

**UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM MEDICINA
REGENERATIVA E QUÍMICA MEDICINAL**

Eduardo Henrique Bonini

**TUBERCULOSE: HISTÓRIA, TRATAMENTO, NOVAS DROGAS E SITUAÇÃO DO
MUNICÍPIO DE ARARAQUARA**

Araraquara, SP

2019

Eduardo Henrique Bonini

**TUBERCULOSE: HISTÓRIA, TRATAMENTO, NOVAS DROGAS E SITUAÇÃO DO
MUNICÍPIO DE ARARAQUARA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara (UNIARA) como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Prof. Dr. Antonio Carlos Massabni

Orientador

Araraquara, SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

B698t Bonini, Eduardo Henrique

Tuberculose: história, tratamento, novas drogas e situação no município de Araraquara/Eduardo Henrique Bonini. – Araraquara: Universidade de Araraquara, 2019.

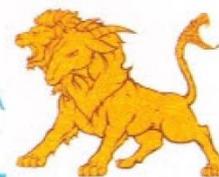
95f.

Dissertação (Mestrado)- Curso de Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal – Universidade de Araraquara

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Massabni

1. Tuberculose. 2. *Mycobacterium tuberculosis*. 3. Fármacos.
4. Complexos metálicos. 5. Araraquara. I. Título.

CDU 577.1:66



EDUARDO HENRIQUE BONINI

Dissertação apresentada a Universidade de Araraquara - UNIARA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Araraquara, 24 de abril de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. ANTONIO CARLOS MASSABNI (Orientador)
Universidade de Araraquara - UNIARA

Prof. Dr. FLÁVIO FERLIN ARBEX
Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP.

Prof. Dr. CLÁUDIO BERTOLLI FILHO
Universidade Estadual Paulista – UNESP.

DEDICATÓRIA

Na vida nada acontece por acaso. Minha avó materna Nair morreu de tuberculose aos 42 anos em 1944, minha tia Ernesta e o tio Coca foram internados nessa época em Campos do Jordão. A tia fez toracoplastia e o tio ficou dois anos internado lá. Os dois sararam. O estigma da doença ainda persegue a família visto que a vó morreu dia 31/12. Então, não tem mais réveillon na família.

Quando voltei para Araraquara teve um concurso para uma vaga de médico tisiologista do Sanatório (Hospital Nestor Goulart Reis), hospital estadual especializado em tratar tuberculose. Aprovado no concurso, chegou a bendita hora de falar para minha mãe Ademia que iria trabalhar no Sanatório, já esperando as chineladas havaianas tão frequentes na infância, mas que não vieram dessa vez. Veio um olhar resignado, triste, ansioso, temeroso, que não dá para esquecer mesmo explicando que em 1984 as coisas não eram mais como antigamente.

E lá se vão mais de 34 anos no Sanatório.

Enfim, dedico esta tese à tuberculose e aos tuberculosos que direcionaram minha caminhada, meus valores, meus sentimentos, minhas tristezas, minhas alegrias, minhas mortes e meu viver. Acho que aprendi mais com eles do que eles comigo. O amor incondicional, a vida desvalida, sem esperança, sem família, sem casa, sem guarida. Posso eu pensar diferente do que uma vida mais justa, distribuição de renda mais igualitária, educação realista, moradia decente, saneamento básico, nesse mundo de pobreza moral e ética? Tenho que agradecer-los simplesmente por deixar um coração peludo penteado com a esperança de que a luta não para e continua até todos chegarem onde podemos e queremos.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Antonio Carlos Massabni, meu guru, que acha que a Química rege o mundo. E pela paciência infinita e coragem de orientar um idoso.

Ao Filipe, que também acha isso da Química e ama o Vanádio mais que seu Up turbinado. Um craque na informática e como amigo, imprescindível.

Ao

Guigo,

Bili,

Meme,

por existirem.

À

Eliana, que além de tudo os proporcionou.

SOBRE O AUTOR

Eduardo Henrique Bonini é médico tisiologista do Hospital Nestor Goulart Reis. É especialista em pneumologia, tisiologia, alergia e imunologia, atuando principalmente nos seguintes temas: tuberculose, ácaros, asma, DPOC, urticária e enfisema pulmonar.

Durante o mestrado, apresentou os seguintes trabalhos sobre tuberculose em congressos da Uniara:

1. Novas drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. Uso de Ag e Au. 1º Workshop: Química Inorgânica Medicinal realizado nos dias 13 e 14 de maio de 2016;
2. Desenvolvimento de novas drogas para tratamento da tuberculose. Simpósio de Ciências realizado em outubro de 2015.

Foi coautor dos seguintes artigos científicos publicados sobre tuberculose de 2016 a 2018:

1. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. Tiberi, S. *et al.* European Respiratory Journal 2016 47: 1758-1766; DOI: 10.1183/13993003.00214-2016.
2. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. Tiberi, S. *et al.*. Eur Respir J. 2016 Apr;47(4):1235-43. DOI: 10.1183/13993003.02146-2015. Epub 2016 Mar 10.
3. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Tiberi, S. *et al.* Clin Infect Dis. 2016 May 1;62(9):1188-90. doi: 10.1093/cid/ciw088. Epub 2016 Feb 16.
4. Effectiveness and safety of imipenem/clavulanate and linezolid to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Brazil. M.A. Arbex, E.H. Bonini, G. Kawakame Pirolla, L. D'Ambrosio, R. Centis, G.B. Migliori. Rev Port Pneumol 2016;22:337-41. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.06.006.
5. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. Silva D. R. Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, Arbex MA, Augusto VM, Rabahi MF, Mello FCQ, J Bras Pneumol. 2018 Apr;44(2):145-152. DOI: 10.1590/s1806-37562017000000443.

“Os sintomas da doença nada mais são do que uma disfarçada manifestação do poder do amor; toda doença é apenas paixão transformada”.

*Thomas Mann (tuberculoso); A Montanha Mágica
Tuberculoso apud SCLIAR, Moacyr; A Paixão
Transformada: História da Medicina na Literatura. 2.ed. São
Paulo, Cia das Letras, 1996, p. 247.*

“Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos.

A vida inteira que podia ter sido e não foi.

Tosse, tosse, tosse.

Mandou chamar o médico:

– Diga trinta e três.

– Trinta e três... trinta e três... trinta e três...

– Respire.

.....
– O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo e o pulmão direito infiltrado.

– Então, doutor; não é possível tentar o pneumotórax?

– Não, a única coisa a fazer é tocar um tango argentino”.

Manuel Bandeira (tuberculoso); Pneumotórax apud SCLAR, Moacyr; A Paixão Transformada: História da Medicina na Literatura. 2.ed. São Paulo, Cia das Letras, 1996, p. 236.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa crônica causada pela micobactéria do gênero *Mycobacterium*, mais especificamente pela espécie *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Afeta principalmente os pulmões (TB pulmonar), mas pode também afetar praticamente todos os órgãos do corpo (TB extrapulmonar). A TB se propaga por todo o mundo, acomete 1/3 da população mundial. A cada ano, aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolvem a doença e dois milhões morrem, sendo, portanto, uma das doenças que mais causa mortes no mundo e a doença mais letal causada por um único agente infeccioso. O histórico da doença, desde seus primeiros registros até o aparecimento dos tipos multidrogas-resistentes, sua epidemiologia e sua imunologia, o mecanismo de ação do bacilo de Koch e a busca por novas drogas e vacinas e melhoria das vacinas já existentes, feita por inúmeros órgãos relacionados à saúde, nacionais e internacionais, são fatores essenciais para compreender a TB e buscar soluções para o que é atualmente uma epidemia. Dados estatísticos foram apresentados, sugerindo comparações entre os padrões da doença no mundo, nas Américas, no Brasil, no Estado de São Paulo e, finalmente, no município de Araraquara, cujas ações podem tornar o município modelo no combate à doença no âmbito nacional.

Palavras-chave: Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; Fármacos; Complexos Metálicos; Araraquara.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a chronic infectious-contagious disease caused by the *Mycobacterium* genus, most specifically *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). It primarily affects the lungs (pulmonary TB), but can also affect practically all organs of the body (extrapulmonary TB). TB spreads worldwide and affects 1/3 of the world's population. Each year, approximately 10 million people develop the disease, resulting in 2 million deaths, being therefore one of the diseases that most cause deaths in the world and the most lethal disease caused by a single infectious agent. The history of the disease, from its first records to the emergence of multidrug-resistant types, its epidemiology and immunology, the Koch bacillus mechanism of action and the search for new drugs and vaccines and the improvement of existing vaccines made by countless national and international health-related organizations are key factors in understanding TB and finding solutions to what is currently an epidemic disease. Statistical data were presented, suggesting comparisons between the disease patterns in the world, in the Americas, in Brazil, in the State of São Paulo and, finally, in the municipality of Araraquara, whose actions may make the municipality a model in the fight against the disease at the national level.

Keywords: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Drugs; Metal Complexes; Araraquara.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Taxas de incidência da TB por 100 mil habitantes em 2017.....	16
Figura 2 – Esquerda: Fotografia de uma múmia egípcia após a remoção do tórax frontal. Pode-se constatar a destruição parcial das vértebras torácicas inferiores e lombares superiores com um abscesso (ver seta) ocupando o músculo psoas direito. Direita: desenho demonstrando deformidade da coluna.	19
Figura 3 – Um exemplo de imagem de esfregaço de expectoração.....	31
Figura 4 – Infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . a) A Mtb entra nos pulmões por inalação, atinge o espaço alveolar e encontra os macrófagos alveolares residentes e formação do granuloma. b) As bactérias replicam dentro do granuloma em crescimento, que não contém a infecção; as bactérias se disseminam pelos pulmões e até mesmo para outros órgãos, incluindo o cérebro.	33
Figura 5 – O espectro da TB – da infecção pelo Mtb à TB ativa (pulmonar). ...	34
Figura 6 – Ilustração do mecanismo de infecção de TBM.	37
Figura 7 – Dados estatísticos sugerem que o declínio histórico na mortalidade por TB independe da vacinação por BCG.	40
Figura 8 – Fórmulas moleculares das substâncias usadas no tratamento da TB.	43
Figura 9 – Mecanismo de ação dos medicamentos.....	46
Figura 10 – Fórmulas estruturais das novas substâncias usadas com efeito para cepas resistentes à TB.	59
Figura 11 – Fórmulas estruturais das substâncias com efeito promissor sob estudo para cepas resistentes à TB.....	59
Figura 12 – fórmula estrutural do composto 8.	60
Figura 13 – Taxas de incidência de TB no Brasil.....	70
Figura 14 – Taxas de incidência de TB no Estado de São Paulo.	72
Figura 15 – Números de (a) casos e (b) taxas de incidência (por 100 mil habitantes) da TB no mundo, no continente americano, no Brasil, no Estado de São Paulo e em Araraquara em 2017.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Evolução do esquema terapêutico para TB ativa.....	42
Tabela 2– Classe de drogas antiTB de segunda linha.....	45
Tabela 3 – Esquema básico de tratamento de TB em adultos e adolescentes.	48
Tabela 4 – Esquema básico de tratamento de TB em crianças menores de 10 anos.	48
Tabela 5 – Esquema Básico Indicado nos casos de TB meningoencefálica e osteoarticular.	49
Tabela 6 – Esquema básico de tratamento de TBM e TBO em adultos e adolescentes.....	49
Tabela 7 – Esquema com rifabutina para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade).....	52
Tabela 8 – Proporção de bacilos com mutações genéticas e resistências aos principais medicamentos antiTB.	57
Tabela 9 – Indicadores epidemiológicos e operacionais da tuberculose, por Unidade da Federação e região, Brasil, 2017.....	71
Tabela 10 – Indicadores, marcos e metas da Estratégia Global pelo Fim da TB	74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Locais clínicos de TB extrapulmonar no Brasil, 2007 a 2011.	36
Gráfico 2 – Evolução dos coeficientes de incidência de 2000 a 2017.	74
Gráfico 3 – Projeção até 2035 de acordo com metas da Estratégia para o Fim da TB da OMS	75
Gráfico 4 – Comparação entre a incidência de casos desde 2015 e a projeção da OMS.....	75
Gráfico 5 – Casos e incidência de TB no município de Araraquara entre 2012 e 2017.....	76

GLOSSÁRIO

DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucléico)
E ou EMB	Etambutol
H ou INH	Isoniazida
HIV/AIDS	<i>Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGRA	Teste de liberação de interferon- γ
ILTB	Infecção latente por tuberculose
MIC	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i> (Concentração Inibitória Mínima)
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
R ou RIF	Rifampicina
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucléico)
SITE-B	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBM	Tuberculose meningoencefálica
TBMR	Tuberculose multidroga resistente
TBO	Tuberculose osteoarticular
TBRR	Tuberculose resistente à rifampicina
TBXDR	Tuberculose extensivamente resistente
TST	Teste tuberculínico
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z ou PZA	Pirazinamida

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
1.1 HISTÓRIA	18
1.1.1 Pré-História e Antiguidade	18
1.1.2 Idade Média	23
1.1.3 Era Contemporânea	24
1.1.4 História da TB no Brasil.....	29
1.2 A BACTÉRIA.....	30
1.2.1 Epidemiologia.....	31
1.2.2 ILTB e TB ativa.....	33
1.2.3 Outras formas de TB.....	35
1.2.4 TB meningoencefálica e osteoarticular	36
1.3 IMUNOLOGIA	38
1.3.1 BCG	38
1.3.2 Outras vacinas	40
2. FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TB.....	41
2.1 MÉTODOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHAS.....	43
2.2 TB ATIVA.....	46
2.2.1 Condições especiais	50
2.3 ILTB	53
2.4 RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS: TBMR E TBXDR.....	53
2.4.1 Resistência à isoniazida.....	55
2.4.2 Resistência à rifampicina	55
2.4.3 Resistência à pirazinamida	56
2.4.4 Resistência ao etambutol	56
2.4.5 Resistência a multidrogas	56
3. NOVOS FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE TB E TBMR/TBXDR	58
3.1 COMPLEXOS METÁLICOS E NOVOS FÁRMACOS	61
3.1.1. Complexos metálicos com isoniazida.....	62
3.1.2. Complexos metálicos com rifampicina	66
3.1.3. Complexos metálicos com pirazinamida	66
3.1.4. Complexos metálicos com etambutol	67
3.1.5. Complexos metálicos com outros fármacos.....	67
4. ESTATÍSTICAS DA TB EM ARARAQUARA	68
5. CAMPANHAS E PERSPECTIVAS FUTURAS	78
CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
REFERÊNCIAS.....	83
ANEXO A – OUTROS FÁRMACOS CONTRA A TB.....	91

INTRODUÇÃO

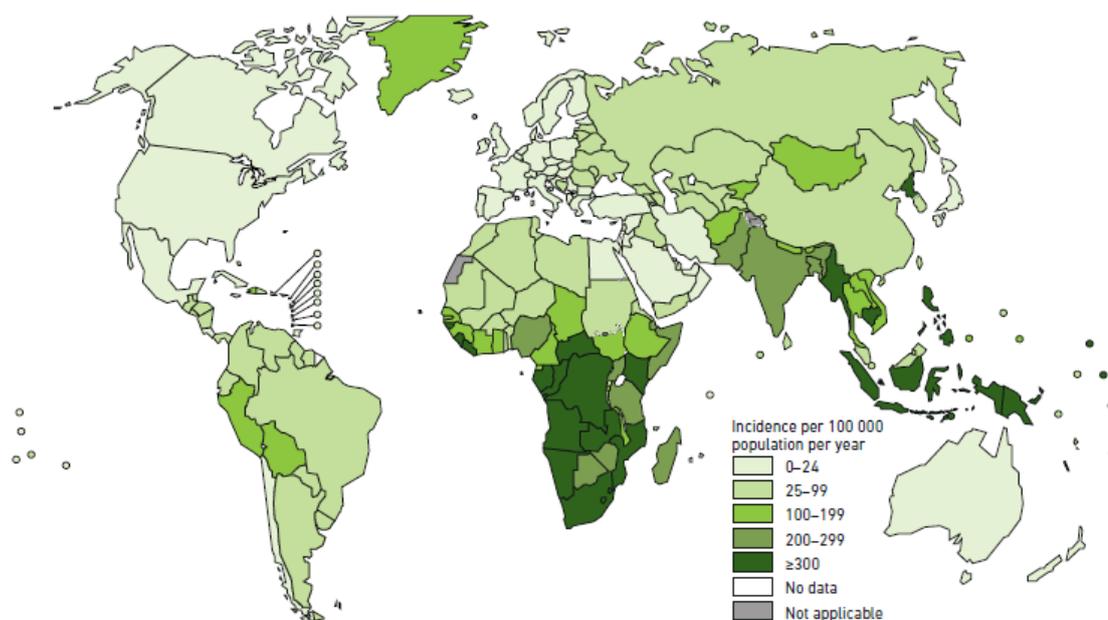
A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa crônica causada pela micobactéria do gênero *Mycobacterium*, mais especificamente pela espécie *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Uma das doenças que mais causam mortes no mundo, a TB afeta principalmente os pulmões (TB pulmonar), mas pode também afetar praticamente todos os órgãos do corpo (TB extrapulmonar). A TB é transmitida quando pessoas doentes com TB pulmonar expõem o agente etiológico pelo ar, através da fala, da tosse e do espirro. Taxas tão elevadas de infecção e óbitos são causadas principalmente pela pobreza (que aumenta os riscos de subnutrição e dificulta o acesso à educação e à informação) e baixa ou inexistente seguridade social (saneamento básico e tratamento universal a doenças como AIDS, hepatite e diabetes) (WHO, 2018a). Além disso, o fato de o espectro da TB ser muito dinâmico também acarreta no aumento do número de casos da doença e em óbitos, pois a doença pode assumir várias fases: desde uma infecção assintomática até uma enfermidade potencialmente letal, fazendo com que a pessoa infectada não acredite na gravidade da doença e abandone o tratamento antes do tempo recomendado ou faça uso errado ou irregular dos medicamentos (BARRY III *et al.*, 2009).

Tuberculose é assim identificada (FRITH, 2014) pois o Mtb, ao infectar o tecido pulmonar, atrai os macrófagos alveolares, que, ao defenderem o organismo da ameaça, fagocitam os bacilos e criam pequenos tubérculos (granulomas) onde o Mtb fica alojado em estado latente (ILTb), podendo sobreviver por décadas nesse estado. São dois os estados da TB: a fase latente, em que a doença é assintomática e não transmissível, e o estado ativo, em que o Mtb consegue se proliferar e se espalhar no organismo, o que geralmente ocorre quando o sistema imunológico do indivíduo está deficiente (PAI *et al.*, 2016).

Propagada por todo o mundo, a TB afeta 1/3 da população mundial e aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolvem TB a cada ano, resultando em 2 milhões de mortes (WHO, 2018a).

De acordo com o Relatório Sobre a Tuberculose em 2018 da Organização Mundial da Saúde (OMS), a TB é uma das 10 principais causas de mortes em seres humanos, sendo a mais letal causada por um único agente infeccioso (acima do HIV/AIDS). Estima-se que 10 milhões de pessoas desenvolveram TB em 2017 e a doença causou aproximadamente 1,3 milhão de mortes entre pessoas com HIV-negativo e 300.000 mortes por TB entre pessoas com HIV-positivo (WHO, 2018a)¹. As regiões do oeste do Pacífico e do sudeste da Ásia registraram 56% dos casos de TB, com a Índia (24%) e a China (11%) sendo os países com o maior número de registros. Além dessas regiões, 25% dos casos ocorreram no continente africano (ZUMLA *et al*, 2015). As taxas de incidência da TB em 2017 no mundo podem ser vistas na representação gráfica na Figura 1.

Figura 1 – Taxas de incidência da TB por 100 mil habitantes em 2017.



FONTE: Global TB report 2018.

O Ministério da Saúde, informou que, no Brasil, no mesmo período, a TB causou 4.426 mortes e a micobactéria causou 72.770 novos casos (BRASIL,

¹ As mortes ocorridas pela comorbidade HIV/AIDS e TB são contabilizadas como causa principal pelo HIV no Sistema Internacional de Classificação de Doenças. (ICD-10) (WHO, 2018a).

2018a). Em Araraquara, de acordo com dados cedidos pela Secretaria Municipal de Saúde foram registrados 42 novos casos e duas mortes em 2017.

Cabe observar que um número relativamente pequeno de pessoas infectadas com o Mtb desenvolverá TB ao longo da vida (5%-10%). A probabilidade de desenvolver TB é muito maior entre pessoas infectadas pelo HIV e/ou afetadas por fatores de risco, como subnutrição e diabetes, e usuárias de entorpecentes, cigarro e álcool. No geral, cerca de 90% dos casos ocorrem entre adultos. A proporção homens:mulheres entre adultos é de aproximadamente 2:1 (WHO, 2018a).

Embora o tratamento médico padrão através de medicamentos para TB seja altamente eficaz, são necessárias terapias mais efetivas para reduzir o número de casos infecciosos. O número de novos casos de TB multirresistente (TBMR) e de TB extensivamente resistente a fármacos (TBXDR) continuam a aumentar (ZUMLA *et al.* 2015). Por definição, TBMDR é quando a TB é resistente aos fármacos rifampicina e isoniazida, e TBXDR é resistente a esses dois fármacos, a uma quinolona e a um aminoglicosídeo (WHO, 2018a).

Em comparação com Índia e China, o Brasil está em uma situação confortável em relação à TBMR e à TBXDR, com incidência de 1,5% entre todos os casos e 8% entre os casos de retratamento (TELAROLLI JR.; LOFFREDO; GASPARETTO, 2017).

Conhecer o perfil epidemiológico da TB é fundamental para reduzir o tempo entre os primeiros sintomas, o diagnóstico e o início do tratamento medicamentoso supervisionado. Taxas mais altas de mortalidade estão associadas a diagnósticos tardios, que, por sua vez, resultam de falhas na organização dos sistemas de atenção primária à saúde (TELAROLLI JR.; LOFFREDO; GASPARETTO, 2017).

O presente estudo faz uma análise do histórico da doença desde seus primeiros registros até a busca atual por inúmeros órgãos nacionais e internacionais relacionados à saúde na introdução de novas drogas ou melhoria das drogas existentes, para reduzir o tempo de tratamento de 6 para 3 meses,

por exemplo, evitando assim o abandono e aumentando a adesão, para a prevenção de TBMR e TBXDR.

Como *locus* do trabalho, foi escolhida a cidade de Araraquara, um município com um dos mais altos índices de desenvolvimento humano (IDH) do país. O IDH analisa três aspectos do desenvolvimento humano: expectativa de vida, educação e renda *per capita*. (ARARAQUARA, 2018).

1.1 HISTÓRIA

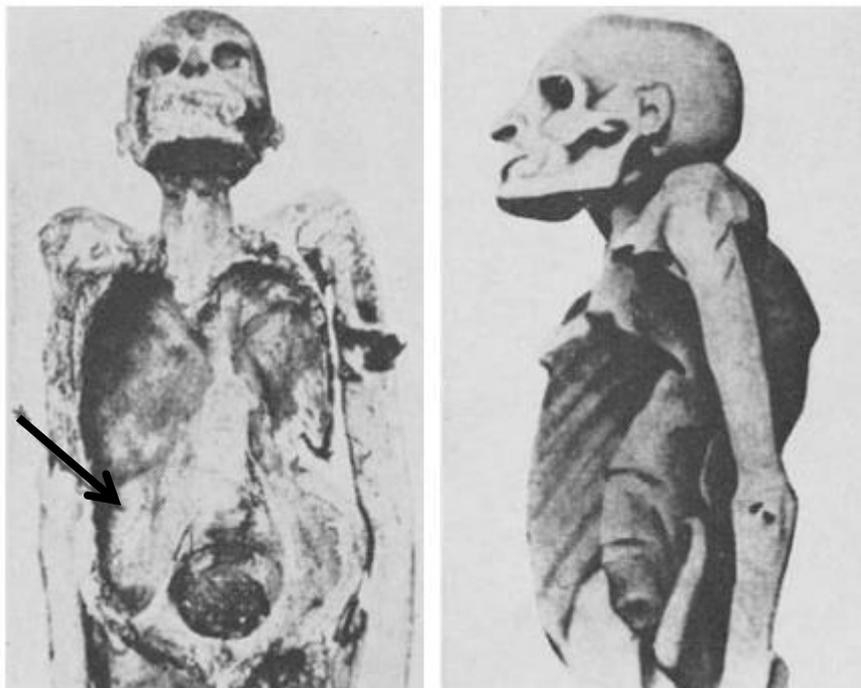
1.1.1 Pré-História e Antiguidade

Supõe-se que o gênero *Mycobacterium* tenha se originado há mais de 150 milhões de anos. Três milhões de anos atrás, um microrganismo ancestral do Mtb pode ter infectado os primeiros hominídeos na África Oriental. Entre 20.000 a 15.000 anos atrás, o ancestral comum do Mtb pode ter surgido. A TB esteve restrita a pequenos grupos até a Revolução Agrícola (aproximadamente 12.500 anos atrás), quando os agrupamentos e tribos cresceram devido ao surgimento de sociedades sedentárias. Desde então, a TB tem estado presente no cotidiano da humanidade, adaptando-se ao seu novo hospedeiro: alocando-se principalmente nos pulmões do ser humano (“um ambiente ao mesmo tempo quente e úmido, arejado e sombrio”), o Mtb encontrou um microecossistema favorável à sua sobrevivência e proliferação (BERTOLLI FILHO, 2001).

