

## TUBERCULOSE: HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DOS TRATAMENTOS DA DOENÇA

Antonio Carlos Massabni<sup>\*</sup>; Eduardo Henrique Bonini<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Docente no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara-UNIARA.

<sup>\*\*</sup>Universidade de Araraquara (Uniarara).

<sup>\*</sup>Autor para correspondência e-mail: [amassabni@uol.com.br](mailto:amassabni@uol.com.br)

### PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose  
*Mycobacterium tuberculosis*  
Fármacos  
Resistência aos Fármacos

### KEYWORDS

Tuberculosis  
*Mycobacterium tuberculosis*  
Drugs  
Drug resistance

### RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pela micobactéria do gênero *Mycobacterium*, sendo a espécie *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) a mais comum. A TB afeta principalmente os pulmões, mas pode afetar praticamente todos os órgãos do corpo. É uma das doenças que mais causa mortes no mundo, sendo a mais letal causada por um único agente infeccioso e acomete 1/3 da população mundial. Cerca de 10 milhões de pessoas desenvolvem a doença no mundo todo e dois milhões morrem anualmente. Os objetivos deste trabalho são apresentar o histórico da doença, desde seus primeiros registros até o aparecimento dos tipos multidrogas-resistentes, sua epidemiologia e imunologia, o mecanismo de ação do bacilo de Koch, a busca por novas drogas e vacinas, as principais formas de tratamento e atualizar as informações identificadas nos artigos publicados na literatura sobre o tema até o ano de 2018, através de extensa pesquisa bibliográfica em relatórios e bases de dados nacionais e internacionais. Os marcos da Estratégia para o Fim da TB no mundo até 2035 só poderão ser alcançados se serviços de diagnóstico, tratamento e prevenção da TB forem fornecidos em nível universal e se houver mobilização de vários setores da sociedade (em diferentes níveis: individual, comunitário e político) para diminuir fatores socioeconômicos que induzem a proliferação da doença. Um dos desafios para eliminar a progressão da TB no mundo é o surgimento de Mtb resistente aos fármacos tradicionais, sendo urgentemente necessário o desenvolvimento de drogas anti-TB de ação mais potente e rápida com novos modos de ação para superar a resistência cruzada com a atual medicação.

### ABSTRACT

#### TUBERCULOSIS: HISTORY AND EVOLUTION OF DISEASE TREATMENTS

Tuberculosis (TB) is an infectious-contagious disease caused by the *Mycobacterium* genus, most specifically *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). TB primarily affects the lungs, but can also affect practically all organs of the body. It is one of the diseases that causes more deaths in the world, being the most lethal caused by a single infectious agent 1/3 of the world's population. About 10 million people develop the disease worldwide and two million die annually. The objectives of this work are to present the history of the disease, since its main records until the appearance of multidrug-resistant types, its epidemiology and immunology, Koch's bacillus action mechanism, the search for new drugs and vaccines, the main forms of treatment, and update the identified information in articles on this subject until the year 2018, through extensive bibliographic research in national and international reports and databases. The milestones of TB strategy in the world until 2035 will only be reached if diagnosis, treatment and prevention of TB services are provided at universal level and if there is mobilization of several sectors of society (at different levels: individual, community and political) to diminish socioeconomic factors that induce the disease proliferation. One of the challenges to eliminate the TB progression is the emergence of Mtb resistant to traditional drugs, being urgently necessary to develop more potent and rapid anti-TB drugs with new modes of action to overcome cross-resistance with the current medication.

Recebido em: 10/02/2019

Aprovação final em: 18/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.678>

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa crônica causada pela micobactéria do gênero *Mycobacterium*, sendo a espécie *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) a mais comum. 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 humano (TB extrapulmonar). A TB é transmitida quando pessoas doentes com TB pulmonar expõem o agente etiológico pelo ar, através da fala, da tosse ou 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 a baixa ou inexistente seguridade social (saneamento básico e tratamento universal a doenças como AIDS, hepatite e diabetes) (WHO, 2018). Além disso, o fato de o espectro da TB ser muito dinâmico também acarreta um aumento do número de doenças e de 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, na qual a doença é assintomática e não transmissível, e o estado ativo, no qual 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).

