doença pelo idoso, mais eficaz será a intervenção, incluindo a administração de medicamentos, monitoramento dos efeitos adversos e estratégias para adesão ao tratamento<sup>4,46</sup>. O tratamento diretamente observado (TDO) é um meio humanizado de apoio e monitoramento para conseguir o sucesso do tratamento<sup>10,32,39</sup>. Um grupo de pesquisadores<sup>39</sup> observou como uma série de mudanças reduziu as taxas de infecção na China, uma delas sendo o TDO. De forma complementar, o estudo realizado em Taiwan<sup>32</sup> descreve que as taxas de conclusão no tratamento antituberculose em idosos aumentaram após a implementação do

TDO. No Brasil, o TDO já está implantado desde 1998, mas além dessa estratégia, outras ações, como o projeto terapêutico singular (PTS), para situações mais complexas, e grupos de apoio e rodas de conversas para o acolhimento do doente, devem ser implantadas<sup>10,48</sup>.

## Conclusão

Com base nos aspectos discutidos, podemos concluir que o idoso com tuberculose merece um olhar diferenciado em seu diagnóstico e tratamento, pois a imunossenescência faz com que o sistema imune atue de forma diferente, tornando-o mais suscetível a infecções e morbidades. O aprimoramento de medidas terapêuticas mais humanizadas é necessário, uma vez que elas são o principal método para perceber as queixas dessa população.

A imunossenescência precisa ser mais estudada e discutida, para que as ambiguidades de informação na literatura sejam elucidadas. Com o aumento da população idosa em nível mundial, entender suas características é crucial para a oferta de um envelhecimento saudável. Assim, é possível diminuir os impactos das morbidades relacionadas à idade, buscando fármacos e produtos biológicos, como as vacinas, menos agressivos ao sistema imune senescente.

Investimentos na formação e capacitação dos profissionais de saúde ao entendimento da imunossenescência e suas consequências nessa população é fundamental para o cuidado e atenção frente à tuberculose. Além disso, os programas de saúde e as ações de políticas públicas, como a “Semana do idoso” e “Semana Nacional de Mobilização e Luta Contra a Tuberculose”, devem ser incentivadas e divulgadas, visto que podem servir de estratégias para a promoção e prevenção da tuberculose na população idosa.

## Referências

1. Byng-Maddick R, Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 11;16:119. doi: 10.1186/s12879-016-1451-0.
2. Alves AS, Bueno V. Immunosenescence: participation of T lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells in aging-related immune response changes. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 May 2;17(2):eRB4733. doi: 10.31744/einstein\_journal/2019RB4733.
3. Quiros-Roldan E, Sottini A, Natali PG, Imberti L. The Impact of Immune System Aging on Infectious Diseases. *Microorganisms*. 2024 Apr 11;12(4):775. doi: 10.3390/microorganisms12040775.