As primeiras comprovações da existência da TB em civilizações antigas foram encontradas em múmias egípcias, datadas de 4.400 anos atrás, que revelam deformidades esqueléticas típicas da TB. As lesões e as anormalidades características da doença são ilustradas no início da arte egípcia (BARBERIS *et al.*, 2017). Essas descobertas revelaram que muitos faraós foram acometidos pela TB e morreram muito jovens. Amenófis IV e sua esposa Nefertiti provavelmente morreram de TB em torno de 3.300 anos atrás (ROSEMBERG, 1999).

Papiros médicos propunham inúmeras preparações para combater a tosse hoje diagnosticada como TB. Os egípcios usavam a planta *djaret* (que seria a alfarroba ou a colocíntida), mel, tâmaras ou trevo amarelo. A terapia egípcia também incluía fumigações, destinadas a fazer o paciente inalar as substâncias medicamentosas, mas também para expulsar as respirações patogênicas: utilizavam-se resinas aromáticas, como polpa de tâmaras moída em uma massa; aqueciam-se sete pedras no fogo; colocava-se uma pedra aquecida untada com o emplastro em um pote, com o fundo perfurado; uma haste oca de cana era inserida nesse buraco, e o paciente colocava sua boca na abertura da haste, para inalar o vapor que ela exalava. O procedimento se repetia para as outras seis pedras. Em seguida, o paciente teria de uma alimentação baseada em gordura, como carne, manteiga ou óleo (ZISKIND; HALIOUA, 2007).

Figura 2 – Esquerda: Fotografia de uma múmia egípcia após a remoção do tórax frontal. Pode-se constatar a destruição parcial das vértebras torácicas inferiores e lombares superiores com um abscesso (ver seta) ocupando o músculo psoas direito. Direita: desenho demonstrando deformidade da coluna.



Fonte: MORSE *et al.*, 1964.

Os primeiros documentos escritos descrevendo a TB foram encontrados na Índia e na China e datam de 3.300 e 2.300 anos atrás, respectivamente (BARBERIS *et al.*, 2017). Os termos “consunção” e “tísica”, usados para denominar a TB na Antiguidade e na Idade Média, surgiram na Índia e significam “emagrecimento ou depauperação do corpo” (BERTOLLI FILHO, 2001).

Na Índia, Sushruta, considerado o pai da cirurgia, descreveu a TB em *Sushruta samhita*, um compêndio de trabalhos sobre medicina e cirurgia escrito há 2.600 anos. A TB foi por ele nomeada como *Kshaya* (definhamento) ou *Raja Yakshama* (rainha das doenças). Várias escrituras indianas descreveram métodos para tratar a doença. Além de medicamentos, leite (inclusive humano), uma quantidade moderada de álcool e carne de aves e animais que habitam áreas secas eram recomendados. O *Yajur Veda* recomendava que um tuberculoso deveria viver em altitudes elevadas (TYAGI; DHAR, 2003).

Na China antiga, acreditava-se que sacerdotes taoístas curavam a TB através de medicamentos, acupuntura e talismãs e encantamentos sobrenaturais. Talismãs mágicos ardentes faziam com que o paciente de TB tossisse, o que era considerado um tratamento eficaz. Para curar a doença, os sacerdotes produziam um jato de fumaça queimando trinta e seis encantamentos e instruíam o paciente a inalar seus gases, por mais incômodo que fosse. Sempre que o paciente sentisse formação de muco em sua garganta, era aconselhado a tossir e cuspi-lo. Acreditava-se que o paciente menos afetado pelo “*chi* ímpio” não tinha muita fleuma para expelir, mas se ele era profundamente afetado, tendia a vomitar e a expectorar fortemente até que parasse, e então sua doença seria curada. Quando o elemento iníquo era erradicado, o paciente não precisava mais ser fumigado com encantamentos (TS’UN-YAN, 1971).

Textos famosos da Antiguidade também fazem menção ao que pode ter sido a TB: um pilar de pedra escrito durante o reinado de Hamurabi da Babilônia menciona uma doença pulmonar crônica (4.000 atrás), uma “doença debilitante” foi descrita em um dos primeiros trabalhos médicos encontrados: o chinês *Huang Di nei jing su wen* (5.000 atrás) (FRITH, 2014). A presença e a expansão da TB

na China podem ter sido relatadas como uma doença de transmissão enigmática mas frequente, como encontrado em inúmeras descrições de “Lao-bing” (TB) em textos médicos históricos (LIU *et al.*, 2018). Também se encontra referência à TB em textos hebraicos, como nos livros Deuteronômio e Levítico do Antigo Testamento:

Então eu também vos farei isto: porei sobre vós terror, a tísica e a febre ardente, que consumam os olhos e atormentem a alma; e semeareis em vão a vossa semente, e vossos inimigos a comerão (BÍBLIA SAGRADA, Levítico 26.16 p. 188).

Na Grécia Antiga, a TB era bem conhecida e era chamada de *Phtisis*. Hipócrates descreveu a *Phtisis* como uma doença letal, principalmente em jovens adultos, descrevendo com precisão seus sintomas e as lesões pulmonares em forma de tubérculos (BARBERIS *et al.*, 2017).

Vários médicos greco-romanos da Antiguidade fizeram descobertas assertivas sobre a TB: Isócrates presumiu que a TB era uma doença infecciosa; Aristóteles sugeriu que porcos e bois eram agentes contagiantes (BARBERIS *et al.*, 2017); o médico pessoal do Imperador Romano Marco Aurélio, o grego Cláudio Galeno, postulou que os sintomas da TB incluíam febre, suor, tosse e expectoração manchada de sangue; ele recomendou aos doentes viagens a lugares costeiros e de ar fresco (BARBERIS *et al.*, 2017).

Dentre outros tratamentos empregados na época, encontram-se nos escritos de Plínio, o Jovem, várias prescrições, como:

ingestão de pulmão de lobo cozido em vinho, acompanhado de uma bebida composta de bile de urso, saliva de cavalo e mel (...), carne de lebre e de caracol e a combinação de pó de chifre de cervo e um pouco de terra da ilha de Samos diluídos em vinho de murta. O leite, especialmente o de origem bovina, complementava qualquer prescrição medicamentosa, estando presente em todas recomendações clínicas, desde as primeiras observações registradas sobre a mortal enfermidade. (...) Além disso, alguns derivados minerais ganharam créditos curativos, destacando-se, entre outros, o arsênico e o enxofre, aconselhando-se também a recorrência a eméticos e purgativos e a prática continuada de sangrias (BERTOLLI FILHO, 2001).

Na América, a mais antiga comprovação de existência da TB foi feita em uma jovem cujo corpo mumificado foi encontrado na região onde hoje é o Peru. No pulmão direito havia um nódulo hilar volumoso contendo bacilos do Mtb. Constatou-se que a índia viveu há 3.100 anos. Esse caso é o primeiro diagnóstico bacteriológico de certeza em múmia, comprovando a existência da TB na América na era pré-colombiana (ROSEMBERG, 1999).

Existe um consenso quase universal de que a TB chegou às Américas com seus primeiros imigrantes da Ásia há pelo menos 10 mil anos e deve ter persistido em alguns grupos sociais pequenos e dispersos por milhares de anos até atingir proporções epidêmicas há 1.500 anos, provavelmente na região dos Andes. Há abundantes evidências arqueológicas de que a doença ocorreu em todo o hemisfério antes da chegada dos primeiros exploradores europeus. Não há registro da existência de outra espécie do bacilo da TB além do Mtb (DANIEL, 2000). Outra possibilidade aventada na paleoepidemiologia da TB na América do Norte pré-histórica é que a maioria dos casos da doença é datada do segundo milênio, depois que os vikings com seus bovinos domesticados se estabeleceram em colônias na costa leste. De acordo com documentos escritos eles trocaram bens, incluindo leite de vaca, com grupos indígenas, e esse fato pode ser considerado como o início da possível penetração de cepas europeias de micobactérias na América do Norte antes do século 15 (PRAT; SOUZA, 2003).

Paleontólogos descreveram casos de TB em diversas regiões na América do Norte pré-colombiana. Há confirmações em Pueblo Bonito, atual Novo México, nos Estados Unidos, por volta de 1.190 a 890 anos atrás, e no norte do Arizona, por volta de 1.120 a 920 anos atrás. Estudos demonstraram que a TB era endêmica nessa região durante o auge do desenvolvimento cultural dos povos indígenas ali encontrados. As condições epidemiológicas que teriam promovido a doença nos chamados *pueblos* incluem falta de conhecimento dos germes, condições de vida superlotadas, utensílios de alimentação comuns, pouca ventilação e pouca exposição à luz solar. Casos de TB também foram encontrados em populações próximas ao Mississipi, em Ohio, por volta de 750

anos atrás; e no Tennessee, de 800 anos atrás. No Canadá, são descritos casos de TB em nativos iroqueses na região de Ontário (PRAT; SOUZA, 2003).

Devido à ausência de provas escritas, não há registro de métodos de tratamento contra a TB utilizados pelos povos americanos pré-colombianos.

1.1.2 Idade Média

Na Europa, durante a Idade Média, o registro escrito sobre a TB se tornou esporso. O que não significa que a doença não estava presente. A escrófula, uma doença que afetava os linfonodos cervicais, foi descrita como uma nova forma clínica de TB. Era conhecida na França e na Inglaterra como "o mal do rei" (*king's evil* e *maladie du roi*), pois acreditava-se que as pessoas infectadas poderiam ser curadas após o toque de mão dos reis. A prática estabelecida pelos reis ingleses e franceses continuou por vários séculos. A Rainha Ana foi a última monarca inglesa a usar essa prática (1712). Na França, a prática continuou até 1825 (BARBERIS, 2017). Embora não existam registros do número de mortes e de infectados pela TB nesse período, sabe-se que multidões de tuberculosos existiram por toda a Europa. Como exemplo, "Carlos II da Inglaterra durante os 25 anos de reinado tocou 90.798 escrofulosos" (ROSEMBERG, 1999). Apesar disso, a TB foi praticamente ignorada na Europa Medieval, em parte pelo declínio da vida urbana e pela falta de conhecimento popular, bem como por ser uma doença que leva à morte lentamente (BERTOLLI FILHO, 2001).

A partir dos séculos 15 e 16, com o advento do Renascimento, novos conhecimentos surgiram, incluindo novos conhecimentos sobre doenças. Iniciaram-se várias tentativas médicas de expandir o conhecimento sobre a TB. Destacam-se o médico italiano Girolamo Fracastoro que, em 1546, opôs-se ao princípio hipocrático que argumentava que "um tísico nasce de outro tísico"; também postulou, baseado nos seus conhecimentos da medicina árabe, que a TB era transmitida por "micropartículas" transportadas pelas correntes aéreas que se depositavam em objetos do convívio com a pessoa infectada. O francês Franciscus Sylvius descreveu pela primeira vez "a existência de pequenas

granulações nos pulmões contaminados que, quando ganhavam aspecto purulento, faziam surgir cavidades” e sua dimensão e tamanho anunciavam a gravidade da doença. (BERTOLLI FILHO, 2001). Em 1679, o médico de Amsterdã Sylvius de la Boë foi provavelmente o primeiro a usar o termo tubérculos na tísica do pulmão, que ele denominou *tubercula glandulosa* (FRITH, 2014).

Como tratamento à TB, “médicos romanos recomendavam temporadas em Veneza, com passeios diários de gôndola, devendo o barqueiro cantar canções eróticas” e o consumo de leite, cuja recomendação permaneceu por quase 3 mil anos, desde as civilizações antigas da Pérsia e Índia até o século 19. Eram indicados o leite de jumenta, de cabra, de fêmea de elefante e de camelo. O médico e filósofo persa Avicena, embora tenha sido um dos primeiros a reconhecer a natureza contagiosa da TB (ARMINDO, 2014), indicava como tratamento, além de infusão de rosas vermelhas em mel, que “os homens tíxicos deveriam tomar leite de mulher jovem e bela”, e na Europa, “Petrus Forestus explicava que o leite de mulher deveria ser o mais fresco possível, e portanto sugado diretamente da mama, razão porque ela deveria dormir com o doente” (ROSEMBERG, 1999).

Nas Américas, a ocorrência da TB parece ter diminuído muito antes da chegada dos colonizadores europeus, deixando uma população indígena altamente suscetível a ser devastada pela reintrodução da micobactéria. Na América Central, o padre e cronista espanhol Diego Durán, registrou que, dos 50 a 60 escravos sacrificados no funeral do governante mexicano Axayacatl em 1479, muitos eram corcundas e pode-se supor que alguns deles tinham TB (DANIEL, 2000).

1.1.3 Era Contemporânea

No século 18, na Europa Ocidental, a TB tornou-se epidêmica, com uma taxa de mortalidade de até 900 mortes por 100 mil habitantes por ano. Durante a Revolução Industrial, o aumento de condições sociais particularmente

problemáticas, tais como ambientes de trabalho extremamente degradantes, alojamentos mal ventilados e superlotados, falta de saneamento básico, desnutrição e outros fatores de risco estiveram intimamente associados à doença (BARBERIS *et al.*, 2017).

Na Ásia, e na China especificamente, não há registro histórico de um grave surto de TB, ao contrário da situação na Europa, onde a epidemia dos séculos 18 a 19 constituiu-se em um fenômeno epidemiológico definido e documentado, com impactos culturais e demográficos marcantes. Uma possível explicação para essa disparidade são as diferenças no ritmo da industrialização na China e na Europa. Uma vez que a China não participou da Revolução Industrial e a taxa de urbanização histórica no país raramente excedia 10% da população total, o crescimento da população de patógenos foi impulsionado por transições ecológicas comuns, como o crescimento da população hospedeira e um aumento na urbanização (LIU *et al.*, 2018).

A falta de fármacos eficientes impôs à Medicina da época indicar a climatoterapia como principal recurso de tratamento. Clima montanhoso e marítimo, baixas pressões atmosféricas (consequentemente menor quantidade de oxigênio) e ar puro, temperaturas amenas e constantes ao longo do ano, e locais com insolação abundante (VIEIRA, 2011) eram indicados. Por outro lado, alguns médicos indicavam presença de ozônio na atmosfera como elemento natural curativo da TB (ESPINOZA, 2008).

Além desses tratamentos, sete outros, chamados de “septeto da panacea”, por serem indicados para todos os males, eram: sangria, purgativos, ventosas, vesicatórios, eméticos, sanguessugas e clísteres. Os seis primeiros eram procedurais em todos os centros médicos. A sangria, técnica estipulada por Galeno, foi praticada quase até o final do século 19. Indicava-se até para os doentes tuberculosos, pois acreditava-se que, ao retirar-lhes o sangue, as hemoptises diminuiriam. Ao contrário, os pacientes tornavam-se anêmicos, ficando ainda mais debilitados (ROSEMBERG, 1999). Era também indicada alimentação rica em carboidratos e longas cavalgadas (BERTOLLI FILHO, 2001).

A palidez anêmica das pessoas afetadas pela TB deu origem ao termo “peste branca” no século 18. Os termos consunção e tísica continuaram sendo usados até o século 18, porém, o médico e pesquisador Johann Lukas Schönlein cunhou o termo “tuberculose” no século 19 (BARBERIS, 2017), que passou a ser usado também por Hermann Brehmer, Jeain Antoine Villemin e Robert Koch (FRITH, 2014).

René Théophile Hyacinthe Laennec, lembrado pela invenção do estetoscópio, elucidou a patogênese da TB e unificou o conceito da doença, tanto a pulmonar como a extrapulmonar. Laennec versou claramente sobre a patologia da TB, como também descreveu a maioria dos sinais físicos causados por ela e introduziu termos para descrever essas descobertas que ainda estão em uso atualmente. A compreensão moderna da TB começou com o tratado de Laennec. Nessa época, as taxas de mortalidade em Londres, Estocolmo e Hamburgo aproximavam-se de 800 a 1.000 casos em cada 100 mil pessoas por ano (DANIEL, 2006).

Somente no ano de 1865, por meio das experiências realizadas pelo cirurgião militar francês Jean Antoine Villemin foi possível constatar a condição infecciosa e inoculável da TB. Os experimentos de Villemin consistiram na inoculação em diversas espécies de cobaias saudáveis de “uma pequena quantidade de líquido purulento de uma cavidade tuberculosa” removida na autópsia de um indivíduo que havia morrido de TB, resultando no adoecimento de todos os animais utilizados. Villemin concluiu que a TB é uma doença contagiosa e dependente de um agente causal específico, uma forma de vida “infinitamente pequena”. (BERTOLLI FILHO, 2001). Mais ou menos na mesma época, William Budd escreveu sugerindo que a TB “é disseminada pela sociedade por germes específicos... expelidos por pessoas... sofrendo da doença” (DANIEL, 2006).

Receituários de pessoas ilustres, como o pianista e compositor Frédéric Chopin, de meados do século 19, podem elucidar mais detalhadamente como a TB era tratada antes da descoberta da estreptomicina:

opiáceos (xaropes e injeções de morfina), ferruginosos, creosoto, pomada de iodeto de potássio nas axilas, exercícios (dança para a primeira), sanguessugas, sangrias, bálsamo de Peru e musgo da Islândia. É interessante que após a descoberta da estreptomicina, estudaram-se muitos musgos, entre eles o da Islândia, do qual se isolou um antibiótico com certo poder bactericida *in vitro* sobre o *Mycobacterium tuberculosis* (ROSEMBERG, 1999).

A história da TB mudou drasticamente em 24 de março de 1882, quando Hermann Heinrich Robert Koch apresentou à Sociedade Fisiológica de Berlim demonstrações do bacilo da TB que ele havia identificado, além de seus famosos postulados, que até hoje estabelecem o padrão para a demonstração de etiologia infecciosa (DANIEL, 2006).

Koch comprovou que a TB é uma patologia causada exclusivamente pelo bacilo do gênero *Mycobacterium*; que sua forma de contágio é resultado da eliminação da bactéria do corpo, através do espirro, de gotículas de saliva e de catarro; que a TB afeta tanto o ser humano quanto animais; que as gotículas de Pflüger que o enfermo expele são extremamente perigosas, pois aumentam as chances de infecção dos sadios. Graças ao seu postulado, aumentou-se a cobrança da sociedade para que médicos e infectados seguissem regras sanitárias rígidas, como desinfecção de objetos pessoais e de cuidado dos doentes (BERTOLLI FILHO, 2001). As contribuições de Koch para a bacteriologia fizeram com que ele fosse agraciado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1905 por sua elucidação da etiologia da TB (DANIEL, 2006).

Em 1890, Koch declarou ter isolado uma substância de bacilos da TB que poderia “tornar inofensivas as bactérias patogênicas encontradas em um corpo vivo e fazer isso sem desvantagem para o corpo”. A substância foi chamada de tuberculina e injeções dela rapidamente entraram em voga como tratamento para a doença (DANIEL, 2006). Porém, a eficácia da vacina como terapia contra a TB foi um desastre comprovado, levando a inúmeras mortes, pois as doses de tuberculina “desencadearam intensas reações sistêmicas e graves progressões lesionais, com grandes destruições pulmonares e generalização da doença, levando rapidamente à morte” (ROSEMBERG, 1999).

O período sanatorial de atendimento aos pacientes com TB iniciou em 1854, quando o médico Hermann Brehmer inaugurou a primeira instituição especializada no tratamento de tuberculoses, localizada nas montanhas da Silésia (MARTINI *et al.*, 2017).

As diretrizes internacionais para o combate à TB consolidadas no final do século 19 centralizaram-se em dois estabelecimentos: o dispensário e o sanatório. As funções principais dos dispensários eram a busca por focos de contágio, a divulgação de noções de higiene e a prestação de assistência médica e social aos tuberculosos. Já as funções dos sanatórios eram o isolamento nosocomial e o tratamento contínuo. Através dessas duas instituições, pretendia-se dificultar a proliferação da TB (ANTUNES; WALDMAN; MORAES, 2000).

O tratamento nos dispensários era preferencialmente voltado às classes mais pobres. Suas atividades abrangiam de exames diagnósticos, encaminhamento para consultórios médicos e serviços de enfermagem, a assistência social aos doentes, com a colaboração de entidades filantrópicas, que distribuíam medicamentos, roupas e alimentos. O tratamento nos sanatórios podia durar vários anos e exigia uma rígida disciplina dos internos: higiene, repouso, alimentação, ar puro, e acompanhamento médico. Acreditava-se que a hospitalização possibilitaria melhorar a alimentação e tornar os efeitos de um acompanhamento médico prolongado mais efetivo, além de reduzir o contágio (ANTUNES; WALDMAN; MORAES, 2000).

Até o início do século 20, antes do surgimento dos fármacos antiTB, foram desenvolvidas várias técnicas cirúrgicas como tratamento da TB, dentre elas, o colapso pulmonar, o pneumotórax, drenagens cavitárias, toracoplastia, lobectomia e ressecção do ápice do lobo superior do pulmão, sendo esta até hoje a escolha preferencial em determinados casos, quando o tratamento padrão da TB apresenta resistência (MARSICO, 2006).

1.1.4 História da TB no Brasil

Os primeiros povos das Américas quase certamente viviam em grupos populacionais pequenos e dispersos. Há registros de epidemias de TB na região dos Andes há 1.500 anos. Essa epidemia provavelmente não alcançou a região onde é hoje o Brasil, pois os nativos brasileiros eram extremamente susceptíveis à doença quando da chegada dos exploradores europeus (DANIEL, 2000).

Durante a colonização portuguesa, colonos e jesuítas infectados pela TB, ao manterem contato permanente com os indígenas, proporcionaram o adoecimento e a morte de muitos nativos. Registros indicam que o Padre Manuel da Nóbrega, que aportou no Brasil em 1549, foi o primeiro indivíduo conhecido portador de TB no país. Cartas dos jesuítas Inácio de Loyola e José de Anchieta, datadas de 1555 e 1583 respectivamente, destinadas ao reino de Portugal, fazem referências a quadros clínicos similares à TB: “os índios, ao serem catequizados, adoecem, na maior parte, com escarro, tosse e febre, muitos cuspiendo sangue, a maioria morrendo com deserção das aldeias” (MACIEL *et al.*, 2012).

Estima-se que a mortalidade por TB, na época do Brasil Imperial, aproximava-se de 660 por 100 mil habitantes. Da mesma forma que na Europa durante a Revolução Industrial, a epidemia de TB no Brasil se espalhou pela maioria das cidades, afetando a população mais pobre, estabelecida em locais com moradias insalubres, com falta de higiene e alimentação deficiente (MACIEL *et al.*, 2012).

Ao longo do século 19 e no início do século 20, devido à negligência dos governos, à falta de informação e acesso a saneamento básico da maioria da população, a TB se tornou a principal causa de morte no Rio de Janeiro. Nesse período, a TB registrava cerca de 700 mortes a cada 100 mil habitantes (MACIEL *et al.*, 2012).

As primeiras iniciativas voltadas à organização de serviços diferenciados de atenção aos tuberculosos foram movidas no campo da filantropia, em especial

por intermédio da Liga Brasileira contra a Tuberculose, criada em 1900 (ANTUNES, WALDMAN; MORAES, 2000).

No Brasil, desde o período da colonização até a criação dos sanatórios e dispensários a partir da década de 1920, as Santas Casas de Misericórdia amparavam os infectados com alimentação e descanso, desempenhando um papel importante e solidário na atenção aos tuberculosos. No entanto, as altas taxas de mortalidade se mantiveram até meados do século 20, época na qual o advento da terapia farmacológica passou a surgir em todo o mundo (MACIEL *et al.*, 2012).