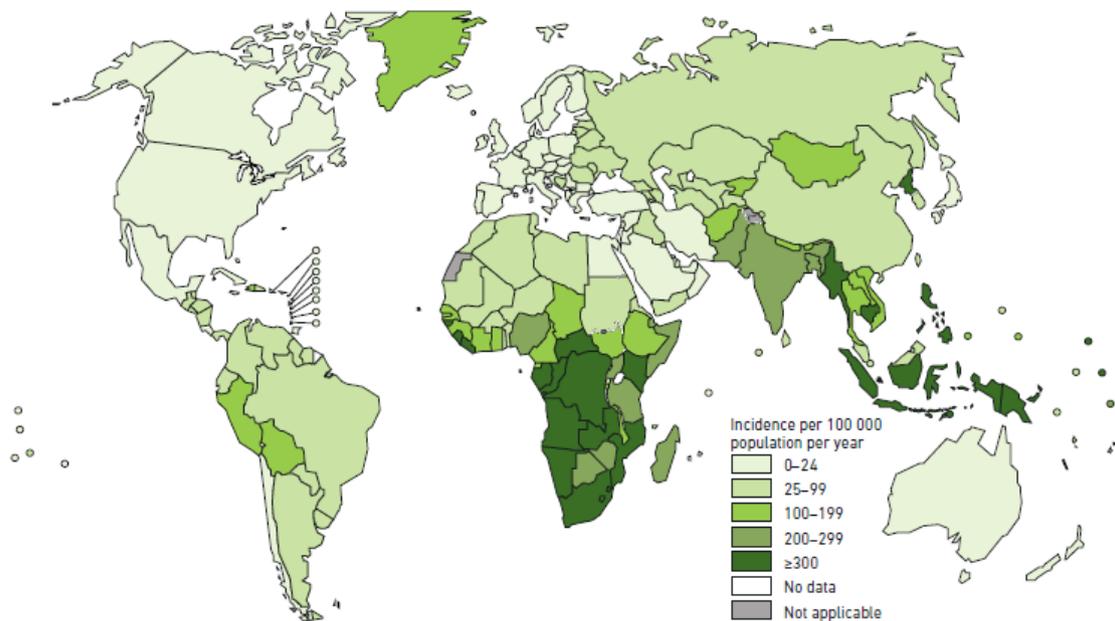
Propagada por todo o mundo, a TB afeta 1/3 da população mundial e aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolvem TB a cada ano, resultando em 2 milhões de mortes (WHO, 2018). De acordo com o Relatório Sobre a Tuberculose em 2018 da Organização Mundial da Saúde (OMS), a TB é uma das 10 principais causas 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 cerca de 300.000 mortes por TB entre pessoas com HIV-positivo (WHO, 2018)<sup>1</sup>. As regiões do oeste do Pacífico e do sudeste da Ásia registraram 56% dos casos de TB, 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. 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, 2018a).

Presume-se 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 adultos é de aproximadamente 2:1 (WHO, 2018). Embora o tratamento médico padrão que usa medicamentos para TB seja altamente eficaz, são necessárias terapias mais efetivas para reduzir o número de casos infecciosos. Os números de novos casos de TB multirresistente (TbMDR) e de TB extensivamente resistente a fármacos (TbXDR) continuam a aumentar (ZUMLA *et al.* 2015). A sigla TbMDR é usada para a TB resistente aos fármacos rifampicina e isoniazida, e a sigla TbXDR é usada para a TB resistente a esses dois fármacos, a uma quinolona e a um aminoglicosídeo (WHO, 2018). Em comparação com Índia e China, o Brasil está

<sup>1</sup>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, 2018).

em uma situação confortável em relação à TBMDR 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).

**Figura 1** – Taxas de incidência da TB no mundo por 100.000 habitantes em 2017.



**Fonte:** Global TB report 2018.

## OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são: apresentar 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, a busca por novas drogas e vacinas, as principais formas de tratamento da TB e atualizar as informações identificadas nos artigos publicados na literatura sobre o tema até o ano de 2018. Foi feita uma análise da incidência atual da doença por órgãos nacionais e internacionais relacionados à saúde na introdução de novas drogas ou na melhoria dos fármacos existentes, para se reduzir o tempo de tratamento de 6 para 3 meses, por exemplo, evitando-se assim o abandono do tratamento e aumentando a adesão, para a prevenção de TBMDR e TBXDR.