4. Chaves EC, Carneiro ICRS, Santos MIPO, Sarges NDA, Guimarães DSO. Diagnóstico da tuberculose pulmonar em idosos de um hospital universitário no período 2009-2013, Belém, Pará. *Rev Bras Ciênc Envelhec Hum*. 2016;13(3):299-308. doi: 10.5335/rbceh.v13i3.6558.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília; 2017. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf). Acessado em: 18/06/2024.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>. Acessado em: 18/06/2024.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2024 [Internet]. Brasília; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view>. Acessado em: 17/07/2024.
8. Felix JS. Economia da longevidade: uma revisão da bibliografia brasileira sobre o envelhecimento populacional. In: *Anais 8th Encontro da Associação Brasileira de Economia da Saúde* [Internet]; São Paulo, SP; 2007. Disponível em: [http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/\\_artigos/45.pdf](http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/_artigos/45.pdf). Acessado em: 20/08/2024.
9. Brasil. Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome, Brasil. Secretaria Nacional da Política de Cuidados e Família. Nota Informativa nº 5/2023: Envelhecimento e Direito ao Cuidado [internet]. Brasília; 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota\\_Informativa\\_N\\_5.pdf](https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota_Informativa_N_5.pdf). Acessado em: 19/02/2025.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [internet]. 2ª ed. Brasília; 2019. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf). Acessado em: 17/09/2024.
11. Alves ACFPB, Prado AIF, Takenami I. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):239-50. doi: 10.5935/2526-5393.20220024.
12. Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol*. 2015 May;37(3):239-49. doi: 10.1007/s00281-015-0490-8.
13. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between Mycobacterium tuberculosis and Innate Immune Cells. *J Immunol Res*. 2015;2015:747543. doi: 10.1155/2015/747543.
14. Moutinho ILD. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. *Rev Méd Minas Gerais*. 2011;21(1):42-8. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/289>.
15. Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26;39:611-37. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-010426.
16. Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Dec;20(12):750-66. doi: 10.1038/s41579-022-00763-4.
17. Iba T, Hashiguchi N, Nagaoka I, Tabe Y, Murai M. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. *J Intensive Care*. 2013 Dec 4;1(1):13. doi: 10.1186/2052-0492-1-13.
18. Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis. *Cell Mol Life Sci*. 2020 May;77(10):1859-78. doi: 10.1007/s00018-019-03353-5.
19. Cardona P, Cardona PJ. Regulatory T Cells in Mycobacterium tuberculosis Infection. *Front Immunol*. 2019 Sep 11;10:2139. doi: 10.3389/fimmu.2019.02139.
20. Dominguez LJ, Veronese N, Barbagallo M. Magnesium and the hallmarks of aging. *Nutrients*. 2024;16(4):496. doi: 10.3390/nu16040496.
21. Lee K-A, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Front Aging*. 2022;3:900028. doi: 10.3389/fragi.2022.900028.
22. Slaets H, Veeningen N, de Keizer PLJ, Hellings N, Hendrix S. Are immunosenescent T cells really senescent? *Aging Cell*. 2024 Oct;23(10):e14300. doi: 10.1111/accel.14300.
23. Pièrgallini TJ, Turner J. Tuberculosis in the elderly: Why inflammation matters. *Exp Gerontol*. 2018 May;105:32-39. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.021.
24. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing*. 2020 Jan 20;17:2. doi: 10.1186/s12979-020-0173-8.
25. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13:942796. doi: 10.3389/fimmu.2022.942796.
26. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun Ageing*. 2010 Jun 14;7:7. doi: 10.1186/1742-4933-7-7.
27. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16(1):25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9.
28. Ewers I, Rizzo LV, Kalil Filho J. Imunologia e envelhecimento. *Einstein*. 2008;6:13-20.
29. Caraux-Paz P, Diamantis S, de Wazières B, Gallien S. Tuberculosis in the Elderly. *J Clin Med*. 2021 Dec 15;10(24):5888. doi: 10.3390/jcm10245888.
30. Abbara A, Collin SM, Kon OM, Buell K, Sullivan A, Barrett J, Corrah T, McGregor A, Hansel T, John L, Davidson RN. Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: a retrospective cohort review. *ERJ Open Res*. 2019 Nov 4;5(4):00228-2018. doi: 10.1183/23120541.00228-2018.
31. Lalley PM. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Jul 1;187(3):199-210. doi: 10.1016/j.resp.2013.03.012.
32. Lee CH, Wang JY, Lin HC, Lin PY, Chang JH, Suk CW, et al. Treatment delay and fatal outcomes of pulmonary tuberculosis in advanced age: a retrospective nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun 24;17(1):449. doi: 10.1186/s12879-017-2554-y.
33. Hussein MT, Yousef LM, Abusedera MA. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62(2):269-74. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.05.001.
34. GBD Tuberculosis Collaborators. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):261-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30703-X.
35. Chaves EC, Carneiro ICRS, Santos MIPO, Sarges NA, Neves EOS. Epidemiological, clinical and evolutionary aspects of tuberculosis among elderly patients of a university hospital in Belém, Pará. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(1):45-55. doi: 10.1590/1981-22562017020.160069.
36. He M, Yang X, Zhang Z, Liu Z. Impaired pulmonary function and associated factors in the elderly with tuberculosis on admission: a preliminary report. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):251. doi: 10.1186/s12879-023-08183-2.
37. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*. 2009;6(1):9. doi: 10.1186/1742-4933-6-9.
38. Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, Migliaccio S, Crescioli C. Vitamin D as a shield against aging. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5). doi: 10.3390/ijms24054546.
39. Teo AKJ, Rahevar K, Morishita F, Ang A, Yoshiyama T, Ohkado A, et al. Tuberculosis in older adults: case studies from four countries with rapidly ageing populations in the western pacific region. *BMC Public Health*. 2023;23(1):370. doi: 10.1186/s12889-023-15197-7.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2/2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde [internet]. Brasília, Brasil; 2017. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002\\_03\\_10\\_2017\\_comp.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017_comp.html). Acessado em: 09/10/2024.

41. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Semana Nacional de Mobilização e Luta Contra a Tuberculose contou com mais de 1900 acessos [internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/semana-nacional-de-mobilizacao-e-luta-contra-tuberculose-contou-com-mais-de-1900-acessos>. Acessado em: 17/10/2024.
42. Prefeitura do Município de São Paulo, Brasil. Secretaria Municipal da Saúde. Nota Informativa 04PMCT/2022: Busca ativa de sintomático respiratório – SR [Internet]. São Paulo; 2022. Disponível em: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/Nota\\_Informativa\\_Sint%20Resp%20PMCT%202022.pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/Nota_Informativa_Sint%20Resp%20PMCT%202022.pdf). Acessado em: 02/09/2025.
43. Cantalice Filho JP, Bóia MN, Sant Anna CC. Análise do tratamento da tuberculose pulmonar em idosos de um hospital universitário do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):691-8. doi 10.1590/s1806-37132007000600013.
44. Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1049-55. doi 10.1590/s1806-37132008001200010.
45. de Oliveira BS, Ribeiro AMVB, Araújo PS, Ponce JT, Novaes HPO. Polifarmácia entre idosos de uma unidade de saúde da família: um relato de experiência multiprofissional. *Saúde.com*. 2021;17(3). doi 10.22481/rsc.v17i3.8213.
46. Maciel DO, Rupf JMO, Oliveira EM, Jacinto RRS, Almeida MSL, Cordeiro JPP. Assistência de enfermagem em pacientes com tuberculose multirresistente. *Doenças Infec Parasit*. 2024;12:34-41.
47. Shuhama BV, Silva LMC, Andrade RLP, Palha PF, Hino P, Souza KMJ. Avaliação do tratamento diretamente observado da tuberculose segundo dimensões da transferência de políticas. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:e03275. doi 10.1590/S1980-220X2016050703275.
48. Nicoletti GP, Antunes ADA, Gurgel JAR, Costa SS, Brandão GHA. A importância do profissional farmacêutico no processo de cura da tuberculose/the importance of pharmaceutical professionals in the tuberculosis healing process. *Braz J Dev*. 2020;6(11):85213-38. doi 10.34117/bjdv6n11-078.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Andrea Gobetti Coelho Bombonatte  
E-mail: deagobetti@gmail.com