1.2 A BACTÉRIA

O gênero *Mycobacterium* é o único da família *Mycobacteriaceae*, que compreende mais de 100 espécies, e são assim chamadas pois possuem ácido micólico em sua parede celular (COELHO; MARQUES, 2006), o que lhes confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (BRASIL, 2018b).

A espécie-tipo do gênero é o *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo responsável por cerca de 98,5% dos casos de infecção de TB (WHO, 2018a). A TB também pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que formam o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microtti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Outras espécies são denominadas micobactérias não causadoras de TB (BRASIL, 2018b).

As espécies Mtb, *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium canettii* são patógenos humanos, enquanto *Mycobacterium microtti* é patógeno de roedores, *Mycobacterium pinnipedi* infecta focas e leões marinhos, *Mycobacterium caprae* infecta ovinos e caprinos e *M. bovis* possui um espectro maior de espécies hospedeiras, incluindo bovídeos e humanos (Bañuls *et al.*, 2015).

As bactérias do Complexo Mtb têm sua estrutura bacilar apresentando-se como bacilos finos, ligeiramente curvos, medindo de 0,2 a 0,6 µm de diâmetro

e 1 a 10mm de comprimento. Os bacilos são imóveis, não esporulados, não capsulados, aeróbios, álcool-ácido resistente (BAAR), e sua faixa de temperatura ótima de crescimento é de 35 a 37 °C. (COELHO; MARQUES, 2006). Seu genoma contém 4.000 genes, dos quais 3.924 já foram decodificados e 4.411.529 pares de bases nucleotídeas. (ROSEMBERG, 1999).

Figura 3 – Um exemplo de imagem de esfregaço de expectoração.



Fonte: Khutlang *et al.*, 2008.

1.2.1 Epidemiologia

A probabilidade de uma pessoa ser infectada pela bactéria da TB depende de fatores externos. Entre eles, pode-se citar o grau de infectividade do caso-índice, a duração do contato e o tipo de ambiente compartilhado. Estima-se que uma pessoa com TB infecte de 10 a 15 pessoas por ano (BRASIL, 2018b).

Após a transmissão pelas vias aéreas, o período de incubação dura cerca de três dias e, a partir de então, o período de reprodução das micobactérias tem ciclo de 18 horas. O organismo dá início à reação de combate ao bacilo através

de resposta imunitária inespecífica (surgimento de secreção, fagocitose e reação inflamatória exsudativa) e, logo depois, por meio de reações imunológicas específicas, com a ampliação da capacidade de fagocitose das células mobilizadas contra os bacilos (BRASIL, 2018b).

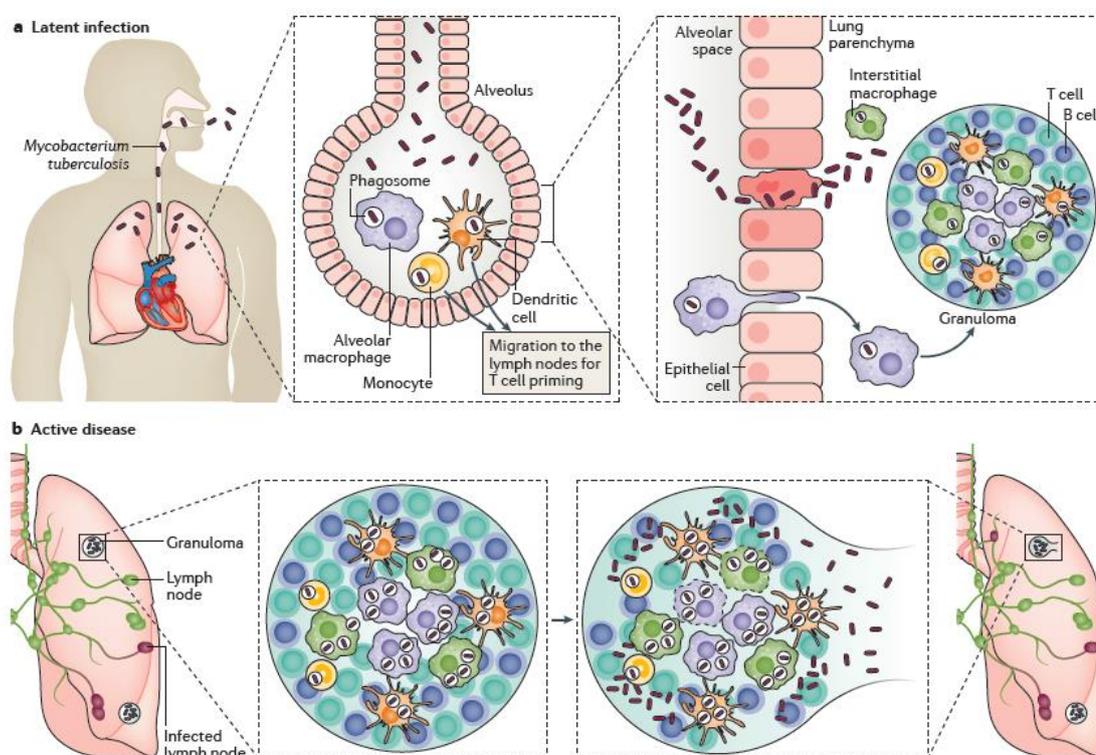
A fagocitose é feita por macrófagos alveolares e células dendríticas que saem do sistema linfático em direção ao linfonodo regional e formam o complexo de Ghon. Ao mesmo tempo, os fagócitos penetram no parênquima pulmonar, o que dá início a um foco inflamatório, para onde outros macrófagos serão atraídos. É esse acúmulo de células inflamatórias, coordenadas por linfócitos T, ao redor dos bacilos que forma um granuloma. As células T são fundamentais para a estabilidade do granuloma, uma vez que elas ficam em contato com fagócitos mononucleares e influenciam seu estado de diferenciação e ativação (TEIXEIRA *et al.*, 2007).

Como pode-se observar na Figura 4, o desenvolvimento da doença pode seguir caminhos diversos: o primeiro foco da infecção usualmente resulta em uma lesão inflamatória, localizada na região subpleural. Em seguida, entre três a oito semanas, os bacilos formam colônias que produzem uma inflamação, o que torna patente a destruição de tecidos pulmonares (PAI *et al.*, 2018). O organismo reage fazendo com que células linfócitas e histiocitárias cubram a lesão, possibilitando a constituição de um granuloma. Os bacilos, entretanto, se propagam livremente pela via linfática para os gânglios satélites da região; caracterizando o chamado complexo primário de Ranke. O foco pulmonar regressivo, visível nas radiografias, é chamado de foco de Gohn. Cerca de 90% dos infectados conseguem bloquear o avanço da doença, a partir da formação do complexo primário de Ranke, permanecendo apenas com a TB latente. (SÃO PAULO, s. d.).

É possível que a infecção regrida a ponto de chegar à cura espontânea, seja por causa das respostas imunes inatas ou por causa da imunidade adquirida das células T. Indivíduos que eliminaram a infecção podem apresentar resultados negativos no teste tuberculínico (TST) ou no teste de liberação de interferon- γ (IGRA). Alguns indivíduos eliminam o patógeno, mas retêm forte

memória de resposta de células T e serão positivos no TST ou no IGRA (PAI *et al.*, 2018). No entanto, a doença pode evoluir para uma forma crônica ou para a TB progressiva aguda. É possível também que a ILTB converta-se em TB ativa, mesmo após anos de latência (Figura 4) (PAI *et al.*, 2018).

Figura 4 – Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. a) A Mtb entra nos pulmões por inalação, atinge o espaço alveolar e encontra os macrófagos alveolares residentes e formação do granuloma. b) As bactérias replicam dentro do granuloma em crescimento, que não contém a infecção; as bactérias se disseminam pelos pulmões e até mesmo para outros órgãos, incluindo o cérebro.



Fonte: Pai *et al.*, 2018.

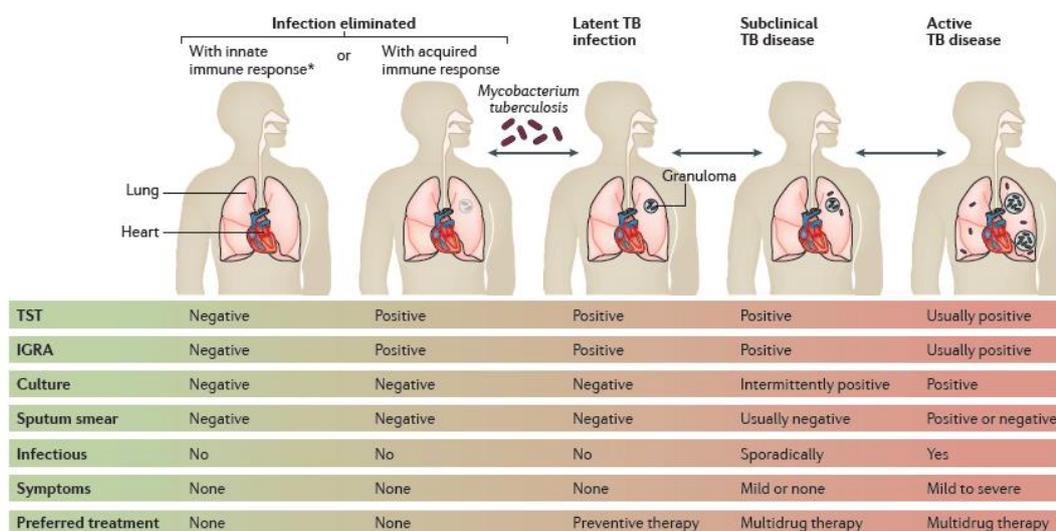
1.2.2 ILTB e TB ativa

Embora a TB possa ser vista como um contínuo dinâmico desde a infecção pelo Mtb até a doença infecciosa ativa, os pacientes, por questões clínicas e de saúde pública, são considerados como portadores de infecção latente (ILTB) ou TB ativa. Indivíduos podem avançar ou retroceder posições na Figura 5,

dependendo das alterações na imunidade e nas comorbidades. Se o patógeno não for eliminado, as bactérias persistem em um estado latente que pode ser detectado como resultados positivos de TST ou IGRA. Esses testes induzem respostas de células T contra antígenos de *Mtb* (PAI *et al.*, 2018).

Pacientes com TB subclínica podem não relatar sintomas, mas serão positivos para a cultura (são geralmente negativos para baciloscopia devido à baixa carga bacilar). Pacientes com TB ativa apresentam sintomas como tosse, febre e perda de peso, e o diagnóstico geralmente pode ser confirmado com baciloscopia de escarro, cultura e testes moleculares. Pacientes com TB ativa podem às vezes ser negativos no TST ou no IGRA por causa da anergia induzida pela própria doença ou imunossupressão causada por comorbidades, como a infecção por HIV ou desnutrição (PAI *et al.*, 2018).

Figura 5 – O espectro da TB – da infecção pelo *Mtb* à TB ativa (pulmonar).



Fonte: Pai *et al.*, 2018.

Indivíduos com TB subclínica ou ativa devem receber um dos esquemas de tratamento recomendados para TB ativa, que consistem em uma fase intensiva com quatro medicamentos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e

etambutol), seguida por uma fase de continuação mais longa com dois medicamentos (rifampicina e isoniazida) (PAI *et al.*, 2018).

Estima-se que cerca de 1,7 bilhão de pessoas, 23% da população mundial, tenha TB latente e, portanto, esteja em risco de desenvolver TB ativa durante sua vida (WHO, 2018a).

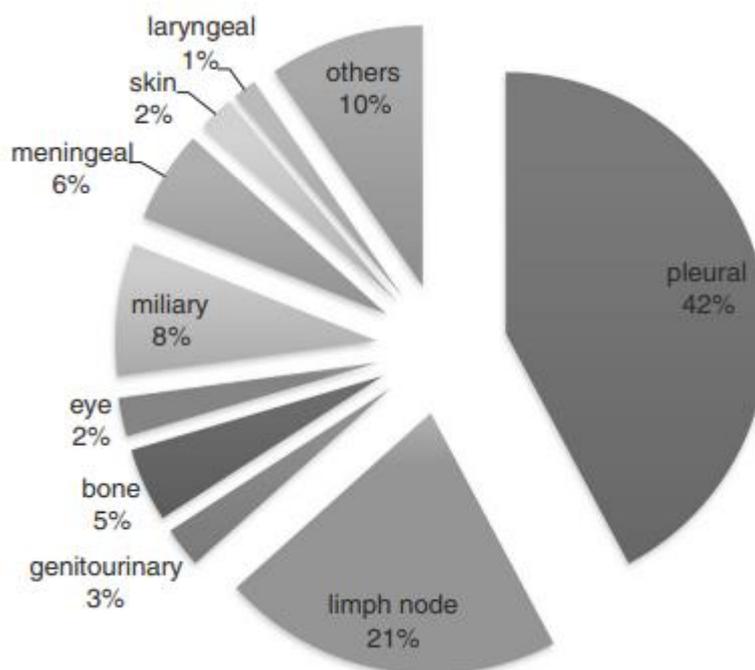
1.2.3 Outras formas de TB

A TB extrapulmonar constitui cerca de 15 a 20% de todos os casos de TB em pacientes imunocompetentes e responde por mais de 50% dos casos em indivíduos HIV-positivos. Os gânglios linfáticos são o local mais comum de infecção, seguido da cavidade pleural, regiões osteoarticular, genitourinária, cutânea, meningoencefálica, abdominal e linfática. Praticamente todos os locais do corpo podem ser afetados. Como a apresentação clínica da TB extrapulmonar é atípica, as amostras de tecido para a confirmação do diagnóstico podem ser difíceis de obter, e os métodos de diagnóstico convencionais podem ter assertividade inconsistente. A disponibilidade de tomografia computadorizada, laparoscopia e endoscopia por ressonância magnética tem ajudado na localização anatômica da TB extrapulmonar (SHARMA; MOHAN, 2004).

A doença geralmente responde ao tratamento medicamentoso antiTB padrão. A biópsia e/ou cirurgia são necessárias para se obter amostras de tecido para diagnóstico e tratamento de complicações (SHARMA; MOHAN, 2004).

No Brasil, a taxa de TB extrapulmonar aumentou de 6,8 por 100 mil habitantes em 1981 para 7,0 por 100 mil habitantes em 1991. No período entre 2001 e 2009, uma redução de 23,7% foi observada no número de casos de TB pulmonar, mas apenas uma redução de 5,9% para o número de casos de TB extrapulmonar. Embora acometa principalmente adultos, um quarto de todos os casos de TB extrapulmonar ocorreu em crianças com menos de 14 anos de idade (GOMES *et al.*, 2014). O gráfico a seguir mostra um levantamento dos locais clínicos de TB extrapulmonar no Brasil de 2007 a 2011:

Gráfico 1 – Locais clínicos de TB extrapulmonar no Brasil, 2007 a 2011.



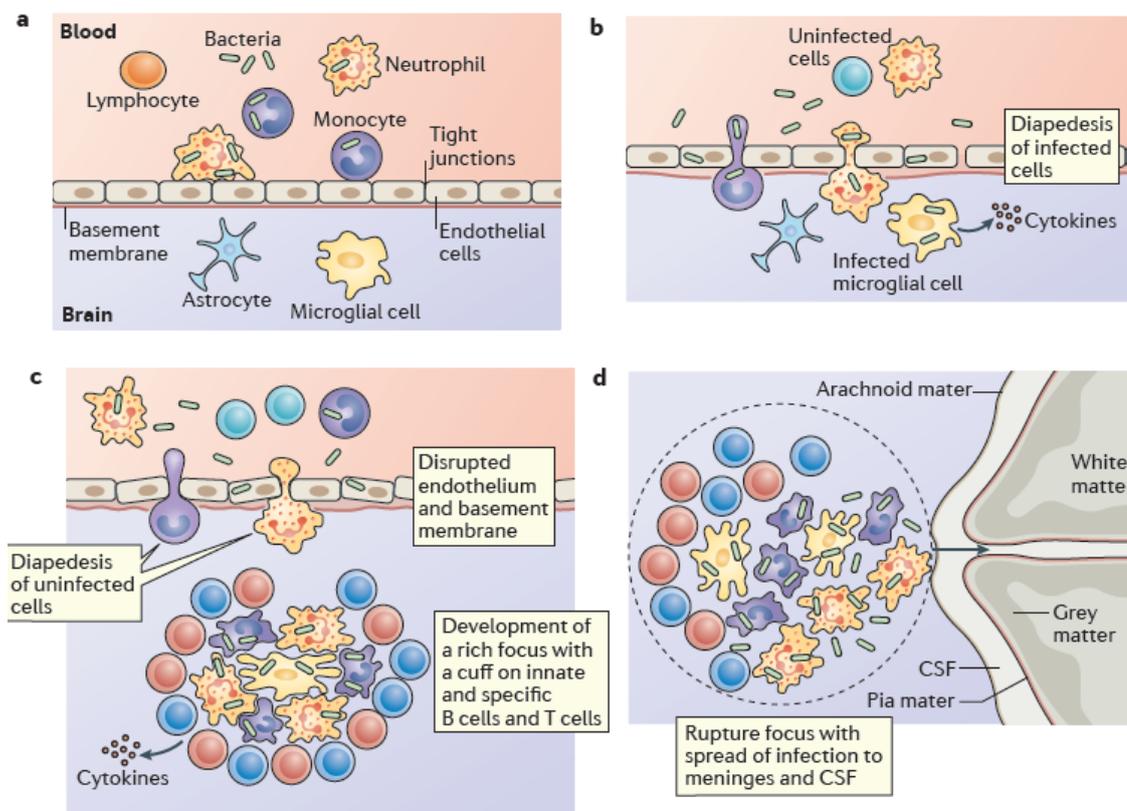
Fonte: GOMES *et al.*, 2014.

1.2.4 TB meningoencefálica e osteoarticular

A TB meningoencefálica (TBM) ou meningite tuberculosa é a forma mais letal e incapacitante da doença. Em pacientes coinfetados com o HIV, essa forma de TB possui mortalidade próxima a 50%; a forma multirresistente da TBM em pacientes com HIV alcança praticamente 100% de mortalidade. O diagnóstico de TBM é difícil de determinar, portanto, a doença pode ser subnotificada, mas sugere-se que a carga global de TBM poderia ser de pelo menos 100 mil casos por ano região (Wilkinson *et al.*, 2017).

Como pode ser visto na Figura 6, a disseminação dos bacilos ocorre através do sangue, seja através da extensão direta da infecção local ou através dos gânglios linfáticos. O Mtb pode atingir os capilares sanguíneos do cérebro dentro das células ou como bacilos extracelulares (o mecanismo preciso é desconhecido) (Wilkinson *et al.*, 2017).

Figura 6 – Ilustração do mecanismo de infecção de TBM.



Fonte: Wilkinson et al., 2017.

Os sintomas da TBM incluem dor de cabeça, febre, vômitos e rigidez da nuca. Sem tratamento, os sintomas meningíticos tornam-se progressivamente mais dominantes. Perda de consciência e déficits neurológicos focais, com paralisias dos nervos cranianos – em grande parte no quinto e terceiro nervos – em cerca de 50% dos pacientes e fraqueza dos membros (hemiplegia ou paraplegia) em torno de 10% dos pacientes. A morte é quase certa, a menos que o tratamento antiTB seja aplicado (Wilkinson *et al.*, 2017).

A TB osteoarticular (TBO) é desenvolvida por 1% a 3% dos casos registrados. A TBO vertebral é a forma mais comum de TB esquelética, sendo responsável por aproximadamente 50% de todos os casos. As principais áreas de inoculação dos bacilos são, em ordem de frequência: coluna, quadril, joelho, pé, cotovelo, mão, ombro, bainhas da bursa, e outros locais. Em geral, a TBO é

monoarticular ou em um segmento localizado da coluna vertebral; entretanto, em aproximadamente 10% dos pacientes, múltiplas lesões podem ser detectadas clínica e radiologicamente (TULI, 2002).

Se a TBO for diagnosticada e tratada precocemente, 90% a 95% dos pacientes alcançam a cura com função quase normal. A base do tratamento é a quimioterapia antiTB de múltiplas drogas (por 12 a 18 meses) e exercícios da articulação envolvida durante o período de cicatrização. A intervenção cirúrgica é necessária quando o paciente não está respondendo ao tratamento medicamentoso após 4 a 5 meses de quimioterapia (sinovectomia e desbridamento), o resultado terapêutico não é satisfatório (artroplastia excisional para quadril ou cotovelo) ou o estado curado resultou em anquilose dolorosa (artrodese do tornozelo, do punho ou do joelho). A substituição da articulação pode ser considerada se a doença permanecer inativa por 10 anos ou mais (TULI, 2002).

1.3 IMUNOLOGIA

1.3.1 BCG

No início do século 20 (1902), Edmond Nocard isolou uma cepa virulenta de *Mycobacterium bovis* do leite de uma novilha com mastite tuberculosa. Essa linhagem foi enviada ao Instituto Pasteur e utilizada como fonte de muitas subcepas de diferentes pesquisas que se desenvolveram durante a década de 1920 e nos anos seguintes (LUCA; MIHAESCU, 2013). Atualmente, a única vacina disponível contra TB é a vacina BCG, obtida da cepa atenuada do bacilo *M. bovis* que perdeu sua virulência. Todas as cepas de *M. bovis* BCG existentes originam-se da linhagem de BCG desenvolvida por Albert Calmette e Camille Guérin de 1908 a 1919, assim chamada em homenagem aos pesquisadores (Bacilo Calmette-Guérin). Sua primeira utilização ocorreu em 1921 em uma

criança recém-nascida de mãe que havia falecido devido à TB (Oettinger *et al.*, 1999).

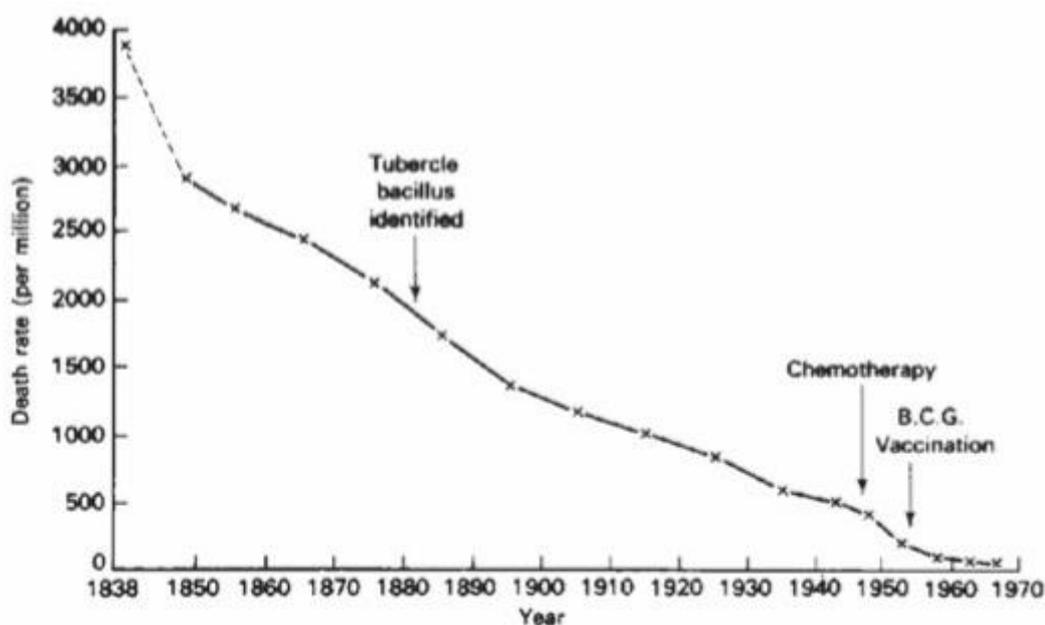
As subcepas mais utilizadas da vacina BCG incluem Connaught, Danish, Glaxo, Moreau, Pasteur e Tokyo – todas apresentam diferenças morfológicas, bioquímicas e imunológicas (Oettinger *et al.*, 1999). No Brasil, a vacina começou a ser usada em 1927 e a cepa utilizada é chamada de BCG Moreau-Rio de Janeiro (BRASIL, 1998). A partir de janeiro de 2018, a vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) – cepa Russian, desenvolvida na Serum Institute India, passou a ser utilizada no SUS, em substituição à vacina BCG cepa Moreau (BRASIL, 2018a). A BCG provoca primo-infecção artificial e inofensiva. Essa infecção artificial contribui para aumentar a resistência do indivíduo caso ocorra infecção por bacilos virulentos (BRASIL, 1998).