## METODOLOGIA

Para a apresentação das informações farmacológicas e dos dados estatísticos deste trabalho foram utilizados relatórios de entidades internacionais e nacionais na área da saúde, como a Organização Mundial da Saúde, o Ministério da Saúde do Brasil e a Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Para a elaboração da parte histórica, epidemiológica e imunológica deste trabalho, foram usados livros e artigos

científicos localizados em bases de dados, como Google Acadêmico, PubMed, SciELO, Science Direct e *websites* na internet.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### HISTÓRIA

#### PRÉ-HISTÓRIA E ANTIGUIDADE

Supõe-se que o gênero *Mycobacterium* tenha se originado há mais de 150 milhões de anos. Há três milhões de anos, um microrganismo ancestral do Mtb pode ter infectado os primeiros hominídeos na África Oriental. Entre 20.000 e 15.000 anos atrás, o ancestral comum do Mtb pode ter surgido. A TB esteve restrita a pequenos grupos até a Revolução Agrícola (cerca de 12.500 anos atrás), quando os agrupamentos e tribos cresceram devido ao surgimento de sociedades sedentárias (BERTOLLI FILHO, 2001). Desde então, a TB tem estado presente no cotidiano da humanidade, adaptando-se ao seu novo hospedeiro: alocando-se principalmente nos pulmões dos seres humanos (“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 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 há 3.300 anos (ROSEMBERG, 1999).

Papiros médicos propunham inúmeras preparações para combater a tosse de uma doença 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 uma alimentação baseada em gordura, como carne, manteiga ou óleo (ZISKIND; HALIOUA, 2007).

Os primeiros documentos escritos sobre 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 deapuração 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 chamada de *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 habitavam 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 anos atrás), uma “doença debilitante” foi descrita em um dos primeiros trabalhos médicos encontrados: o chinês *Huangdi Neijing* (5.000 anos 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 *Phthisis*. Hipócrates descreveu a *Phthisis* 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 Galeano, 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).

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 as 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 (GOMES I PRAT; SOUZA, 2003).

Paleontólogos descreveram casos de TB em diversas regiões da 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, há 800 anos. No Canadá, são descritos casos de TB em nativos iroqueses na região de Ontário (GOMES I 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.

### **IDADE MÉDIA**

Na Europa, durante a Idade Média, o registro escrito sobre a TB se tornou esparso, 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 / maladie du roi*), pois acreditava-se que as pessoas infectadas poderiam ser curadas após a imposição de mão dos reis. Essa 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 glanulosa* (FRITH, 2014).

Como tratamento para a 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 Hindu 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 típicos 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).

### 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 mais 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 escreveu claramente sobre a patologia da TB, descrevendo a maioria dos sinais físicos causados por ela e introduziu termos para descrever essas descobertas que ainda estão em uso. 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 os animais; que as gotículas de Pflüger que o enfermo expele são extremamente perigosas, pois aumentam as chances de infecção dos saudáveis. 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. O Mtb ficou conhecido com o nome popular de bacilo de Koch graças às suas descobertas (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-se em 1854, quando o médico Hermann Brehmer inaugurou a primeira instituição especializada no tratamento de TB, 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 desde exames diagnósticos, encaminhamento para consultórios médicos e serviços de enfermagem, até 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 para 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 a escolha preferencial em determinados casos, quando o tratamento padrão da TB apresentava resistência (MARSICO, 2006).

### **HISTÓRIA DA TB NO BRASIL**

Os primeiros povos das Américas provavelmente 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).

### A BACTÉRIA

O gênero *Mycobacterium* é o único da família *Mycobacteriaceae*, que compreende mais de 100 espécies e são assim chamadas pois possuem ácidos micólicos 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, 2018). 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 mm 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).

### 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 partilhado. 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 do 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). 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 e oito semanas, os bacilos formam colônias que produzem uma inflamação, o que torna patente a destruição dos 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 (*tuberculin skin test*, TST) ou no teste de liberação de interferon- $\gamma$  (*Interferon-gamma release assay*, 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 (PAI *et al.*, 2018).

#### **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 nesse contínuo, 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).

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, 2018).