O uso da vacina tem sido controverso desde sua introdução. Pesquisadores que se posicionam contra a eficácia da vacinação argumentam, no caso da TB, que os Estados Unidos nunca introduziram a BCG e mesmo assim erradicaram a doença. Thomas McKeown, em seu livro “*The modern rise of population*” (1977), argumentou que o declínio na mortalidade geral teve como fatores uma melhor nutrição, mudança nos padrões reprodutivos e no ambiente sociocultural, como pode ser inferido através da Figura 7 (OSTRY; FRANK, 2010).

No mundo, mais de 90% dos recém-nascidos são vacinados com a BCG (BCG World Atlas, 2018). No Brasil, embora o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose (2018) informe que a cobertura pela BCG é universal e a vacinação é usualmente realizada nos primeiros dias de vida, o BCG World Atlas atesta que a cobertura de aplicação da vacina seja de 86,9% da população (2017).

É importante esclarecer que embora a BCG não impeça a infecção e o desenvolvimento da TB pulmonar, ela pode conferir certo grau de proteção para a TB meningocócica e para as formas disseminadas da doença (CASTIÑEIRAS *et al.*, 2004).

Figura 7 – Dados estatísticos sugerem que o declínio histórico na mortalidade por TB independe da vacinação por BCG.



Fonte: Masterjohn, C., The Weston A. Price Foundation, 2013.

1.3.2 Outras vacinas

Nos últimos anos, vários estudos têm sido realizados para o desenvolvimento de vacinas de DNA, cuja função é codificar as proteínas dos microrganismos.

O desenvolvimento de uma vacina gênica contra o Mtb tem sido buscado através da codificação do antígeno 85 (Ag 85) e a proteína de choque térmico de 65 kDa (hsp65) (RODRIGUES JÚNIOR *et al.*, 2004).

A vacina DNA-hsp65, além de proteger contra a infecção experimental, também apresenta atividade terapêutica, isto é, tem capacidade de curar os animais que foram previamente infectados nos testes, inclusive aqueles com cepas multidrogas resistentes e com ILTB. De acordo com Rodrigues Júnior *et al.*, a DNA-hsp65 “é capaz de induzir a produção de citocinas de padrão Th1 tal

como IFN- interferon-gama, associadas ao controle da doença”. Também “é capaz de estimular clones de células CD8 citotóxicos e CD4 que podem ser caracterizados como células de memória sendo responsáveis por conferir imunidade duradoura contra a infecção”.

Também testada na terapia antiTB, a vacina de DNA-hsp65 provoca uma alteração no padrão de resposta imune, induzindo à secreção de citocinas de padrão Th1 e formando um ambiente favorável à erradicação do Mtb. Para o desenvolvimento de uma vacina de DNA contra a TB, o pesquisador Célio Lopes Silva e sua equipe introduziram o gene de um dos antígenos imunodominantes de micobactérias, a proteína de estresse hsp65 de *M. leprae* nos plasmídeos pCDNA3 ou pHMG. A produção de anticorpos específicos pelos camundongos imunizados com o DNA hsp65 foi observada duas semanas após a terceira dose do plasmídeo e foi altamente efetiva para protegê-los contra infecção posterior com Mtb (RODRIGUES JÚNIOR *et al.*, 2004).

Os resultados dos testes comprovaram que a vacina de DNA cura a infecção e a doença estabelecida, além de impedir sua reativação. Ela foi considerada segura e eficaz, por ser administrada em uma única dose e por estimular largamente a resposta imunológica, tem efeito duradouro e pode contribuir consideravelmente para a diminuição da incidência da doença (RODRIGUES JÚNIOR *et al.*, 2004).

2. FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TB

O tratamento da TB tem como objetivo a cura (prevenindo sua morbimortalidade) e a rápida interrupção da transmissão da doença (tornando os pacientes não infecciosos). Para tanto, os fármacos utilizados devem ser capazes de eliminar rapidamente a população bacteriana, impedir a seleção de cepas resistentes às drogas (consequentemente, o surgimento de TBMR e TBXDR) e esterilizar a lesão, prevenindo sua recidiva (Rabahi *et al.*, 2017).

Tratamentos eficazes com drogas foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 1940, com o uso da estreptomicina e do ácido para-aminossalicílico. Na década seguinte, o Brasil optou por utilizar isoniazida e estreptomicina, duas vezes por semana. A partir de 1960, diante da resistência bacteriana e do aumento de casos de óbitos por TB, o esquema terapêutico foi padronizado e o tratamento atualmente recomendado para casos de TB suscetível a drogas é um regime de seis meses de quatro medicamentos de primeira linha: isoniazida (H ou INH), rifampicina (R ou RIF), pirazinamida (Z ou PZA) e etambutol (E ou EMB), como pode ser visto na Tabela 1 (RABAHI *et al.* 2017). As fórmulas estruturais dessas substâncias estão na Figura 7.

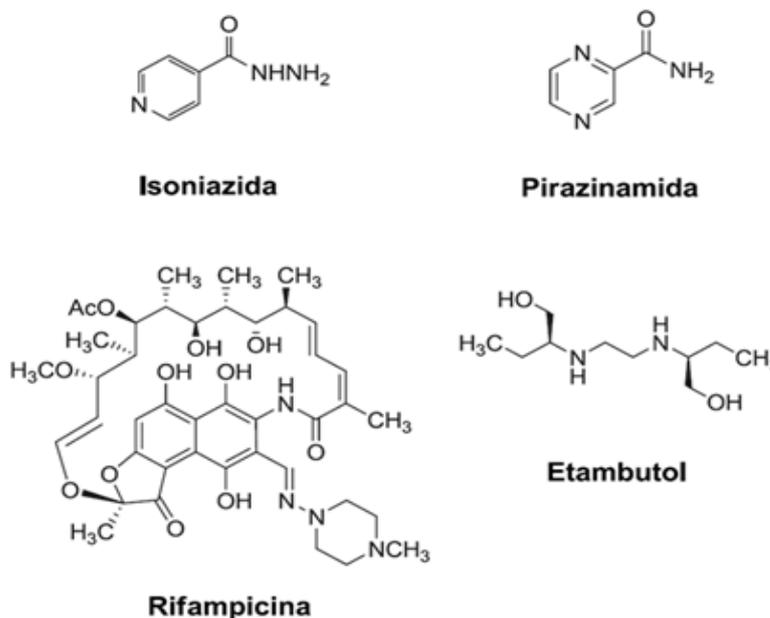
Tabela 1 – Evolução do esquema terapêutico para TB ativa.

Ano	Esquemas Terapêuticos	Duração (meses)
1944	Estreptomicina	24
1952	SH	18
1964*	SHP	18
1965	3SHP/3HP/6H	12
1971	3SHT/HT	12
1979	2HRZ/4HR	6
2009	2RHZE/4RH	6

Nota: Estreptomicina (S), Isoniazida, Ácido para-amino salicílico (P), Tiacetazona (T), Pirazinamida (Z), Rifampicina (R) e Etambutol (E). *A partir do ano de 1964, a CNCT padronizou os esquemas terapêuticos para o tratamento da tuberculose em todo o Brasil.

Fonte: Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Educação a Distância. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Educação a Distância; coordenado por Maria José Procópio. Rio de Janeiro: EAD/ENSP, 2008.

Figura 8 – Fórmulas moleculares das substâncias usadas no tratamento da TB.



Fonte: LIMA, C. H. S.; BISPO, M. L. F.; SOUZA, M. V. N. de. **Pirazinamida:** um fármaco essencial no tratamento da tuberculose. Ver. Virtual Quim., 2011, 3 (3), 159-180. Data da publicação na Web: 10 de agosto de 2011. <http://www.uff.br/rvq>

2.1 MÉTODOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHAS

Os medicamentos de primeira linha são pró-fármacos, ou seja, compostos que apenas liberam sua porção ativa no local de ação ou próximo dele mediante reação química ou enzimática, pois precisam de biotransformação prévia para promover o efeito farmacológico desejado (CHIN; FERREIRA, 1999). Os principais fármacos funcionam da seguinte forma no combate à TB:

A isoniazida, descoberta em 1952, é um pró-fármaco que tem capacidade de penetrar nos macrófagos e, por isso, pode ser usada tanto contra a TB ativa quanto contra a ILTB. Atua na inibição da biossíntese do ácido micólico (que é o principal componente da parede celular do bacilo) e outros processos metabólicos do bacilo, causando danos ao DNA e consequente morte do Mtb.

Os genes em que ela atua são *katG*, *inhA*, *ndh* e *ahpC* (SMITH; WOLFF; NGUYEN, 2013; FIOCRUZ).

A pirazinamida, também descoberta em 1952, é derivada do ácido nicotínico, tem estrutura parecida com a da isoniazida, porém não possui resistência cruzada com a droga. Desempenha um papel único na diminuição da duração do tratamento antiTB, atuando na inibição da trans-tradução, que é um processo envolvido no resgate de ribossomos que pararam durante o processo de decodificação de RNA (Shi *et al.*, 2011). Os genes que realizam essa atividade nos bacilos são *pncA* e *rspA* (SMITH; WOLFF; NGUYEN, 2013; FIOCRUZ).

O etambutol, descoberto em 1961, parece inibir a síntese de um ou mais dos seus metabólitos, comprometendo o metabolismo celular, impedindo a multiplicação dos bacilos e causando sua morte. Também atua na inibição da síntese de arabinogalactana, cuja produção é feita pelos genes *embCAB* e *embR* (SMITH; WOLFF; NGUYEN, 2013; FIOCRUZ).

Por fim, a rifampicina, descoberta em 1966, é um antibiótico semi-sintético que inibe a transcrição gênica (processo em que um gene da sequência de DNA é copiado para sintetizar uma molécula de RNA) por bloqueio através da formação de um complexo fármaco-enzimático estável, além de possuir atividade bactericida. O gene responsável pela transcrição no *Mtb* é *rpoB* (SMITH; WOLFF; NGUYEN, 2013; FIOCRUZ).

Os fármacos de segunda linha, listados na Tabela 2, são utilizados para o tratamento da TB resistente à rifampicina (TBRR) e TBMR e podem ser classificados como fluoroquinolonas (Grupo A), aminoglicosídeos (Grupo B), outros agentes principais (Grupo C) e agentes adicionais (Grupo D).

Tabela 2– Classe de drogas antiTB de segunda linha.

Grupo A.	Fluoroquinolonas	levofloxacina moxifloxacina gatifloxacina						
Grupo B.	Aminoglicosídeos	amicacina capreomicina kanamicina estreptomicina						
Grupo C.	Outros agentes importantes de segunda linha	etionamida/protionamida cicloserina/terizidona linezolida clofazimina						
Grupo D.	Agentes adicionais	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>D1</td> <td>pirazinamida etambutol alta dose de isoniazida</td> </tr> <tr> <td>D2</td> <td>bedaquilina delamanide</td> </tr> <tr> <td>D3</td> <td>ácido para-aminossalicílico imipenem-cilastina meropenem amoxicilina-clavulanate tioacetona</td> </tr> </tbody> </table>	D1	pirazinamida etambutol alta dose de isoniazida	D2	bedaquilina delamanide	D3	ácido para-aminossalicílico imipenem-cilastina meropenem amoxicilina-clavulanate tioacetona
D1	pirazinamida etambutol alta dose de isoniazida							
D2	bedaquilina delamanide							
D3	ácido para-aminossalicílico imipenem-cilastina meropenem amoxicilina-clavulanate tioacetona							

Fonte: WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016.

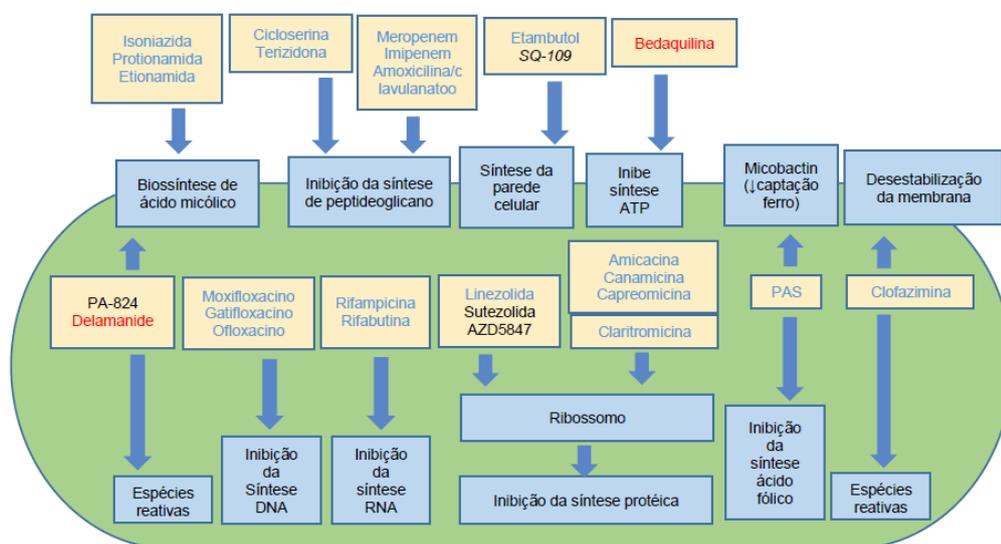
É essencial tomar os medicamentos antiTB juntos e de uma vez. Se apenas um medicamento para TB for tomado por conta própria ou de forma irregular (horários e dias variados), o paciente desenvolverá rapidamente TB resistente ao medicamento. Recomenda-se a ingestão dos medicamentos antiTB todos os dias durante os seis meses, embora haja esquemas que orientam o uso por três vezes na semana em alguns casos. É extremamente importante que todos os medicamentos recomendados contra TB sejam tomados durante todo o tratamento (TB Facts). O tratamento provavelmente não levará à cura se algum dos medicamentos antiTB deixar de ser tomado, se o tratamento terapêutico for interrompido precocemente e/ou realizado com doses inadequadas, de maneira equivocada ou irregular. Isso ocorre porque as bactérias da TB desenvolvem

resistência aos medicamentos. O paciente, então, precisará tomar medicamentos para o tratamento da TBMR ou TBXDR (TB Facts).

Os fármacos antiTB interferem no sistema enzimático da micobactéria ou impedem a síntese de algum metabólito essencial para seu crescimento. O mecanismo de ação de alguns deles pode ser visto na Figura 8.

Bacilos em estado de latência não são atingidos pelos medicamentos, mas são destruídos pelo sistema imunológico (BRASIL, 2018b).

Figura 9 – Mecanismo de ação dos medicamentos.



Fonte: Manual de recomendações para o controle da TB no Brasil, BRASIL, 2018

2.2 TB ATIVA

De acordo com a OMS (2018a), as taxas de sucesso do tratamento regular são de pelo menos 85% para novos casos de TB. No Brasil, a média nacional é de 74,6% (de 50% a 90% dependendo da região da ocorrência) com 10,8% de abandono de tratamento, e 4,1% dos registros com informação ignorada quanto ao desfecho (BRASIL, 2018b). Os pacientes que não receberam tratamento para TB anteriormente ou que tiveram tratamento por menos de um mês com medicamentos antiTB, são considerados novos pacientes. Presume-se que a TB nesses novos pacientes é suscetível aos medicamentos indicados (tratamento

básico), a menos que haja um alto nível de resistência à isoniazida em novos pacientes na região. Pacientes que têm TBMR e TBXDR desenvolveram a TB ativa após contato com alguém que já possuía TB resistente a medicamentos (SILVA JR., 2004). Para os novos pacientes com TB sensível a drogas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda seis meses de tratamento medicamentoso, que deve consistir em uma fase intensiva de tratamento com duração de dois meses, seguida por uma fase de continuação com duração de quatro meses (WHO, 2018a).

Como pode ser visto na Tabela 3, para a fase de tratamento intensivo de TB (Esquema Básico), pacientes adultos e adolescentes acima de 10 anos devem receber doses fixas combinadas de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (RHZE). Para a fase de tratamento continuado, recebem doses fixas de isoniazida e rifampicina (RH) (BRASIL, 2018b).

O tratamento básico em crianças (menores de 10 anos de idade) é composto por três fármacos na fase intensiva (RHZ) e dois fármacos na fase de tratamento continuado (RH), com apresentações farmacológicas individualizadas (comprimidos e/ou suspensão) (Tabela 4). Crianças com TB, infectadas pelo HIV ou desnutridas, deverão receber suplementação de piridoxina - vitamina B6 (5 a 10 mg/dia) (BRASIL, 2018b).

Tabela 3 – Esquema básico de tratamento de TB em adultos e adolescentes.

(2RHZE/4RH)					
Indicado nos casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar					
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		de 20 kg até 35 kg	de 36 kg a 50 kg	de 51 kg a 70 kg	acima de 70 kg
		mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZE)	R	300	450	600	750
Fase intensiva	H	150	225	300	375
	Z	800	1200	1600	2000
	E	550	825	1100	1375
2ª fase (4 meses - RH)	R	300	450	600	750
Fase de manutenção	H	150	225	300	375

Siglas: R = rifampicina, H = isoniazida, Z = isoniazida, E = etambutol

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil, 2018.

Tabela 4 – Esquema básico de tratamento de TB em crianças menores de 10 anos.

(2RHZ/4RH)								
Indicado nos casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar								
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente						
		Até 20 kg	de 21 kg até 25 kg	de 26 kg até 30 kg	de 31 kg até 35 kg	de 36 kg até 39 kg	de 40 kg até 44 kg	acima de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZ)	R	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
Fase intensiva	H	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Z	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
2ª fase (4 meses - RH)	R	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
Fase de manutenção	H	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Siglas: R = rifampicina, H = isoniazida, Z = isoniazida, E = etambutol

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil, 2018.

As Tabelas 5 e 6 mostram o esquema de tratamento da TB para casos de TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes e em crianças menores de 10 anos, respectivamente.

Tabela 5 – Esquema Básico Indicado nos casos de TB meningoencefálica e osteoarticular.

Esquema Básico (2RHZE/10RH)					
Indicado nos casos TB meningoencefálica e osteoarticular					
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		de 20 kg até 35 kg	de 36 kg a 50 kg	de 51 kg a 70 kg	acima de 70 kg
		mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZE) Fase intensiva	R	300	450	600	750
	H	150	225	300	375
	Z	800	1200	1600	2000
	E	550	825	1100	1375
2ª fase (10 meses - RH) Fase de manutenção	R	300	450	600	750
	H	150	225	300	375

Siglas: R = rifampicina, H = isoniazida, Z = isoniazida, E = etambutol

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil, 2018.

Tabela 6 – Esquema básico de tratamento de TBM e TBO em adultos e adolescentes.

Esquema Básico (2RHZ/10RH)								
Indicado nos casos TB meningoencefálica e osteoarticular em crianças								
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente						
		Até 20 kg	de 21 kg até 25 kg	de 26 kg até 30 kg	de 31 kg até 35 kg	de 36 kg até 39 kg	de 40 kg até 44 kg	acima de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZ) Fase intensiva	R	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	H	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Z	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
2ª fase (4 meses - RH) Fase de manutenção	R	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	H	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Siglas: R = rifampicina, H = isoniazida, Z = isoniazida, E = etambutol

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil, 2018.

Quando existir concomitância entre a forma meningoencefálica ou osteoarticular e quaisquer outras apresentações clínicas, utilizar o esquema para TB meningoencefálica ou osteoarticular (BRASIL, 2018b). Associar corticosteroide: Prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou dexametasona injetável (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), nos casos graves de TBM, por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes (BRASIL, 2018b). Para evitar sequelas, recomenda-se que a fisioterapia na TBM seja iniciada o mais cedo possível (BRASIL, 2018b).

2.2.1 Condições especiais

Gestação

O Esquema Básico pode ser administrado à gestante, desde que seja introduzida a vitamina B6 a uma dose de 50mg/dia, dado o risco de toxicidade neurológica ao feto atribuído à INH. Lactantes também devem ser tratados com o Esquema Básico, com adição de vitamina B6 a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia com variação de 10 a 50 mg/dia. Deve-se tomar atenção especial no monitoramento das reações adversas (BRASIL, 2018b). Os medicamentos antiTB passam em pequenas quantidades pelo leite materno, por isso a importância do seu uso seguro durante a amamentação. Não há contraindicações à amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. É recomendável, entretanto, que faça uso de máscara cirúrgica ao amamentar e ao cuidar da criança, enquanto a baciloscopia do escarro se mantiver positiva (BRASIL, 2018b).

Os fármacos antiTB são classificados quanto à segurança do medicamento:

1. Seguro durante amamentação: estreptomina, etambutol, pirazinamida, rifampicina e terizidona (recomendado utilizar vitamina B6 no lactente)
2. Medicamento seguro, excretado pelo leite materno: isoniazida (recomendado utilizar vitamina B6 no lactente)
3. Pode ser usada durante amamentação: amicacina

4. Uso com cautela: capreomicina;
5. Uso criterioso, excretado pelo leite materno: ácido paraminossalissílico, claritromicina, clofazimina, etionamida (recomendado utilizar vitamina B6 no lactente) e as fluoroquinolonas levofloxacina e moxifloxacina;
6. Não recomendada: bedaquilina, linezolida, rifabutina (estudos limitados) e rifapentina (estudos limitados) (BRASIL, 2018b).

Diabetes

Em pacientes afetados pelo diabetes e pela TB, deve-se evitar complicações referentes ao tratamento de ambas as doenças. O diabetes retarda a resposta microbiológica, o que pode diminuir a probabilidade de cura, aumentar as recaídas, além de possibilitar maior evolução para os tipos resistentes de TB. Portanto, o controle glicêmico e o controle do tratamento da TB por meio das baciloscopias mensais através de tratamento diretamente observado são de fundamental importância (BRASIL, 2018b).

Quanto aos medicamentos, sabe-se que a RIF, por ser um potente indutor do complexo enzimático P450, acelera o metabolismo de vários medicamentos, incluindo os hipoglicemiantes orais tipo sulfonilureias, as metiglinidas e biguanidas (metformina). A INH, no entanto, pode diminuir a ação da metformina. Caso as baciloscopias continuem apontando positividade, deve-se considerar o prolongamento da fase de manutenção por três meses. Além disso, o controle glicêmico é de fundamental importância (BRASIL, 2018b). Recomenda-se também que os pacientes devam receber piridoxina (vitamina B6) a uma dose de 50mg/dia, durante o tratamento com INH devido ao risco aumentado de neuropatia periférica (BRASIL, 2018b).

HIV/AIDS

O tratamento de TB em pacientes infectados com HIV, tanto na sua duração quanto na utilização dos fármacos, deve seguir as recomendações do Esquema Básico (Tabelas 3 a 6). Embora sejam apresentadas taxas de óbito

muito altas quando há comorbidade entre essas duas doenças, a TB é curável em quase todos os casos nessa população. O prolongamento da fase de manutenção poderá ser considerado dependendo da evolução clínica e/ou bacteriológica (BRASIL, 2018b).

A RIF é essencial no tratamento da TB. Tratamentos que não possam incluir a RIF são menos eficazes em pacientes com HIV/AIDS, prolongam o tratamento e apresentam taxas maiores de recidiva, falência e óbito. Além disso, a utilização desse fármaco no esquema terapêutico para TB permite o uso de formulações com doses fixas combinadas (RHZE e RH), o que tem grande impacto na adesão ao tratamento (BRASIL, 2018b).

A rifabutina é o fármaco recomendado para substituir a RIF no regime de tratamento da TB quando for necessário associar ou manter o inibidor de protease (IP/r) ou dolutegravir no esquema antirretroviral. O esquema terapêutico com rifabutina é demonstrado na Tabela 7 (BRASIL, 2018b).

Tabela 7 – Esquema com rifabutina para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade).

Esquema Terapêutico com rifabutina				
Indicado nos casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar sem rifampicina				
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente		
		de 20 kg até 35 kg	de 36 kg a 50 kg	de 51 kg a 70 kg
		mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses)	rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
Fase intensiva	H 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Z 500 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	E 400 mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
2ª fase (4 meses)	rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
Fase de manutenção	H 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

Siglas: H = isoniazida, Z = isoniazida, E = etambutol

*Isoniazida: 10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia; pirazinamida: 35 mg/kg/dia, dose máxima de 1.500 mg/dia; etambutol: 25 mg/kg/dia, dose máxima de 1.200 mg/dia.

FONTE: BRASIL, 2018b.

2.3 ILTB

O tratamento da ILTB é feito com INH a uma dose diária de 5-10 mg/kg de peso do paciente por 6 meses ou dose de 900 mg de INH associada à rifapentina (também 900 mg) uma vez por semana durante 3 meses. Para pacientes que têm intolerância à INH, uma das alternativas é o tratamento com RIF por 4 meses. Ainda não há evidências seguras para orientar a escolha dos fármacos para o tratamento da ILTB em contatos de casos-índice reconhecidamente resistentes. A lógica indica que casos de TBMR devem ser tratados com fármacos aos quais os bacilos sejam sensíveis. A OMS sugere que os casos sejam rigidamente observados por dois anos para evitar o desenvolvimento de TB ativa em vez de serem tratados como ILTB (RABAHI *et al.*, 2017).

Em gestantes, recomenda-se adiar o tratamento da ILTB somente para após o parto. Em gestantes com infecção pelo HIV, deve-se tratar a ILTB logo após o terceiro mês de gestação (BRASIL, 2018b).

Pessoas portadoras de HIV devem ter prioridade no tratamento da ILTB. De acordo com as estratégias definidas como prioritárias pela OMS, o rastreamento regular da TB ativa e o tratamento da ILTB são as medidas de maior impacto para reduzir a morbimortalidade por TB em pessoas com HIV/AIDS (Brasil, 2018b).

2.4 RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS: TBMR E TBXDR

O rápido surgimento de bactérias resistentes tem colocado em risco a eficácia dos antibióticos para tratamento da TB. A crise de resistência a antibióticos tem sido atribuída ao uso excessivo e inadequado desses medicamentos, bem como à falta de desenvolvimento de novos medicamentos pela indústria farmacêutica, devido à redução de incentivos econômicos e exigências regulatórias desafiadoras (VENTOLA, 2015).

Em bactérias, os genes podem ser herdados ou podem ser adquiridos de plasmídeos. Essa transferência gênica horizontal pode permitir a transferência de resistência a antibióticos entre diferentes espécies de bactérias. A resistência também pode ocorrer espontaneamente, por meio de mutação. Os antibióticos removem os concorrentes sensíveis a drogas, deixando para trás as bactérias resistentes para se reproduzirem como resultado da seleção natural. (VENTOLA, 2015).

As micobactérias possuem algumas estratégias para desenvolver resistência aos fármacos. As principais são: diminuição da permeabilidade da parede celular, aumento do efluxo do fármaco, degradação ou inativação das drogas através de enzimas e modificações genéticas no alvo da droga. No Mtb, a resistência é adquirida apenas por mutações cromossômicas e a multirresistência ocorre pelo acúmulo de mutações em genes independentes, que são responsáveis, cada qual, pela resistência a um antibiótico em particular (SANTOS *et al.*, 2012).

Os tipos de resistência do Mtb são classificados como natural, inicial, primária e adquirida (ou secundária). A resistência natural ocorre com a mutação espontânea dos bacilos; a inicial é observada em pacientes com alguma forma de resistência a um ou mais fármacos, cujo histórico de tratamento é desconhecido; a resistência primária ocorre em pacientes infectados por uma cepa resistente de Mtb e a adquirida ou secundária ocorre devido ao uso inadequado dos medicamentos receitados (SANTOS *et al.*, 2012).

Considera-se TB monorresistente a ocorrência causada por bacilo resistente a um fármaco antiTB de primeira linha. TB polirresistente é a ocorrência de TB causada por bacilo resistente a mais de um fármaco antiTB de primeira linha (exceto INH e RIF). TBMR é a forma de TB causada por bacilo resistente à RIF e à INH e TBXDR é a forma causada por bacilo resistente à RIF, INH, uma fluoroquinolona e pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha: amicacina, kanamicina ou capreomicina. Indivíduos que nunca foram tratados com medicamentos antiTB, ao serem infectados por uma cepa resistente, contraem TBMR ou TBXDR (RABAHI *et al.*, 2017).

2.4.1 Resistência à isoniazida

Mutações no gene *katG*, que codifica a enzima catalase-peroxidase, é um dos mecanismos de resistência à INH. O fármaco é ativado por essa enzima quando capturado pelo Mtb, porém devido a mutações, o nível de expressão do gene e, conseqüentemente a atividade da peroxidase, é diminuído. A catalase, para ser ativada, precisa ligar-se a um cofator metálico, normalmente zinco ou ferro. A mutação pode estar localizada na região N-terminal ou C-terminal da proteína. Mutações na região N-terminal afetam a eficácia da ligação com o cofator, alterando a sensibilidade à INH (SANTOS *et al.*, 2012).

InhA é uma proteína transportadora de grupos enoil-ACP redutase (ACP-proteína acil carregadora) que atua na síntese dos ácidos micólicos. Mutações no gene *inhA*, gera bacilos resistentes à INH (SANTOS *et al.*, 2012).

2.4.2 Resistência à rifampicina

A resistência à RIF ocorre devido a uma alteração na enzima RNA polimerase DNA-dependente, cuja função é catalisar reações relativas à síntese de RNA utilizando moléculas de DNA como molde. Na maioria dos casos, a resistência é produzida por mutações entre os códons 507 e 533 do gene *rpoB* da polimerase. As mutações diminuem a ligação do fármaco à polimerase (SANTOS *et al.*, 2012).

A resistência à RIF é incomum, mas vem aumentando ultimamente. É rara a resistência isolada a esse fármaco, estando associada principalmente à INH. A resistência à RIF é característica da TBMR (SANTOS *et al.*, 2012).

2.4.3 Resistência à pirazinamida

Mutações no gene *pncA*, que codifica a enzima Pzase, a qual converte a PZA em sua forma ativa, cria o mecanismo de resistência do Mtb ao fármaco. As mutações no gene incluem substituições de aminoácidos, inserções ou pequenas deleções de nucleotídeos e mutações no promotor do gene (SANTOS *et al.*, 2012).

2.4.4 Resistência ao etambutol

O EMB se liga ao centro ativo da enzima arabinosil transferase, cuja função é a síntese de componentes exclusivos da parede celular de micobactérias, como o ácido micólico. A produção em excesso da enzima EmbB, codificada pelo gene *emb*, resulta em resistência ao fármaco (SANTOS *et al.*, 2012).

2.4.5 Resistência a multidrogas

O tratamento da TB resistente a multidrogas é um dos maiores desafios mundiais para o controle da TB, principalmente a resistente à RIF, isolada ou combinada a outros fármacos, pois é o medicamento mais eficaz contra o bacilo Mtb. Esquemas sem a RIF na sua composição, seja por resistência, seja por intolerância, requerem o uso de fármacos de segunda linha, o que resulta em tratamento com duração mais prolongada, com maior potencial de toxicidade e de pior prognóstico (BRASIL, 2018b). Assim como para os casos de TB com sensibilidade aos fármacos, o esquema terapêutico para TBMR deve utilizar pelo menos quatro fármacos efetivos (nunca usados anteriormente ou com elevada probabilidade de que sejam sensíveis), de acordo com a classificação racional dos medicamentos, contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida) (BRASIL, 2018b).

A TB resistente a medicamentos é responsável por uma crise de saúde pública internacional. A melhor estimativa é que, em todo o mundo, em 2017, 558 mil pessoas desenvolveram TB resistente à rifampicina (TBRR). Desses, 82% desenvolveram TBMR. Três países foram responsáveis por quase metade dos casos mundiais de TBRR e TBMR: Índia (24%), China (13%) e Rússia (10%) (WHO, 2018a). Foram identificados 464.633 casos de TB em pessoas portadoras do HIV/AIDS em 2017 (51% dos estimados 920 mil novos casos), dos quais 84% realizavam terapia antirretroviral (TARV). A maioria das lacunas na detecção e tratamento foi no continente africano, onde a carga de TB associada ao HIV é mais alta (WHO, 2018a).

Em 2017, no Brasil, foram diagnosticados e acompanhados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-B) 246 casos novos de monorresistência, 80 de polirresistência, 713 de multidrogarresistência ou resistência à rifampicina e dois casos de resistência extensiva (BRASIL, 2018b).

Na Tabela 9, pode ser encontrada a proporção de bacilos naturalmente resistentes aos fármacos utilizados no tratamento da TB.

Tabela 8 – Proporção de bacilos com mutações genéticas e resistências aos principais medicamentos antiTB.

Medicamento	Genes relacionados às mutações	Proporção de bacilos naturalmente resistentes
Rifampicina (R)	<i>rpoB</i>	1:10 ⁷⁻⁸
Isoniazida (H)	<i>katG, inhA, ahpC, glf</i>	1:10 ⁵⁻⁶
Etambutol (E)	<i>embA, embB, embC</i>	1:10 ⁵⁻⁶
Estreptomicina (S)	<i>rpsL, rrs, gidB</i>	1:10 ⁵⁻⁶
Etionamida (Et)	<i>inhA, mabA, fabG1, ethA</i>	1:10 ³⁻⁶
Pirazinamida (Z)	<i>pncA</i>	1:10 ²⁻⁴
Fluoroquinolonas	<i>gyrA</i>	1: 10 ⁷⁻⁸

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil, 2018.

Em pacientes com TBRR ou TBMR, recomenda-se terapia com pelo menos cinco medicamentos antiTB durante a fase intensiva, incluindo PZA e quatro medicamentos de segunda linha (um do Grupo A, um do Grupo B e pelo menos dois do Grupo C). Se o número mínimo de medicamentos contra a TB não puder

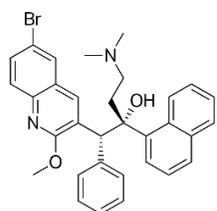
ser composto como indicado acima, um agente do Grupo D2 e outros agentes do Grupo D3 podem ser adicionados para alcançar o total de cinco (Tabela 2) (WHO, 2016).

3. NOVOS FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE TB E TBMR/TBXDR

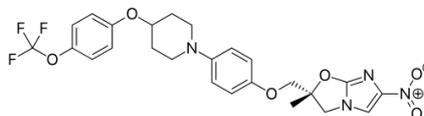
O desenvolvimento de novos fármacos antiTB, especialmente suas vertentes drogarresistentes, vêm mostrando grandes avanços na última década. Depois de 50 anos sem o surgimento de novos medicamentos para o tratamento da TB, foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* dos EUA os medicamentos bedaquilina (TMC-207), em 2012, e delamanida (OPC-67683) para uso na prática clínica. Esses dois medicamentos são indicados especialmente nos casos de TBMR (RABAHI *et al.*, 2017). Além da bedaquilina e da delamanida, a OMS indica o uso de imipenem-cilastatina (WHO, 2018b), este já usado no Brasil. Vide fórmulas estruturais na Figura 10.

Pesquisas de novos fármacos para tratamento da TB no estágio de desenvolvimento pré-clínico incluem **SPR720**, **DC-159a**, **TB-47** e **CPZEN-45** (Figura 11) (New TB Drugs).

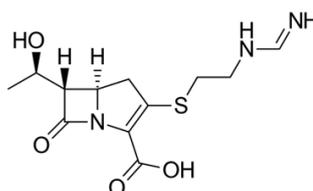
Figura 10 – Fórmulas estruturais das novas substâncias usadas com efeito para cepas resistentes à TB.



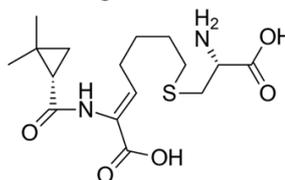
bedaquilina



delamanide

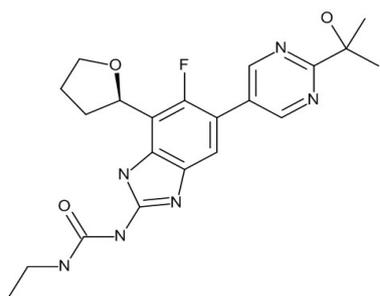


imipenem-cilastatina

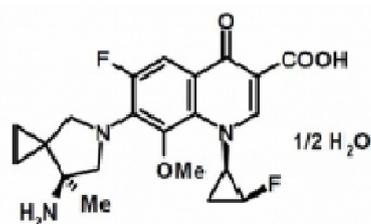


Fonte: New TB Drugs.

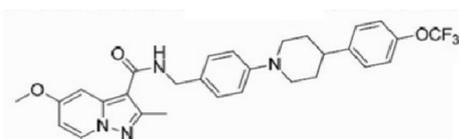
Figura 11 – Fórmulas estruturais das substâncias com efeito promissor sob estudo para cepas resistentes à TB.



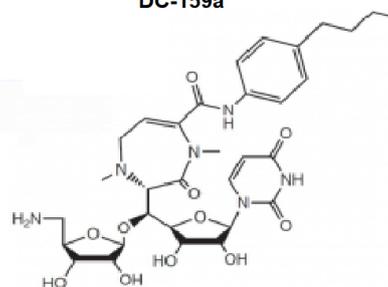
SPR720



DC-159a



TB-47



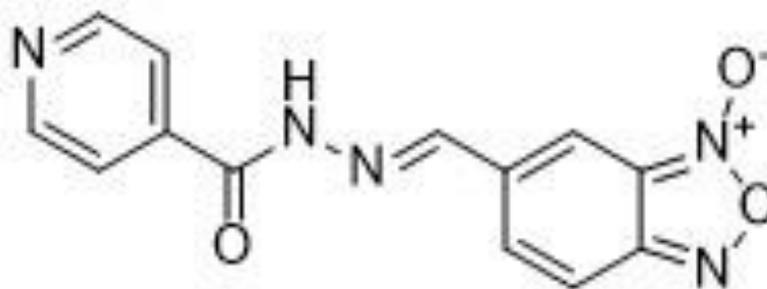
CPZEN-45

FONTE: New TB Drugs

Na fase *Lead Optimization*, pode-se encontrar pesquisas com benzofuroxano, indolcarboxamidas, bortezomibe, indazóis, macrolídeos, xantonas e inibidores diversos (New TB Drugs).

Destaque para a pesquisa com benzofuroxano, realizada por equipe da Unesp de Araraquara, que a desenvolveu com 22 novos compostos contendo N-óxido sintetizados, seguidos por avaliação *in vitro* e *in vivo* do seu potencial antituberculoso contra o Mtb. Constatou-se que o Composto 8 (E)-6-((2-isonicotinoimidrazona)metil)benzo[c][1,2,5]-oxadiazol 1-óxido é o composto mais promissor, com valores de MIC₉₀ (Concentração Inibitória Mínima)² de 1,10 e 6,62 µM contra o Mtb ativo e não replicante, respectivamente. Em experiências *in vivo*, verificou-se que o composto é biodisponível oralmente e altamente eficaz, levando a uma redução do Mtb a níveis indetectáveis. Estudos iniciais baseados em microarranjos sobre o mecanismo de ação sugerem que o composto 8 bloqueia o processo de tradução. Em conjunto, esses resultados indicam que o derivado de benzofuroxano 8 é um composto promissor para o desenvolvimento de uma nova classe química de fármacos antiTB (FERNANDES *et al.*, 2017).

Figura 12 – fórmula estrutural do composto 8.



Fonte: New TB drugs.

² MIC é a concentração mínima de um antimicrobiano necessária para inibir o crescimento de um microrganismo-alvo. Se se quer saber a eficácia de um antimicrobiano contra uma espécie, então se realiza um teste de MIC em um grande painel de isolados dessa espécie. O MIC₅₀, que requer testar pelo menos 100 isolados, fornece o MIC que inibe 50% de seus isolados, enquanto o MIC₉₀ fornece o MIC que inibe 90% dos isolados da espécie. O MIC₅₀ e o MIC₉₀ descrevem a eficácia de um antimicrobiano. O MIC₅₀ fornece a chamada “atividade intrínseca” de um antimicrobiano, enquanto o MIC₉₀, que é calculado com base em estudos maiores, é um reflexo de diferentes mecanismos de resistência das espécies sob investigação (traduzido de *Relevance of MIC₅₀ and MIC₉₀ determination?* Research Gate, 2014).

3.1 COMPLEXOS METÁLICOS E NOVOS FÁRMACOS

Graças ao trabalho pioneiro de Alfred Werner na Universidade de Zurique, no campo da Química de Coordenação, o uso de complexos metálicos tem sido significativo desde sua descoberta, em 1893, principalmente no ramo da Química Medicinal. Embora complexos e íons metálicos venham sendo empregados na Medicina desde os tempos antigos³, a utilização de complexos metálicos estruturalmente definidos apareceu no início do século 20, com a descoberta de Paul Ehrlich, em colaboração com Sahachiro Hata, do Arsênio na forma de arsfenamina (2-amino-4-(3-amino-4-hidroxifenil)arsenilideno arsenilfenol-di-hidroclorido) (também chamado de Salvarsan) como um agente contra a sífilis. Esse composto foi usado contra essa doença infecciosa até a descoberta da penicilina. Desde então, muitos outros complexos metálicos (complexos de Fe, Sn, Bi, Lu, Hg, Sb, Pt, Au ou As, por exemplo) foram descobertos e são aprovados para o tratamento de uma série de condições na Medicina (GASSER, 2015).

Os complexos metálicos fornecem uma rica plataforma para o desenvolvimento de novos fármacos quimioterapêuticos. Pode-se escolher o metal e seu estado de oxidação, os números e tipos de ligantes coordenados e a geometria de coordenação dos complexos. Os ligantes podem não apenas controlar a reatividade do metal, mas também desempenhar um papel crítico na determinação da natureza das interações da esfera de coordenação secundária envolvidas no reconhecimento de locais-alvo biológicos, como DNA, enzimas e receptores de proteínas (GASSER, 2015).

³ A química inorgânica medicinal tem sido praticada [...] há quase 5.000 anos. Já em 3000 a. C., os egípcios usavam cobre para esterilizar a água. O ouro foi usado em uma variedade de medicamentos na Arábia e na China 3.500 anos atrás [...] Vários remédios de ferro foram usados Egipto cerca de 1.500 a.C., na mesma época em que o zinco foi descoberto como um estimulador da cicatrização de feridas. Na Europa renascentista, o cloreto de mercúrio foi usado como diurético e a essencialidade nutricional do ferro foi descoberta. Foi nos últimos 100 anos, entretanto, que a atividade medicinal de compostos inorgânicos tem sido desenvolvida lentamente de maneira racional, começando no início de 1900 com $K[Au(CN)_2]$ para TB, vários compostos de antimônio para a leishmaniose, e a atividade antibacteriana de vários sais de ouro em várias condições diferentes. (traduzido de ORVIG; ABRAMS, 1999).

Devido ao surgimento de TBMR e TBXDR, pesquisadores têm buscado na Química de Coordenação novos medicamentos baseados em metais que sejam mais eficazes contra a TB.

Nesta parte do trabalho serão apresentados estudos com complexos metálicos baseados nos principais fármacos antiTB de primeira linha e também outros estudos relevantes.

3.1.1. Complexos metálicos com isoniazida

Base de Schiff derivada de isoniazida e seus complexos metálicos de transição e de transição interna mostraram atividade antimicrobiana de moderada a forte. A seguir, são exploradas as rotas de síntese de bases de Schiff, seus complexos metálicos e suas atividades antibacterianas contra a TB.

a) A (E)-N'-(2,5-dimetoxilbenzilideno)nicotino-hidrazida (HL) foi sintetizada condensando hidrazida de ácido nicotínico e 2,5-dimetoxilbenzaldeído com padrão de coordenação ONO. O estudo *in vitro* da atividade antimicrobiana dos compostos foi avaliado contra a cepa Mtb H37Rv usando o método de microdiluição. Alguns dos complexos metálicos apresentaram maior atividade que o ligante (HL) e INH. Além disso, alguns dos complexos mostraram atividade moderada quando comparados à INH. Geralmente, os resultados obtidos revelaram que os compostos exibiam atividade antitubercular promissora. No entanto, notou-se que os complexos metálicos são mais tóxicos do que a INH (BAMIGBOYE *et al.* 2012 apud HOSSAIN *et al.*, 2017);

b) Foram condensados hidrazida de ácido nicotínico e 2,4-dihidroxibenzaldeído a 20 °C para formar um acil-hidrazona (H3L1) com padrão de coordenação de ONO. A estrutura da acil-hidrazona foi elucidada utilizando um analisador de CHN, espectrometria de massa ESI, IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e RMN 2D, tais como COSY e HSQC. Posteriormente, cinco novos complexos metálicos [Mn(II), Fe(II), Pt(II) Zn(II) e Pd(II)] do ligante hidrazona foram sintetizados e sua caracterização estrutural foi alcançada através de vários

métodos físico-químicos, como análise elementar, espectros eletrônicos, no infravermelho, EPR, condutividade molar e estudos de difração de raios-X. Uma geometria octaédrica foi sugerida para os complexos de Pd(II) e Zn(II), enquanto para os complexos de Mn(II) e Fe(II) sugeriu-se uma geometria piramidal. No entanto, para o complexo Pt(II) sugeriu-se uma geometria tetraédrica. O estudo da atividade antiTB *in vitro* do ligante e dos complexos metálicos foi avaliado contra a cepa Mtb H37Rv, usando o método de microdiluição. Os resultados obtidos revelaram que (PtL1) (MIC = 0,56 mg/mL), (ZnL1) (MIC = 0,61 mg/mL), (MnL1) (MIC = 0,71 mg/mL) e (FeL1) (MIC = 0,82 mg/mL), exibiram uma atividade significativa quando comparada com drogas de primeira linha como a INH (MIC = 0,9 mg/mL). O ligante H3L1 exibiu menor atividade antiTB com valor de MIC de 1,02 mg/mL. Os complexos metálicos apresentaram maior citotoxicidade, mas não apresentaram diferença significativa ($P > 0,05$) se comparados à INH (OGUNNIRAN and *et al.*, 2016 apud HOSSAIN *et al.*, 2017).

c) Ao sintetizar uma etapa de condensação da hidrazida do ácido nicotínico com 4-cianobenzaldeído formou-se um ligante acil-hidrazona bidentado (HL5). A acil-hidrazona foi caracterizada por espectrômetro de massa ESI, analisador CHN, espectrômetro IR, RMN de ^1H , ^{13}C -NMR e 2D NMR (COSY e HSQC). Posteriormente, complexos de Mn(II), Mo(V), Fe(II), Cu(II) e Zn(II) do ligante acil-hidrazona foram sintetizados e caracterizados. A informação obtida corroborou os resultados da análise de raios-X do pó para chegar ao modelo estrutural dos complexos. As propriedades antimicobacterianas *in vitro* dos compostos foram avaliadas contra a cepa Mtb H37Rv usando o método de microdiluição. O resultado obtido revelou que os complexos HL5, de Mn(II), Mo(V), Cu(II) e Zn(II) exibiram promissora atividade antitubercular. O complexo Zn(II) apresentou o maior valor de MIC (0,62 μg MLG1), enquanto o complexo Fe(II) apresentou o menor valor de MIC (1,15 μg MLG1). O resultado do estudo de citotoxicidade indicou que o complexo acil-hidrazona e Zn(II) com IC_{50} de 2,17 e 1,72 μM , respectivamente, não eram tóxicos em comparação com a INH. O complexo Mn(II) foi considerado o mais tóxico (OGUNIRAN and *et al.*, 2015 apud HOSSAIN *et al.*, 2017).

d) Eduardo Henrique Silva Sousa *et al.* investigaram a reatividade de complexos metálicos de INH como protótipos de novas metalodrogas

autoativantes contra a TB com o objetivo de superar a resistência. Estudos de reatividade foram realizados com peróxido de hidrogênio, hexacianoferrato(III) e aquapentacianoferrato(III). Esta última espécie mostrou preferência pela via de reação de transferência de elétrons esfera-interna. Adicionalmente, a reação de transferência de elétrons realizada com INH livre ou complexo de pentacianoferrato(II) (INH) resultou em derivados semelhantes de INH oxidada, como observado quando a enzima KatG foi usada. No entanto, na coordenação do metal, observou-se um aumento significativo na formação de ácido isonicotínico em comparação com a isonicotinamida. Esses resultados sugerem que a via de um radical centrado carbonil pode ser favorecida na coordenação com o Fe(II). Ensaios de inibição enzimática conduzidos com o gene *InhA* mostraram que a porção de cianoferrato não é o principal ator envolvido nessa inibição, mas a presença de INH é necessária nesse processo. Outros complexos metálicos de isoniazida, $[\text{Ru}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$ e $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{INH})]^{2-}$, também foram incapazes de inibir a *InhA*, apoiando a proposição de mecanismo de ação autoativante. Os autores propuseram que a reatividade da INH pode ser racionalmente modulada pela química de coordenação de metais, levando ao desenvolvimento de novos metalofármacos antiTB (SOUSA *et al.*, 2012 apud HOSSAIN *et al.*, 2017).

e) Jesudural e Vancheesan (2003) sintetizaram complexos carbonílicos metálicos com INH e investigaram sua atividade antiTB. A coordenação da INH com os centros metálicos de Rutênio foi investigada como uma estratégia para aumentar a atividade desse fármaco contra as cepas sensíveis e resistentes do Mtb. Os complexos $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{L})(\text{INH})]^{2+}$ (L = SO_2 ou NH_3) foram isolados e suas propriedades químicas e antiTB estudadas. Os dados da concentração inibitória mínima (MIC) mostram que $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{INH})]^{2+}$ era ativo em linhagens resistentes e sensíveis, enquanto a INH livre (não coordenada) mostrou-se ativa somente contra a linhagem sensível. A coordenação da INH com o centro metálico em ambos os complexos $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{INH})]^{2+}$ e $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{SO}_2)(\text{INH})]^{2+}$ levou a uma mudança no potencial de oxidação da INH para valores menos positivos em comparação com INH livre. Apesar de a facilidade de oxidação da INH não levar a um aumento na atividade da INH *in vitro* contra o Mtb, ela pode ter fornecido sensibilidade para

cepas resistentes. Além disso, complexos de Rutênio com estruturas químicas análogas às descritas acima foram sintetizados utilizando os produtos de oxidação de INH com os ligantes ácido isonicotínico e isonicotinamida. Esses últimos compostos não foram ativos contra quaisquer cepas de Mtb. Além disso, de acordo com os cálculos da DFT, a formação do radical acil, um intermediário proposto na oxidação da INH, é favorecida no complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{INH})]^{2+}$ em relação à INH livre. Esse resultado sugere que a estabilização do radical acila promovida pelo centro metálico seria uma característica mais importante do que o potencial de oxidação do INH para a atividade antiTB contra cepas resistentes (JESUDURAL & VANCHEESAN, 2003 apud HOSSAIN *et al.*, 2017).

f) Estudos prévios mostraram que o radical isonicotinoil pode ser gerado a partir da oxidação mediada por um centro coordenado de ferro(II), juntamente com a produção de metabólitos não ativos semelhantes à INH, como observado pelo sistema enzimático KatG. Neste estudo foi mostrado por LC-MS que o aduto INH-NAD (isoniazida-nicotinamida adenina dinucleotídeo) também pode ser encontrado. Modificações no grupo hidrazida de INH com pequenos substituintes alquílicos ainda podem levar à ativação redox de seus complexos metálicos com produção de radicais alquila, ao invés de radical aroílo, como já foi observado quando esses mesmos ligantes livres substituídos foram ativados por manganês. (III) pirofosfato. A ativação mediada por redox promovida pelo complexo de metal sobre a INH é uma estratégia que pode eventualmente ser usada para desencadear outros pró-fármacos sujeitos à resistência. Esse pode ser o caso da pirazina-2-carboidrazida, desenvolvida neste estudo, cuja ativação mediada por redox resultou na geração de ácido pirazinoico como um produto principal. Esse composto final é de fato o metabólito ativo da PZA. A PZA é também um pró-fármaco ativado pela pirazinamidase (PZAse) da enzima PncA. Foi identificada uma rota de resistência à PZA, em que as estirpes resistentes à PZA mostraram mutações no gene *pncA* que codifica o PZAse. Com base nesses dados, o complexo de metal 9b poderia ser considerado como uma via alternativa para originar o ácido pirazinoico em linhagens resistentes, o que justifica uma investigação adicional, particularmente contra a ILTB (LABORDE *et al.*, 2018).

3.1.2. Complexos metálicos com rifampicina

a) As nanopartículas de prata (Ag) e óxido de zinco (ZnO) são agentes antimicrobianos que efetivamente comprometem a estabilidade da membrana, dando origem ao aumento da permeabilidade bacteriana aos antibióticos. Os mecanismos antimicrobianos dessas nanopartículas derivam de sua interação bacteriana e das propriedades biorreativas de sua fração iônica dissolvida. Nanopartículas de prata mostraram aumentar a permeabilidade da célula bacteriana ao conduzir a agregação de proteínas no espaço periplasmático, formando poros nanométricos na membrana bacteriana. Esse aumento na permeabilidade da membrana bacteriana pode facilitar o aumento da penetração de um antibiótico intracelular. Zn é um metal endógeno utilizado naturalmente pelos macrófagos alveolares para exercer pressão bactericida contra o Mtb internalizada dentro do endossomo. Nanopartículas de ZnO também mostraram interagir com a membrana de bactérias, levando à formação de poros superficiais e à liberação de nucleotídeos intracelulares. Nesse estudo, foi desenvolvido um sistema de liberação combinando nanopartículas de Ag e ZnO que apresentam-se como um veículo efetivo de entrega de drogas que poderia ser usado para o transporte de RIF para macrófagos alveolares infectados, enquanto aumenta a potência da droga (ELLIS *et al.*, 2018).

3.1.3. Complexos metálicos com pirazinamida

a) Metais selecionados para complexação à base de Schiff foram cobre, prata, ouro, zinco, mercúrio, ferro e cobalto. Os complexos foram adequadamente sintetizados e isolados em forma de pó puro. Uma tentativa preliminar também foi feita para comparar as potências dos complexos metálicos com o fármaco original. Os complexos Cu e Ag deram resultados encorajadores. Os resultados indicam que os complexos de PZA inibem o crescimento de bactérias em maior extensão do que a PZA sozinha. (BUDHANI *et al.*, 2010).

3.1.4. Complexos metálicos com etambutol

Não foram encontrados na literatura.

3.1.5. Complexos metálicos com outros fármacos

a) Quatro complexos de Ag(I), Au(I) e Au(III) com sais de potássio de H₂MP (6-mercaptopurina) foram obtidos e caracterizados. As fórmulas moleculares dos complexos [Ag(C₅H₃N₄S)].H₂O para AgHMP, [Au(C₅H₃N₄S)] para Au(I)HMP, [Au(C₅H₃N₄S)(Cl)₂].2H₂O para Au(III) HMP e K[Au(C₅H₂N₄S)₂].2H₂O para KAu(MP)₂. As fórmulas dos complexos foram estabelecidas com base em análises elementares e termogravimétricas. Os espectros FT-IR mostram que o S-átomo é coordenado aos íons metálicos nos quatro complexos. Au(I)HMP mostrou atividade citotóxica mais potente que o H₂MP livre e até mesmo do que a cis-platina. Além da atividade antitumoral, o complexo AuI HMP também apresentou um excelente valor de MIC contra o Mtb. Os valores de MIC para os complexos AuI HMP e AgHMP são 0,78 mg.mL⁻¹ (2,24 mM) e 25 mg.mL (93,2 mM), respectivamente (CUIN *et al.*, 2011).

b) Com o objetivo de obter novos candidatos ao tratamento da TB, três complexos de Ag(I) foram sintetizados utilizando-se edulcorantes comerciais como ligantes: (i) ciclamato de sódio (ciclohexano-sulfamato de sódio: NaC₆H₁₂NO₃S), (ii) aspartame [ácido (3-amino-N-(α -carboxifenetil) succinâmico N-metil éster:C₁₄H₁₈N₂O₅): C₁₄H₁₈N₂O₅] e (iii) sacarina de sódio (1,1-dioxi-3-oxo-2,3-di-hidro-1,2- benzoisotiazol: NaC₇H₄NO₃S). Os três complexos de Ag(I) são facilmente preparados com um custo de fabricação muito baixo. Possuem valores de MIC variando de 9,75 a 124 IM contra micobactérias ambientais (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. malmoense* e *M. kansasii*) e o agente da TB (*M. tuberculosis*). Em particular, o complexo de ciclamato de Ag(I) tem uma atividade muito boa (MIC de 15,7 IM) contra o Mtb e pode ser um novo candidato para o tratamento da TB. (CAVICCHIOLI *et al.*, 2007).

Outros artigos científicos consultados que se referem a novas drogas que têm sido usadas e outras que estão em fase de testes contra a TB têm seus resumos anexados neste trabalho (ANEXO A).

4. ESTATÍSTICAS DA TB EM ARARAQUARA

Tão importante quanto entender a história da TB, a profilaxia, a prevenção, o tratamento e os novos fármacos que o avanço na Química Medicinal e na Química de Coordenação proporcionam ao combate da doença, é situar o estudo na atualidade e em *locus* em que se possa comprovar que tais avanços têm sido alcançados.

Para tanto, este trabalho irá apresentar dados estatísticos do mundo, do continente americano, do País, do Estado de São Paulo e da cidade de Araraquara, fazendo uma análise comparativa e apresentando as características da TB de 2012 a 2017. A escolha desse período dá continuidade ao estudo de Telarolli Junior, Loffredo e Gasparetto (2017), realizado com dados estatísticos de 2002 a 2011.

O município de Araraquara está localizado na região central do Estado de São Paulo, a 270 km da capital paulista. A cidade é considerada uma das mais desenvolvidas do Brasil em qualidade de vida pelos seus índices de saúde, renda e educação. Também é conhecida como uma das mais industrializadas do estado de São Paulo pela diversidade do seu polo industrial. Segundo dados do Censo Demográfico 2014 (IBGE), a cidade tem com uma população de aproximadamente 224.304 habitantes. (ARARAQUARA, 2018).

Em 2018, Araraquara foi classificada no ranking do Índice Firjan de Desenvolvimento Municipal como a 11ª no âmbito nacional e a 9ª no âmbito estadual. O índice é um estudo do Sistema Firjan que acompanha anualmente o desenvolvimento socioeconômico de todos os mais de cinco mil municípios brasileiros em três áreas de atuação: emprego e renda, educação e saúde. A

posição de Araraquara no ranking do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 14º lugar baseado nos dados de 2010 do IBGE (ARARAQUARA, 2018).

As variáveis analisadas seguiram os moldes de Telarolli Junior, Loffredo e Gasparetto (2017), confrontando sexo, idade, escolaridade, ocupação, localização da TB, instituição de saúde onde foi realizado o diagnóstico e presença de quaisquer outras doenças infecciosas. A análise estatística foi realizada, e isso incluiu o cálculo das taxas de incidência de acordo com o sexo e a idade para cada período.

O continente americano tem, junto com o continente europeu, as menores taxas de incidências da TB, registrando 2,8% e 2,7% respectivamente, enquanto o sudeste asiático registra 44% dos casos e o continente africano 25% (WHO, 2018b).

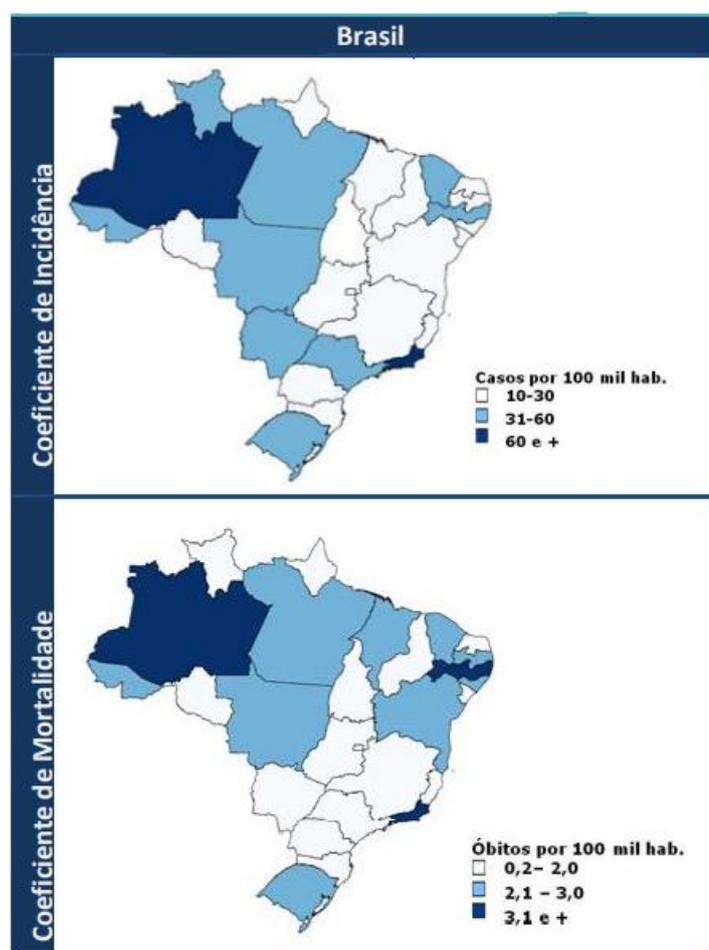
O Brasil, através do Sistema Único de Saúde (SUS), têm o maior índice de cobertura de serviços de saúde relacionados à TB, superando China, Tailândia e Vietnã. No entanto, está no topo da lista dos países que apresentam os valores mais altos de gastos em saúde (WHO, 2018a).

Dentre a classificação de ocorrências da Organização Mundial da Saúde, que subdivide os casos em apenas TB, TB associada com HIV e TBMR, o Brasil aparece entre os 20 países com as mais altas incidências por casos absolutos de TB do mundo de TB e TB/HIV. Embora essa seja uma constatação alarmante, cabe apresentar que a proporção de casos no Brasil, quando se considera o número de casos por 100 mil habitantes o coloca na 30ª posição do ranking (2,4 mortes/100 mil habitantes), bem abaixo da média global (17 mortes/100 mil habitantes) e abaixo de outros países da América Latina, como Peru e Bolívia (WHO, 2018a).

De acordo com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2018), em 2017, foram notificados 69.569 casos novos de TB. Nesse mesmo ano, o coeficiente de incidência foi igual a 33,5 casos/100 mil habitantes. No período de 2008 a 2017, esse coeficiente apresentou queda média anual de 1,6%.

Entre as regiões, em 2017, o coeficiente de incidência foi de 20,0 casos por 100 mil habitantes no Centro-Oeste, 27,2 no Sul, 31,2 no Nordeste, 37,7 no Sudeste e 42,7 no Norte. Quanto aos Estados, nesse mesmo ano, os maiores coeficientes de incidência foram registrados no Amazonas (74,1/100 mil hab.), no Rio de Janeiro (63,5/100 mil hab.) e em Pernambuco (46,0/100 mil hab.). Também os maiores coeficientes de mortalidade, no ano de 2016, foram observados no Rio de Janeiro (4,4/100 mil hab.), Pernambuco (4,2 /100 mil hab.) e Amazonas (3,8/100 mil hab.). Em relação ao abandono, em 2016, no país, o percentual foi 10,3%, duas vezes acima da meta preconizada pela OMS (<5,0%), como pode ser visto na Figura . Porém, três estados alcançaram a meta: Acre (4,1%), Tocantins (4,3%) e Piauí (4,6%) (BRASIL, 2018c).

Figura 13 – Taxas de incidência de TB no Brasil.



FONTE: Adaptado do Plano Estadual pela Eliminação da TB: 2018 a 2021 (2017).

Tabela 9 – Indicadores epidemiológicos e operacionais da tuberculose, por Unidade da Federação e região, Brasil, 2017

Unidade da Federação/região de residência	Casos novos de TB notificados (n)	Indicadores epidemiológicos		Indicadores operacionais	
		Coefficiente de incidência de TB (/100 mil hab.) ^b	Coefficiente de mortalidade de TB (/100 mil hab.) ^c	Contatos examinados entre os casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial (%)	Casos de TB notificados no Sinan como pós-óbito (n)
Acre	305	36,8	2,1	62,7	0
Amapá	237	29,7	1,4	21,2	0
Amazonas	3.013	74,1	3,8	58,2	5
Pará	3.232	38,6	2,5	29,4	3
Rondônia	530	29,4	1,3	39,4	0
Roraima	188	36,0	1,6	53,4	1
Tocantins	148	9,5	0,4	57,6	1
Região Norte	7.653	42,7	2,4	43,3	10
Alagoas	948	28,1	2,6	47,4	9
Bahia	4.099	26,7	1,9	29,7	8
Ceará	3.076	34,1	2,2	54,9	19
Maranhão	2.021	28,9	2,3	80,0	10
Paraíba	1.031	25,6	2,0	30,2	1
Pernambuco	4.354	46,0	4,2	61,4	138
Piauí	622	19,3	2,5	42,1	6
Rio Grande do Norte	1.059	30,2	1,8	26,7	6
Sergipe	659	28,8	2,0	56,9	1
Região Nordeste	17.869	31,2	2,5	50,9	198
Espírito Santo	1.080	26,9	2,0	63,0	8
Minas Gerais	3.343	15,8	1,3	67,3	7
Rio de Janeiro	10.609	63,5	4,4	35,2	96
São Paulo	17.767	39,4	1,9	58,5	151
Região Sudeste	32.799	37,7	2,2	55,2	262
Paraná	1.947	17,2	1,3	71,3	12
Rio Grande do Sul	4.467	39,5	2,2	39,3	26
Santa Catarina	1.660	23,7	1,1	67,1	3
Região Sul	8.074	27,2	1,6	56,4	41
Distrito Federal	295	9,7	0,5	60,7	2
Goiás	946	14,0	0,9	51,1	4
Mato Grosso	1.120	33,5	2,1	35,7	5
Mato Grosso do Sul	813	30,0	2,3	61,2	7
Região Centro-Oeste	3.174	20,0	1,3	48,8	18
Brasil	69.569	33,5	2,1	52,4	529

Siglas: multidrogarresistente (MDR); resistência à rifampicina (RR); teste de sensibilidade (TS); terapia antirretroviral (TARV); tratamento diretamente observado (TDO); tuberculose (TB).
Fonte: SES/MS/Sinan; SIM/SVS/MS; IBGE; SITE-TB.

Atualização das bases de dados: Sinan e SIM, janeiro de 2018; SITE-TB, fevereiro de 2018. No cálculo do coeficiente de incidência, foram incluídos os registros com UF de residência ignorada (n=57).

*Sem casos.

^aDados sujeitos a alteração.

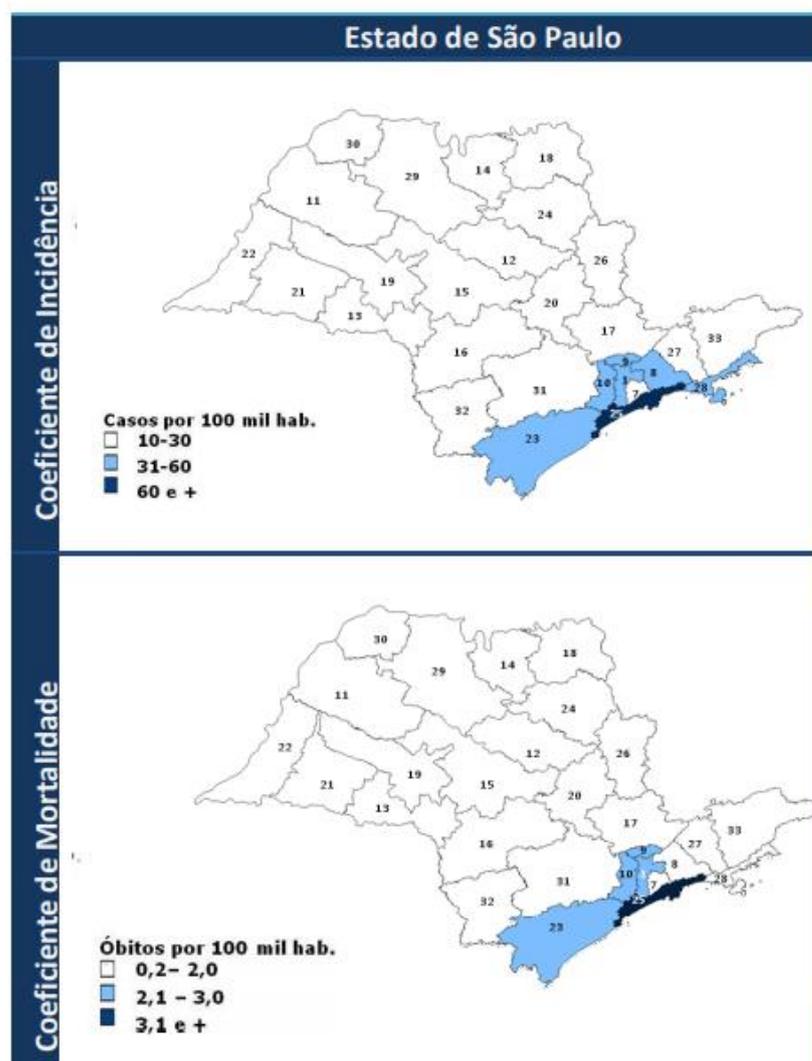
^bNo cálculo do coeficiente de incidência foram incluídos os casos com UF ignorada na base de dados.

^cDados referentes ao ano de 2016.

^dDados referentes ao ano de 2015.

Fonte: Boletim Epidemiológico v. 49, n. 11, 2018.

Figura 14 – Taxas de incidência de TB no Estado de São Paulo.



GVE: 1-Capital; 7-Santo André; 8-Mogi das Cruzes; 9-Franco da Rocha; 10-Osasco; 11-Araçatuba; 12-Araraquara; 13-Assis; 14-Barretos; 15-Bauru; 16-Botucatu; 17-Campinas; 18-Franca; 19-Marília; 20-Piracicaba; 21-Presidente Prudente; 22-Presidente Venceslau; 23-Registro; 24-Ribeirão Preto; 25-Santos; 26-São João da Boa Vista; 27-São José dos Campos; 28-Caraguatatuba; 29-São José do Rio Preto; 30-Jales; 31-Sorocaba; 32-Itapeva; 33-Taubaté

FONTE: Adaptado do Plano Estadual pela Eliminação da TB: 2018 a 2021 (2017).

De acordo com Telarolli, Loffredo e Gasparetto (2017), entre 2002 e 2011, foram notificados 533 casos de TB entre residentes do município de Araraquara, com uma incidência de 26,82 casos por 100 mil habitantes. 72,61% dos casos foram registrados em pacientes do sexo masculino e o número de casos em pacientes acima dos 30 anos de idade (47,54/100 mil hab.) praticamente duplica

se comparado com pacientes de 20 a 29 anos de idade (26,57/100 mil hab.). Pacientes menores de 19 anos somam 3,5% dos casos. Em relação à localização da TB, 94,8% dos casos eram pulmonares, enquanto os demais casos eram extrapulmonares, envolvendo pleura, linfonodos e laringe, além de casos de meningite tuberculosa e TB em outros órgãos. Apenas dois relatos foram casos de TBMR. Finalmente, o percentual de cura registrou ser superior a 70% nesse período. Taxa semelhante à média nacional relatada em 2013. Essa consistência sugere que o maior IDH do município não resultou em maior eficácia entre as medidas tomadas para o controle da TB.

Este estudo mostra que, de 2012 a 2017, foram registrados 288 casos de TB em Araraquara, com incidência de 21,58 casos por 100 mil habitantes, uma queda significativa de 19,53%. Dos casos, 200 foram registrados em pacientes do sexo masculino (69,4%) e 88 do sexo feminino (30,6%). Pacientes menores de 19 anos somam 2,1% dos casos. Em relação à localização da TB, 74,3% dos casos eram pulmonares, enquanto os demais casos eram extrapulmonares, envolvendo pleura, linfonodos e laringe, além de casos de meningite tuberculosa e TB em outros órgãos. A taxa de abandono é de 4,2% e quanto aos óbitos, foram contabilizados 20 casos (6,9%). Os dados foram fornecidos pela Secretaria de Saúde do município.

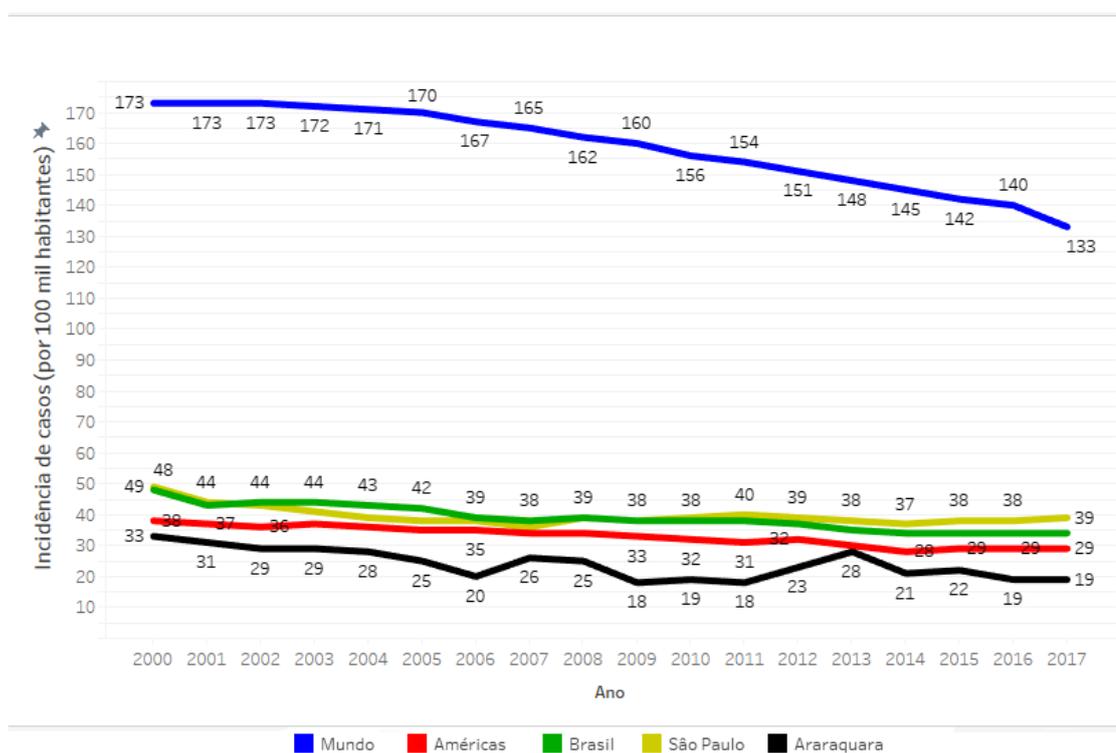
As metas para o fim da epidemia de TB no mundo seguem uma estratégia definida pela OMS em que foram estabelecidos marcos de redução do coeficiente de incidência em 20, 50 e 80% para os anos de 2020, 2025 e 2030, respectivamente (Tabela 10). No gráfico abaixo (Figura 15), podem ser vistos os valores estimados dos casos de TB a cada 100 mil habitantes (linhas azuis e cinzas) e a tendência projetada necessária para alcançar as metas da OMS (linhas vermelhas).

Tabela 10 – Indicadores, marcos e metas da Estratégia Global pelo Fim da TB

Indicadores	Marcos		Metas	
	2020	2025	2030	2035
Redução do nº de mortes por tuberculose em comparação a 2015	35,0%	75,0%	90,0%	95,0%
Redução do coeficiente de incidência de tuberculose comparado com 2015	20,0%	50,0%	80,0%	90,0%
Famílias afetadas pelos gastos catastróficos devido à tuberculose	Zero	Zero	Zero	Zero

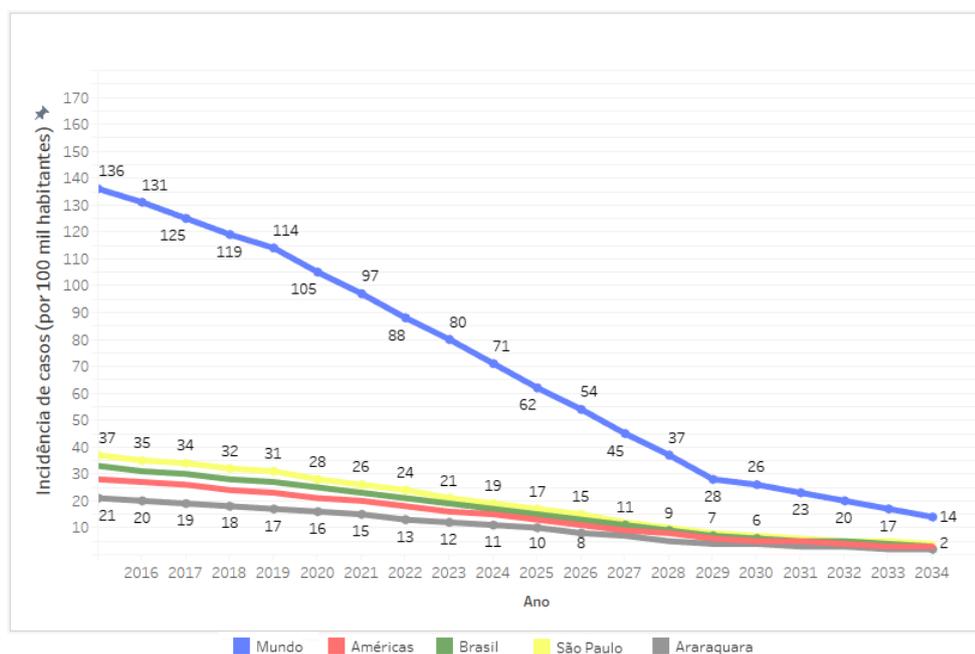
FONTE: Adaptado de WHO 2018a.

Gráfico 2 – Evolução dos coeficientes de incidência de 2000 a 2017.



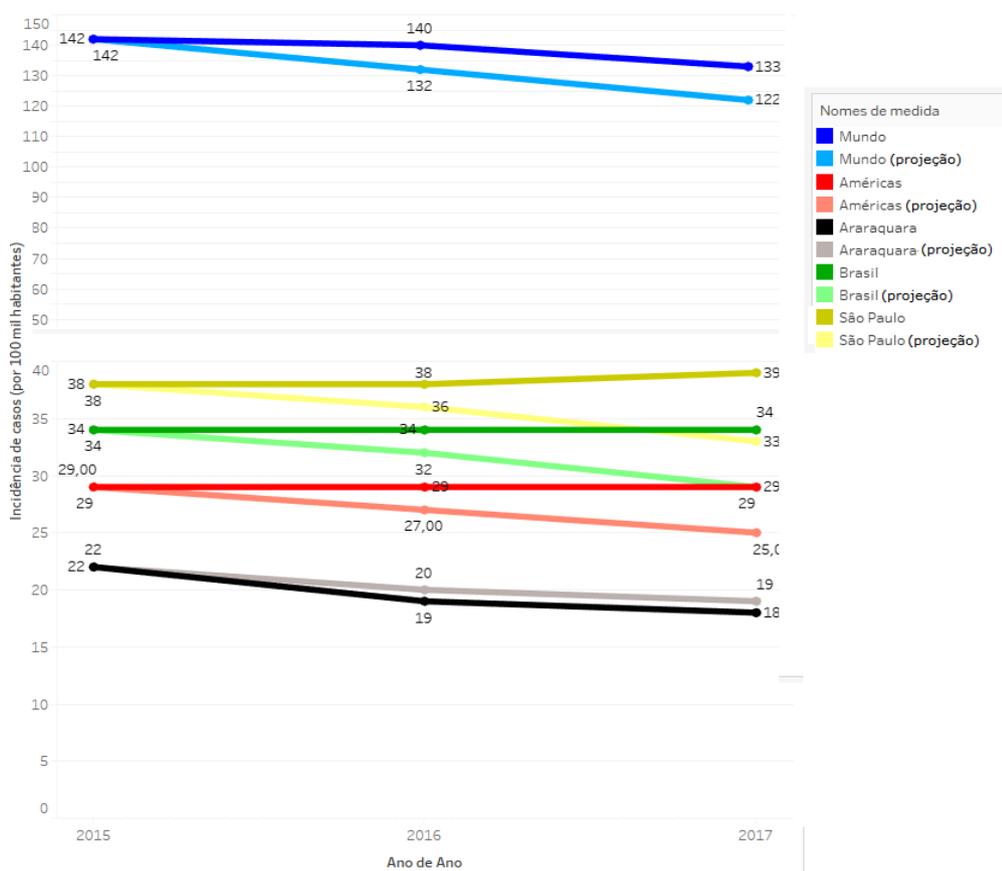
FONTE: WHO, 2018a; BRASIL, 2018d; DATASUS.

Gráfico 3 – Projeção até 2035 de acordo com metas da Estratégia para o Fim da TB da OMS



FONTE:WHO, 2018a; BRASIL, 2018d; DATASUS.

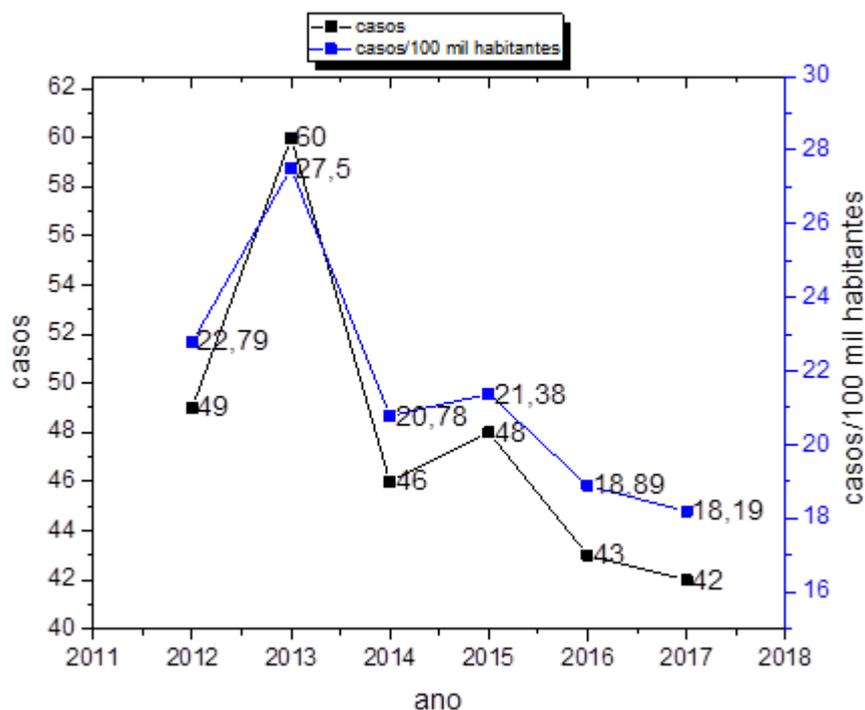
Gráfico 4 – Comparação entre a incidência de casos desde 2015 e a projeção da OMS.



FONTE:WHO, 2018a; BRASIL, 2018d; DATASUS.

Dados específicos do município de Araraquara podem ser analisados no Gráfico 2. Apesar da alta em 2013, pode-se constatar uma significativa diminuição das taxas de novos casos de TB no município.

Gráfico 5 – Casos e incidência de TB no município de Araraquara entre 2012 e 2017.



FONTE: Araraquara, 2018.

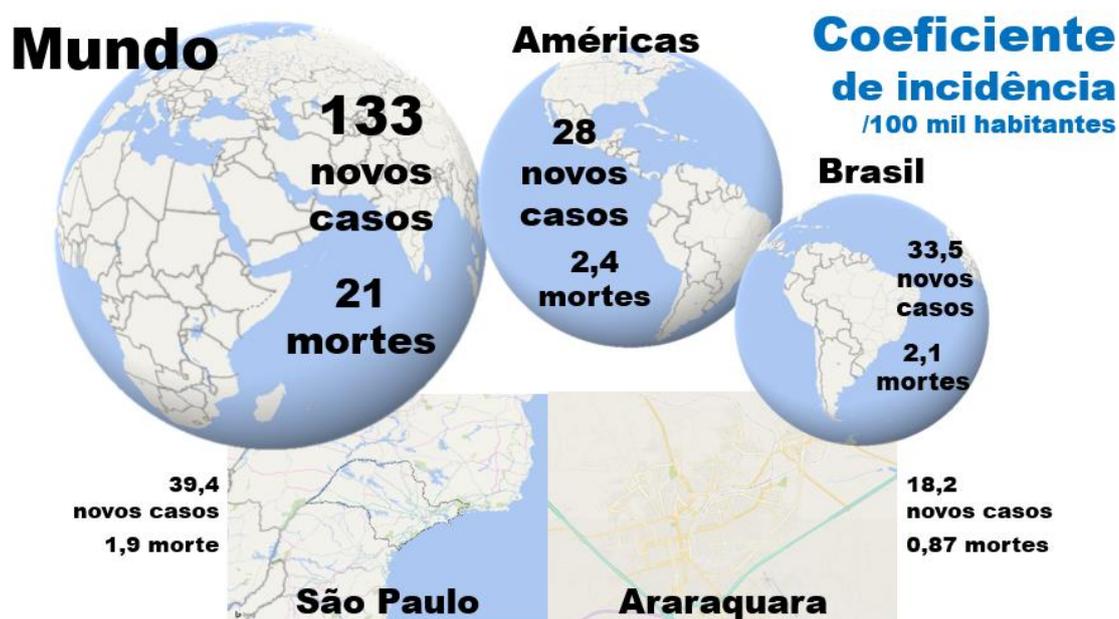
Na Figura 15, pode-se fazer uma avaliação entre os números de casos nas regiões propostas inicialmente e, primordialmente, uma comparação das taxas de incidências por 100 mil habitantes desses locais.

Figura 15 – Números de (a) casos e (b) taxas de incidência (por 100 mil habitantes) da TB no mundo, no continente americano, no Brasil, no Estado de São Paulo e em Araraquara em 2017.

a)



b)



FONTE:WHO, 2018a; BRASIL, 2018d; ARARAQUARA, 2018.

5. CAMPANHAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A Organização Mundial de Saúde publica anualmente um relatório sobre o controle global da TB com o objetivo de fornecer uma avaliação abrangente e atualizada da epidemia (WHO, 2018a).

Em 26 de setembro de 2018, a Organização das Nações Unidas (ONU) realizou sua primeira reunião de alto nível sobre TB, em sua sede em Nova York. O título da reunião (Unidos para o Fim da TB: Uma Resposta Global Urgente a uma Epidemia Global) destacou a necessidade de ação imediata para acelerar o progresso em direção à meta de acabar com a epidemia de TB até 2030. Todos os Estados-Membros das Nações Unidas (ONU) comprometeram-se, em maio de 2014, a atingir esse objetivo, inicialmente através da aprovação unânime da Estratégia da OMS contra a TB na Assembleia Mundial da Saúde e depois da adoção dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da ONU em setembro de 2015. As metas para 2035 definidas na Estratégia para o Fim da TB são uma redução de 90% no número absoluto de mortes por TB e uma redução de 80% na incidência de TB, em comparação com os níveis em 2015. (WHO, 2018a).

Para apoiar os países na detecção e tratamento da TB, a OMS lançou, também em 2018, lançou a iniciativa *Find.Treat.All.*, em colaboração com a *Stop TB* e o Fundo Global de Luta contra a AIDS, Tuberculose e Malária. A iniciativa inclui como meta a detecção e o tratamento de 40 milhões de pessoas com TB no período de 2018-2022 (WHO, 2018a).

As principais intervenções de saúde sugeridas pela OMS para prevenir novas infecções do Mtb e sua progressão para a doença da TB são o tratamento da infecção na fase latente e a vacinação de crianças com a vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG). O tratamento preventivo da ILTB está em expansão, mas a maioria daqueles para os quais ele é altamente recomendável ainda não está recebendo tratamento. A OMS recomenda fortemente o tratamento da ILTB em dois grupos prioritários: pessoas vivendo com HIV e crianças menores de 5

anos que têm contatos domiciliares com pessoas quem tenham confirmado bacteriologicamente a TB pulmonar (WHO, 2018a).

A OMS orienta que a vacinação com BCG deve ser fornecida como parte dos programas nacionais de imunização infantil, de acordo com a epidemiologia de TB de um país. Em 2017, 158 países relataram a vacinação com BCG, dos quais 120 relataram cobertura de pelo menos 90% (WHO, 2018a).

Na Assembleia Mundial da Saúde do ano de 2014, na sede da OMS em Genebra, o país foi o principal proponente de uma nova estratégia global de combate à doença, chamada de Estratégia Fim da TB (End TB Strategy). A estratégia é composta por três pilares: prevenção e cuidado integrado, centrado no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação. (BRASIL, 2018b). Nesse contexto, o Brasil tem um papel extremamente relevante. Em 2004, por iniciativa do Ministério da Saúde, foi criada a Parceria Brasileira Contra a TB, também conhecida como *Stop TB* Brasil. Diante da mobilização global contra a TB, foi proposta a consolidação de uma rede de parceiros no país para fortalecer a atuação do PNCT (BRASIL, 2018b). O Ministério da Saúde propôs em 2017 o Plano Nacional pelo fim da TB como problema de saúde pública, cujas metas são: reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes até 2035 e reduzir o coeficiente de mortalidade para menos de 1 óbito por 100 mil habitantes até 2035 (SÃO PAULO, 2017).

No âmbito do Estado de São Paulo, foi proposto o Plano Estadual pela Eliminação da TB: 2018 a 2021 (2017) em consonância com as proposições da OMS. As diretrizes desse plano são as seguintes:

1. Fortalecer a rede de diagnóstico laboratorial;
2. Intensificar a avaliação de contatos;
3. Estimular o desenvolvimento do cuidado centrado na pessoa com TB;
4. Intensificar as atividades colaborativas TB-HIV;
5. Intensificar as ações de prevenção;
6. Fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados (humanos, infraestrutura e financeiros);

7. Fortalecer a articulação intra e intersetorial para garantia dos direitos humanos e cidadania nas ações de controle da doença
8. Estabelecer parcerias em todos os níveis para realização de pesquisas operacionais.

A Secretaria do Estado de São Paulo recomenda que os municípios que notificaram mais de 20 casos de TB em 2016 incorporem as diretrizes estaduais de controle da TB em seus planos municipais de saúde do período 2018-2021, caso do município de Araraquara (SÃO PAULO, 2017).

Em Araraquara, embora não exista material publicitário ou relatórios anuais sobre a TB disponíveis no *site* da Prefeitura Municipal, há reportagens sobre o trabalho feito pelos agentes de saúde para diminuir os casos e prover tratamento aos pacientes infectados. O Fórum Estadual de TB, promovido anualmente pela Divisão de Tuberculose do Estado de São Paulo agraciou, em 2017, Araraquara e mais oito cidades do grupo C⁴ com “o prêmio pela qualidade e eficiência nas ações de controle da tuberculose, com taxas de cura de 85% dos pacientes com TB” (SENTIDO HORÁRIO, 2017). Araraquara manteve a alta taxa de cura e, em 2018, foi novamente premiada pelo Fórum realizado em 27 de setembro de 2018 (SÃO PAULO, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TB é uma doença milenar que já foi considerada uma sentença de morte. As principais formas de erradicação da doença são: erradicação da pobreza e da subnutrição, políticas públicas que tratem outras doenças crônicas que afetam diretamente o indivíduo tuberculoso, como AIDS, diabetes, alcoolismo e tabagismo, introdução de saneamento básico em locais considerados de risco,

⁴ Os municípios do Estado de São Paulo são classificados em grupos de acordo com o número de casos registrados durante o ano, sendo o Grupo A para 100 casos ou mais, o Grupo B para municípios com 40-100 casos, o Grupo C de 30-40 casos e o Grupo D de 20-30 casos (SÃO PAULO, 2018).

como o sistema carcerário e favelas. Em suma, desenvolvimento social e econômico de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Na impossibilidade de se concretizar imediatamente essas metas, organizações ligadas à saúde em todo o mundo, entidades públicas e privadas e a comunidade científica vêm pesquisando novas possibilidades na prevenção e no tratamento da TB e suas formas (TBMR, TBXDR e ILTB).

Os marcos da Estratégia para o Fim da TB para 2020 e 2025 só poderão ser alcançados se os serviços de diagnóstico, tratamento e prevenção da TB forem fornecidos a fim de que a cobertura universal de saúde progrida e se houver ação de vários setores da sociedade para diminuir fatores sociais e econômicos que conduzem a epidemias de TB.

A incidência de TB precisa cair em 7,75% por ano até 2025, e a proporção de pessoas com TB que morrem da doença precisa cair para 6,5% até 2025. Esses níveis só serão alcançados no contexto da cobertura universal de saúde, combinada com o desenvolvimento econômico que reduz os fatores de risco que levam à infecção e à forma ativa da TB.

O fortalecimento dos programas de TB requer a mobilização nos diferentes níveis: individual, comunitário e político. É primordial que, além da criação de novos fármacos, seja descoberta uma vacina mais eficaz que a BCG, que previna a infecção pelo *Mtb* ao longo de toda a vida.

Quanto aos novos fármacos, com o estado de emergência decretado no mundo pelo surgimento de TBMR e TBXDR, é urgentemente necessário o desenvolvimento de drogas antiTB de ação mais potente e rápida com novos modos de ação para superar a resistência cruzada com a atual medicação, além de perfis de baixa toxicidade que possam ser tolerados por um longo período de tratamento.

A utilização de complexos metálicos têm aprimorado a eficácia dos medicamentos e estudos nessa área têm aumentado nos últimos anos, com o intuito de repor os fármacos atualmente ineficazes devido à rápida evolução da resistência adquirida pelos microrganismos.

Os países de todo o mundo, em especial os mais afetados pela TB, têm uma tarefa de grande dificuldade pela frente: envidar esforços significativos para alcançar os marcos de diminuição dos casos e óbitos por TB nos níveis definidos pela Estratégia para o Fim da TB.

O Brasil é o país do continente americano com maior número de casos registrados. Apesar de o país ter instituído acesso universal à saúde através do SUS e estar à frente nas iniciativas relacionadas à doença, o coeficiente de incidência se mantém estagnado nos mesmos níveis desde 2013. Para cumprir as metas da OMS, o país deverá praticamente triplicar sua taxa histórica de erradicação da TB. Não muito diferente, o Estado de São Paulo encontra-se entre os Estados com mais altos índices de TB do país.

Por fim, cabe salientar que a cidade de Araraquara é o único dos ambientes apresentados no estudo estatístico deste trabalho que tem conseguido ficar abaixo da meta de erradicação da TB. A manutenção desses resultados poderá levar o município a erradicar a TB dentro ou até mesmo antes do prazo estipulado para OMS. Esse dado combinado a fatores como o fato de Araraquara ser um dos municípios com mais alto IDH do país, existência de sanatório especializado no tratamento da doença, políticas públicas que visem a busca ativa pela pessoa infectada pelo Mtb (quer em sua forma latente ou ativa) e que criem uma rede de informação eficiente sobre a doença pode explicar e tornar o município modelo no combate à doença no âmbito nacional.

REFERÊNCIAS

- A Bíblia Sagrada** – Harpa Sagrada. Barueri, SP: Sociedade Bíblica do Brasil, Rio de Janeiro: Casa Publicadora das Assembleias de Deus, 2012. 1920 p.
- ALI, M.; AHMED, M.; HAFIZ, S.; KAMAL, M.; MUMTAZ, M.; AYATOLLAHIE, S. A. Design, Synthesis and Antitubercular Evaluation of Novel Series of Pyrazinecarboxamide Metal Complexes, **Iran J. Pharm. Res.**, v. 17, n. 1, p. 93-99, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755542>. Acesso em: 15 dez 18.
- ALIYU, H. N. Schiff Bases and their Transition Metal Complexes: The Drugs for the Next Generation. **Professorial Inaugural Lecture n. 30 in Bayero University Kano**, junho 2018. Disponível em: http://www.buk.edu.ng/sites/default/files/lecture/30_inaugural_lecture.pdf. Acesso em: 15 dez 18.
- ANTUNES, J. L. F.; WALDMAN, E. A.; MORAES, M. A tuberculose através do século: ícones canônicos e signos do combate à enfermidade, **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, p. 367-379, 2000. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2000.v5n2/367-379/>. Acesso em: 04 mai 19.
- ARARAQUARA, PREFEITURA MUNICIPAL DE ARARAQUARA. **Dados IBGE-FIRJAN-IDH**. Disponível em: <http://www.araraquara.sp.gov.br/wp-content/uploads/2017/01/Dados-IBGE-FIRJAN-IDH.pdf>. Acesso em: 22 nov 18.
- ARMINDO, T. **Uma Viagem Através da Idade Média**: o que a Europa deve à Idade Média, Porto Alegre: AGE, 1ª. ed, 2014. ISBN e-book: 978-85-65909-20-4.
- BAÑULS, A-L.; SANOU, A.; ANH, N. T. V.; GODREUIL, S. *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium, **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, p. 1261-1269, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000171>. Acesso em: 23 nov 18.
- BARBERIS, I.; BRAGAZZI, N. L.; GALLUZZO, L.; MARTINI, M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus, **J. Prev. Med. Hyg.**, v. 58, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28515626/>. Acesso em: 23 nov 18. PMID: 28515626.
- BARRY III, C. E.; BOSHOF, H. I.; DARTOIS, V.; DICK, T.; EHRT, S.; FLYNN, J.; SCHNAPPINGER, D.; WILKINSON, R. J.; YOUNG, D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies, **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 7, n. 12, p. 845-855, 2009.
- BERTOLLI FILHO, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001. 248p. Antropologia & Saúde collection. ISBN 85-7541-006-7. Disponível em:

<https://static.scielo.org/scielobooks/4/pdf/bertolli-8575410067.pdf>. Acesso em: 23 nov 18.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 49, n. 11, mar. 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>. Acesso em: 20 nov 18.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA), **Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação** – Organizada pela Coordenação de Imunizações de Auto-Suficiência em Imunobiológicos – Brasília : Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 102p., 1998.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal Arquivos. **Taxa de incidência de tuberculose de 1990 a 2017**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/19/taxa-incidencia-tuberculose-1990-2017-JAN-2018.pdf>. Acesso em: 20 dez 18.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS**, Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BUDHANI, P.; IQBAL, S. A.; BHATTACHARYA, S. M. M.; MITU, L. Synthesis, characterization and spectroscopic studies of pyrazinamide metal complexes, **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 14, n. 3, p. 281-285, 2010.

CASTIÑEIRAS, T. M. P. P.; PEDRO, L. G. F.; MARTINS, F. S. V. **Vacina contra a tuberculose (BCG)**. Centro de Vacinação de Adultos (CVA). Disponível em: <http://www.cva.ufrj.br/informacao/vacinas/tb-v.html>. Acesso em: 09 jan 19.

CAVICCHIOLI, M.; LEITE, C. Q. F.; SATO, D. N.; MASSABNI, A. C. Synthesis, Characterization and Antimycobacterial Activity of Ag (I)-Aspartame, Ag(I)-Saccharin and Ag (I)-Cyclamate Complexes, **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, v. 340, p. 538-542, 2007.

CHIN, C. M.; FERREIRA, E. I. O processo de latenciação no planejamento de fármacos, **Quím. Nova**, v. 22, n. 1, São Paulo jan./fev. 1999.

COELHO, F. S., MARQUES, E. A. Etiologia, **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 5, p. 24-26, 2006. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9202>. Acesso em: 25 nov 18.

CUIN, A.; MASSABNI, A. C.; PEREIRA, G. A.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; SESTI-COSTA, R.; HEINRICH, T. A.; COSTA-NETO, C. M. 6-Mercaptopurine complexes with silver and gold ions: Anti-tuberculosis and anti-cancer activities, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, p. 334-338, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.04.012>. Acesso em: 24 nov 18.

DANIEL, T. M. The history of tuberculosis, **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 11, p. 1862-1870, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>. Acesso em: 24 nov 18.

DANIEL, T. M. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out?, **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v. 4, n. 5, p. 395-400, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815731>. Acesso em: 24 nov 18.

DATASUS. **Tecnologia da Informação a Serviço do SUS**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercSP.def>. Acesso em: 20 dez 18.

ELLIS, T.; CHIAPPI, M.; GARCIA-TRENCO, A.; AL-EJJI, M.; SARKAR, S.; GEORGIU, T. K.; SHAFFER, M. S. P.; TETLEY, T. D.; SCHWANDER, S.; RYAN, M. P.; PORTER, A. E. Multi-Metallic Microparticles Increase the Potency of Rifampicin Against Intracellular *Mycobacterium tuberculosis*, **ACS Nano**, v. 12, n. 6, p. 5228-5240, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b08264>. Acesso em: 23 nov 18.

ESPINOZA, J. N. N. **Ideias e práticas médicas**: luta contra a tuberculose nas cidades de Lima e Rio de Janeiro, 1882-1919. 2008. Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde). Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

FERNANDES, G. F. S.; DE SOUZA, P. C.; MORENO-VIGURI, E.; SANTIVÁÑEZ-VELIZ, M.; PAUCAR, R.; PÉREZ-SILANES, S.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; LAZZARATO, L.; FRUTTERO, R.; CHIN, C. M.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M.; SOLCIA, M. C.; RIBEIRO, C. M.; SILVA, C. S. P.; MARINO, L. B.; BOSQUESI, P. L.; HUNT, D. M.; DE CARVALHO, L. P. S.; COSTA, C. A. S.; CHO, S. H.; WANG, Y.; FRANZBLAU, S. G.; PAVAN, F. R.; DOS SANTOS, J. L. Design, synthesis, and characterization of n-oxide-containing heterocycles with *in vivo* sterilizing antitubercular activity, **Journal of Medical Chemistry**, v. 60, p. 8647-8660, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01332>. Acesso em: 23 nov 18.

FIOCRUZ. FARMANGUINHOS, Instituto de Tecnologia em Fármacos. **Bulas profissional saúde**. Disponível em: <http://www.far.fiocruz.br/assistencia-farmaceutica/bulas-profissional-saude/>. Acesso em: 12 dez 18.

FRITH, JOHN. History of Tuberculosis. Part 1 - Phthisis, consumption and the White Plague, **Journal of Military and Veterans' Health**, v. 22, n. 2, p. 29-35, 2014.

GASSER, G. Metal Complexes and Medicine: A Successful Combination, **CHIMIA International Journal for Chemistry**, v. 7, p. 442-446, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2533/chimia.2015.442>. Acesso em: 23 nov 18.

GOMES, T.; REIS-SANTOS, B.; BERTOLDE, A.; JOHNSON, J. L.; RILEY, L. W.; MACIEL, E. L. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model, **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 9, p. 1-9, 2014.

Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-14-9>. Acesso em 05 mai 19.

GÓMEZ I PRAT, J.; SOUZA, S. M. F. M. Prehistoric tuberculosis in America: adding comments to a literature review, **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, supl. 1, p. 151-159, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762003000900023>. Acesso em: 03 mai 19.

HOSSAIN, S.; MANNAN, A.; CAMELLIA, F. K.; ZAMAN, A. K. B.; ZAKARIA, C. M.; ZAHAN, K. E. Isoniazid containing metal based drugs as potential antimicrobial agent: a short review, **Science Journal of Chemistry**, v. 5, n. 5, p. 62-70, 2017.

KHUTLANG, R.; KRISHNAN, S.; DENDERE, R.; WHITELAW, A.; VEROPOULOS, K.; LEARMONTH, G.; DOUGLAS, T. S. Classification of *Mycobacterium tuberculosis* in Images of ZN-Stained Sputum Smears, **IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine**, v. 14, n. 4, p. 949-957, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TITB.2009.2028339>. Acesso em: 23 nov 18.

KULCHAVENYA, E.; NABER, K. G.; JOHANSEN, T. E. B. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis. In: SENER A., ERDEM H. (eds) Extrapulmonary Tuberculosis. Springer, Cham. ISBN: 978-3-030-04744-3. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-04744-3_1. Acesso em 05 mai 19.

LABORDE, J.; DERA EVE, C.; VIEIRA, F. G. M.; SOURNIA-SAQUET, A.; RECHIGNAT, L.; VILLELA, A. D.; ABBADI, B. L.; MACCHI, F. S.; PISSINATE, K.; BIZARRO, C. V.; MACHADO, P.; BASSO, L. A.; PRATVIEL, G.; LOPES, L. G. F.; SOUSA, E. H. S.; BERNARDES-GÉNISSONA, V. Synthesis and mechanistic investigation of iron (II) complexes of isoniazid and derivatives as a redox-mediated activation strategy for anti-tuberculosis therapy, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 179, p. 71-81, 2018.

LIU, Q.; MA, A.; WEI, L.; PANG, Y.; WU, B.; LUO, T.; ZHOU, Y.; ZHENG, H.-X.; JIANG, Q.; GAN, M.; ZUO, T.; LIU, M.; YANG, C.; JIN, L.; COMAS, I.; GAGNEUX, S.; ZHAO, Y.; PEPPERELL, C. S.; GAO, Q. China's tuberculosis epidemic stems from historical expansion of four strains of *Mycobacterium tuberculosis*, **Nature Ecology and Evolution**, v. 2, p. 1982-1992, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0680-6>. Acesso em: 23 nov 18.

LUCA, S.; MIHAESCU, T. History of BCG vaccine, **MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 1, p. 53-58, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749764/>. Acesso em: 25 nov 18.

MACIEL, M. S.; MENDES, P. D.; GOMES, A. P.; SIQUEIRA-BATISTA, R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria, **Rev. Bras. Clin. Med.**, v. 10, n. 3, p. 226-30, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2886.pdf>. Acesso em: 25 nov 18.

MARSICO, G. A. Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar, **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 5, n. 2, 2006. Disponível em: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=241. Acesso em: 25 nov. 2018.

MARTINI, M.; GAZZANIGA, V.; BEHZADIFAR, M.; BRAGAZZI, N. L.; BARBERIS, I. The history of tuberculosis: the social role of sanatoria for the treatment of tuberculosis in Italy between the end of the 19th century and the middle of the 20th, **J. Prev. Med. Hyg.**, v. 59, n. 4, p. E323–E327, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1103>. Acesso em 27 abr 19.

MASTERJOHN, C. Did Family Planning Contribute to the Modern Decline in Infectious Disease Mortality? **The Weston A. Price Foundation**, 2013. Disponível em: <https://www.westonaprice.org/did-family-planning-contribute-to-the-modern-decline-in-infectious-disease-mortality/>. Acesso em: 09 jan 19.

MORSE, D.; BROTHWELL, D. R.; UCKO, P. J. Tuberculosis in Ancient Egypt, **American Review of Respiratory Disease**, v. 90, n. 4, p. 524-541, 1964. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1964.90.4.524>. Acesso em: 23 nov 18.

OETTINGER, T.; JØRGENSEN, M.; LADEFOGED, A.; HASLØV, K.; ANDERSEN, P. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree, **Tubercle and Lung Disease**, v. 79, n. 4, p. 243-250, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/tuld.1999.0206>. Acesso em: 23 nov 18.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2201-2204, 1999.

OSTRY, A. S., FRANK, J.. Was Thomas McKeown right for the wrong reasons?, **Critical Public Health**, v. 20, n. 2, p. 233-243, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09581590903147435>. Acesso em: 23 nov 18.

PAI, M.; BEHR, M. A.; DOWDY, D.; DHEDA, K.; DIVANGAHI, M.; BOEHME, C. C.; GINSBERG, A.; SWAMINATHAN, S.; SPIGELMAN, M.; GETAHUN, H.; MENZIES, D.; RAVIGLIONE, M. Tuberculosis, **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/1038/nrdp.2016.76>. Acesso em: 20 nov 18.

PRUDENTE CONQUISTA PRÊMIO ESTADUAL POR ATINGIR 85% DE CURA DE PACIENTES COM TUBERCULOSE. **Sentido Horário** (jornal). 26 set 2017. Disponível em: <http://sentidohorario.com.br/portal/2017/09/prudente-conquista-premio-estadual-por-atingir-85-de-cura-de-pacientes-com-tuberculose/>. Acesso em: 19 dez 18.

RABAHI, M. F.; DA SILVA JÚNIOR, J. L. R.; FERREIRA, A. C. G.; TANNUS-SILVA, D. G. S.; CONDE, M. B. Tratamento da tuberculose, **J. Bras. Pneumol.**, v. 43, n. 6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>. Acesso em: 25 nov 18.

RODRIGUES JÚNIOR, J. M.; LIMA, K. M.; CASTELO, A. A. M. C.; MARTINS, V. A. D. B.; SANTOS, S. A.; FACCIOLI, L. H.; SILVA, C. L. É possível uma vacina

gênica auxiliar no controle da tuberculose? **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 4, p. 468-477, 2004.

ROSEMBERG, J. Tuberculose – Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação, **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n. 2, 1999. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X1999000200002. Acesso em: 23 nov 18.

SANTOS, D. P.; VASCONCELLOS DE SOUZA, D.; RODRIGUES, S.; AVELAR, K. E. Resistência aos fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da tuberculose pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*. **Revista de Saúde**, v. 3, n.13, 2016.

SÃO PAULO (Estado). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, **Sobre tuberculose**. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tuberculose.html>>. Acesso em: 01 dez 18.

SÃO PAULO (Estado). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Fórum Estadual de Tuberculose 2018**, Programação, 27 de setembro de 2018. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/eventos/tb18_forum_programa.pdf>. Acesso em: 19 dez 18.

SÃO PAULO (Estado). SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Plano Estadual pela Eliminação da Tuberculose: 2018 A 2021**. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tb17_plano_eliminacao.pdf>. Acesso em: 18 dez 18.

SÃO PAULO: SECRETARIA DA SAÚDE. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, **Sobre tuberculose**. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-devigilanciaepidemiologica/areas-devigilancia/tuberculose/doc/tuberculose.html>>. Acesso em: 24 nov 18.

SHI, W.; ZHANG, X.; JIANG, X.; YUAN, H.; LEE.; J. S.; BARRY III, C. E.; WANG, H.; ZHANG, W.; ZHANG, Y. Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*, **Science**, v. 333, n. 6049, p. 1630-1632, 2011.

SILVA JR., J. B. **Tuberculose** – Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, supl. 1, 2004.

SMITH, T.; WOLFF, K. A.; NGUYEN, L. Molecular Biology of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 374, p. 53-80, 2013.

TB FACTS, **Information about tuberculosis**, 2018. Disponível em: <https://www.tbfacts.org/>. Acesso em: 12 dez 18.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso, **J. Bras. Pneumol.**, v. 33 n. 3, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000300015>. Acesso em: 23 nov 18.

TELAROLLI JUNIOR, R.; LOFFREDO, L. C. M.; GASPARETTO, R. M., Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in an urban area with high human development index in southeastern Brazil. Time series study, **São Paulo Med. J.**, v. 135, n. 5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0260210317>. Acesso em: 10 dez 18.

THE BCG WORLD ATLAS, 2018. Disponível em: <http://www.bcgatlas.org/>. Acesso em: 12 dez 18.

TS'UN-YAN, L. The Taoists' Knowledge of Tuberculosis in the Twelfth Century. **T'oung Pao, Second Series**, v. 57, n. 5 p. 285-301, 1971. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/4527889>. Acesso em: 01 mai 19.

TYAGI, A. K.; DHAR, N. Recent Advances in Tuberculosis Research in India. In: SCHEPER, T.; GHOSE, T. K.; GHOSH, P., (Orgs.). **Biotechnology in India I. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**. Berlin: Springer, 2003. p. 211-273. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/3-540-36488-9>. Acesso em: 30 abr 2019.

TULI, S. M. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis, **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 398, p. 11-19.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats, **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015.

VIEIRA, I. C. O pioneirismo da Madeira no tratamento da tuberculose em meados do século XIX, **Ler História**, v. 61 p. 85-103, 2011. Disponível em: <https://journals.openedition.org/lerhistoria/1603>. Acesso em: 4 mai 19.

WILKINSON, R. J.; ROHLWINK, U.; MISRA, U. K.; VAN CREVEL, R.; MAI, N. T. H.; DOOLEY, K. E.; CAWS, M.; FIGAJI, A.; SAVIC, R.; SOLOMONS, R.; THWAITES, G. E. Tuberculous meningitis, **Nat. Rev. Neurol.**, v. 10, p. 581-598, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Agosto 2018. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/. Acesso em: 26 nov 18.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO treatment guidelines for drugresistant tuberculosis**, 2016 update. October 2016 revision. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf;jsessionid=FC8D03A39743D8BA63EFDAF2A9EFE213?sequence=1>. Acesso em: 26 nov 18.

Working Group on New TB Drugs. Disponível em: <<https://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>>. Acesso em: 26 nov 18.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Global Tuberculosis Report 2018**, França, 2018. Relatório. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 20 nov 18.

ZISKIND, B.; HALIOUA, B. La tuberculose en ancienne Égypte, **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 24, n. 10, p. 1277-1283, 2007. Disponível em: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/158604/>. Acesso em: 30 abr 19.

ZUMLA, A.; CHAKAYA, J.; CENTIS, R.; D'AMBROSIO, L.; MWABA, P.; BATES, M.; KAPATA, N.; NYIRENDA, T.; CHANDA, D.; MFINANGA, S.; HOELSCHER, M.; MAEURER, M.; MIGLIORI, G. B. Tuberculosis treatment and management — an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. **Lancet Respir. Med.**, v. 3, p. 220-234, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6). Acesso em: 20 dez 18.

ANEXO A – OUTROS FÁRMACOS CONTRA A TB

1. FERNANDES, G. F. S.; DE SOUZA, P. C.; MORENO-VIGURI, E.; SANTIVÁÑEZ-VELIZ, M.; PAUCAR, R.; PÉREZ-SILANES, S.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; LAZZARATO, L.; FRUTTERO, R.; MAN CHIN, C.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M.; SOLCIA, M. C.; RIBEIRO, C. M.; SILVA, C. S. P.; MARINO, L. B.; BOSQUESI, P. L.; HUNT, D. M.; DE CARVALHO, L. P. S.; DE SOUZA COSTA, C. A.; CHO, S. H.; WANG, Y.; FRANZBLAU, S. G.; PAVAN, F. R.; DOS SANTOS, J. L. Design, synthesis, and characterization of n-oxide-containing heterocycles with *in vivo* sterilizing antitubercular activity. **J. Med. Chem.**, v. 60, n. 20, p. 8647-8660, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01332>.

Abstract: Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), is the infectious disease responsible for the highest number of deaths worldwide. Herein, 22 new N-oxide-containing compounds were synthesized followed by *in vitro* and *in vivo* evaluation of their antitubercular potential against Mtb. Compound 8 was found to be the most promising compound, with MIC₉₀ values of 1.10 and 6.62 μ M against active and nonreplicating Mtb, respectively. Additionally, we carried out *in vivo* experiments to confirm the safety and efficacy of compound 8; the compound was found to be orally bioavailable and highly effective, leading to a reduction of Mtb to undetectable levels in a mouse model of infection. Microarray-based initial studies on the mechanism of action suggest that compound 8 blocks translation. Altogether, these results indicate that benzofuroxan derivative 8 is a promising lead compound for the development of a novel chemical class of antitubercular drugs.

2. JANIN, Y. L. Antituberculosis Drugs: Ten Years of Research. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, p. 2479-513, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.030>.

Abstract: Tuberculosis is today amongst the worldwide health threats. As resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* have slowly emerged, treatment failure is too often a fact, especially in countries lacking the necessary health care organisation to provide the long and costly treatment adapted to patients. Because of lack of treatment or lack of adapted treatment, at least two million people will die of tuberculosis this year. Due to this concern, this infectious disease was the focus of renewed scientific interest in the last decade. Regimens

were optimized and much was learnt on the mechanisms of action of the antiTB drugs used. Moreover, the quest for original drugs overcoming some of the problems of current regimens also became the focus of research programmes and many new series of *M. tuberculosis* growth inhibitors were reported. This review presents the drugs currently used in antiTB treatments and the most advanced compounds undergoing clinical trials. We then provide a description of their mechanism of action along with other series of inhibitors known to act on related biochemical targets. This is followed by other inhibitors of *M. tuberculosis* growth, including recently reported compounds devoid of a reported mechanism of action. Bioorganic & Medicinal Chemistry.

3. DEAN, G. L.; EDWARDS, S. G.; IVES, N. J.; MATTHEWS, G.; FOX, E. F.; NAVARATNE, L.; FISHER, M.; TAYLOR, G. P.; MILLER, R.; TAYLOR, C. B.; DE RUITER, A.; POZNIAK, A. L. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 16, n. 1, p. 75-83, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741165>.

Abstract: OBJECTIVE: To assess the risks and benefits of administering highly active antiretroviral therapy (HAART) during the treatment of tuberculosis (TB) in HIV-infected patients. DESIGN AND METHODS: HIV-1 patients presenting to 12 HIV centres in Greater London and south-east England with culture-proven TB were identified from January 1996 to June 1999. Case-notes were reviewed retrospectively. RESULTS: Patients (n = 188) were severely immunocompromised with a median CD4 cell count at TB diagnosis of 90×10^6 cells/l (IQR: 30-180). At presentation, 85% (n = 159) were not taking antiretrovirals. A total of 45% commenced HAART during TB treatment, which was associated with significant reductions in viral load, AIDS-defining illness (ADI) [3.5 versus 24.5%; relative risk (RR) = 0.14] and mortality. Only nine of 91 (10%) patients with a CD4 count $> 100 \times 10^6$ cells/l at TB diagnosis experienced a further ADI, whereas 18 of 92 (20%) patients with a CD4 count $< 100 \times 10^6$ cells/l developed this complication. Adverse events (AE) occurred in 99 (54%) of 183 patients, one-third of whom changed or interrupted HIV and/or TB medication. The majority of AE occurred within the first 2 months, with peripheral neuropathy (21%), rash (17%) and gastrointestinal upset (10%) occurring most

commonly. **CONCLUSIONS:** Many physicians delay HAART in patients presenting with TB because of pill burden, drug/drug interactions and toxicity. Although the use of HAART led to significant reductions in viral load, ADI and mortality, co-infected patients commonly experienced AE leading to interruptions in TB/HIV therapy. We therefore recommend starting HAART early for patients with advanced HIV disease ($CD4 < 100 \times 10^6$ cells/l) and deferring HAART until the continuation phase of TB therapy (i.e. after 2 months) for patients who are clinically stable ($CD4 > 100 \times 10^6$ cells/l).

4. LIENHARDT, C.; VERNON, A.; RAVIGLIONE, M. C. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, v. 16, n. 3, p. 186-193, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328337580c>.

Abstract: **PURPOSE OF REVIEW:** The aim is to review briefly the problems related to treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis (TB), describe recent advances in the development of new drugs and new regimens, and discuss implications for control programmes. **RECENT FINDINGS:** Encouraging advances in TB drug research and development have been made since the turn of the century, resulting in a large number of new products introduced into the global portfolio. **SUMMARY:** Currently, nine compounds at least have advanced to clinical development, including four existing drugs redeveloped for TB indication and five new chemical entities. Present clinical trials are testing new combinations of drugs for a shortened treatment of drug-susceptible TB (<6 months duration) or the safety and efficacy of new drugs in addition to an optimized background therapy for the treatment of multidrug-resistant TB. There are at least 34 compounds or projects in the discovery and preclinical stages, including eight compounds in preclinical development. This increasing development of single compounds underscores the needs for a novel approach to test for optimal drug combinations that would be proposed for treatment of TB in all its forms, and the necessary collaboration

of pharmaceutical companies, academia, research institutions, donors, and regulatory authorities.

5. FERNANDES, G. F. S.; MAN CHIN, C.; DOS SANTOS, J. L. Potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos antituberculose. **Quim. Nova**, v. 40, n. 5, p. 572-585, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170016>.

Abstract: Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by mycobacteria from the *Mycobacterium* genus, mainly by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). The World Health Organization (WHO) aims to reduce the number of TB cases worldwide in the coming years. Nevertheless, the increasing number of multidrug-resistant (MDR-TB) and extensive-drug resistance (XDR-TB) strains, and the ineffectiveness of the current treatment in latent tuberculosis are challenges to be overcome. In this review, we will demonstrate the recent advances in the tuberculosis drug discovery, focusing the research of new molecular targets in the *Mycobacterium tuberculosis*. Among the promising targets described herein, we highlight those, which act in different pathways in the mycobacteria, such as energy metabolism, cell wall biosynthesis, DNA synthesis, iron metabolism and transport through membranes. Furthermore, bioactive compounds discovered using phenotypic assays screening and validated through genetic approaches are also presented.

6. O'BRIEN, R. J.; SPIGELMAN, M. New Drugs for Tuberculosis: Current Status and Future Prospects. **Clin. Chest. Med.**, v. 26, p. 327-340, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.02.013>.

Summary: During the recent decade, significant progress has been made in reinvigorating the almost nonexistent pipeline of novel agents for the treatment of tuberculosis and in reestablishing the infrastructure for the conduct of clinical trials of new tuberculosis drugs and treatment regimens. Recent studies of long-acting rifamycin derivatives and potent fluoroquinolone antibiotics are leading to improved regimens for the treatment of active and latent tuberculosis. A number of other compounds in late preclinical and early clinical development show great promise. The rapid increase in knowledge of mycobacterial pathogenesis is leading to the

identification of new drug targets, including those believed to play a role in latent infection or in the phenomenon of persistence. A major challenge will be to sustain and increase funding for continued developmental and clinical work if the promise of tuberculosis elimination, or at least significant lessening of the global tuberculosis epidemic, is to be achieved.

7. DE SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Quím. Nova**, v. 28, n.4, p. 678-682, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000400022>.

Abstract: Approximately every minute, somewhere in the world four people die from tuberculosis (TB), an infection of *Mycobacterium tuberculosis* with about 3 million deaths per year. In spite of these problems, unfortunately, it is about 40 years that a novel drug was last introduced on the market. Due to the rapid spread of multi-drug resistant TB strains, resistant against all major anti-tuberculosis drugs, and the recent resurgence of the incidence of tuberculosis in association with the human immunodeficiency virus (HIV) infection and AIDS, we need urgently the development of new drugs to fight tuberculosis. This is covered in the present article.