#### **OUTRAS FORMAS DE TB**

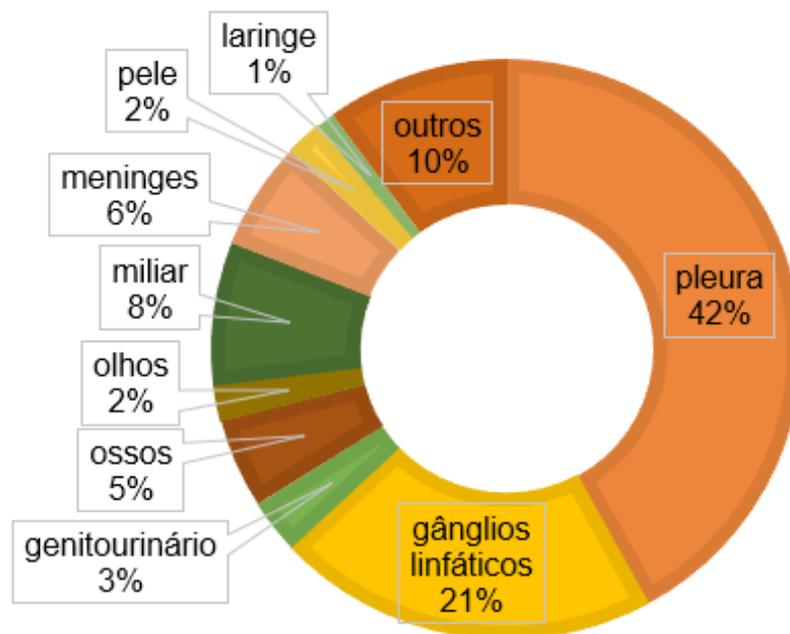
A TB extrapulmonar constitui cerca de 15 a 20% de todos os casos de TB em pacientes imunocompetentes e responde por mais de 50% dos casos em indivíduos HIV-positivos. Os gânglios linfáticos são o local mais comum de infecção, seguidos da cavidade pleural, regiões osteoarticular, genitourinária, cutânea, 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). A Figura 2 a seguir mostra um levantamento dos locais clínicos de TB extrapulmonar no Brasil de 2007 a 2011.

**Figura 2** – Locais clínicos de TB extrapulmonar no Brasil de 2007 a 2011.



Fonte: GOMES *et al.*, 2014.

### **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 de 50%. A forma multirresistente da TBM em pacientes com HIV alcança praticamente 100% de mortalidade. O diagnóstico de TBM é difícil de determinar e, 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 (WILKINSON *et al.*, 2017).

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).

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 cranianos – 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 múltiplos fármacos (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).

## IMUNOLOGIA

### 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 (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 *site* BCG World Atlas atesta que a cobertura de aplicação da vacina seja de 86,9% da população. 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).

### **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.* (2004), 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 citotóxicas 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).

### **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 aos fármacos (consequentemente, o surgimento de TBMDR 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 (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB), como pode ser visto na Tabela 1 (RABAHI *et al.* 2017).

**Tabela 1** – Evolução do esquema terapêutico para TB ativa.

| <b>Ano</b> | <b>Esquemas terapêuticos</b>   | <b>Duração (meses)</b> |
|------------|--|------------------------|
| 1944       | estreptomicina   | 24                     |
| 1952       | estreptomicina + isoniazida  | 18                     |
| 1964       | estreptomicina + isoniazida + ácido paraminossalicílico  | 18                     |
| 1965       | 3 meses: estreptomicina + isoniazida + ácido paraminossalicílico / 3 meses: isoniazida + ácido paraminossalicílico / 6 meses: isoniazida | 12                     |
| 1971       | 3 meses: estreptomicina + isoniazida + tiacetazona / isoniazida + tiacetazona  | 12                     |
| 1979       | 2 meses: isoniazida + rifampicina + pirazinamida / 4 meses: isoniazida + rifampicina   | 6                      |
| 2009       | 2 meses: isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol / 4 meses: isoniazida + rifampicina   | 6                      |

Fonte: FIOCRUZ, 2008.

**MÉTODOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA**

Dos medicamentos de primeira linha, a INH e a PZA 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 INH, 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 PZA, 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 EMB, descoberto em 1961, parece inibir a síntese de um ou mais dos metabólitos do bacilo, 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).

A RIF, 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 RIF (TBRR) e TBMDR e podem ser classificados como fluoroquinolonas (Grupo A), aminoglicosídeos (Grupo B), outros agentes importantes (Grupo C) e agentes adicionais (Grupo D).

**Tabela 2 – Classe de fármacos antiTB de segunda linha.**

|                |  |   |
|----------------|--|---|
| <b>Grupo A</b> | <b>fluoroquinolonas</b>                | levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina  |
| <b>Grupo B</b> | <b>aminoglicosídeos</b>                | amicacina, capreomicina, kanamicina e estreptomicina  |
| <b>Grupo C</b> | <b>outros agentes de segunda linha</b> | etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolida e clofazimina   |
| <b>Grupo D</b> | <b>agentes adicionais</b>              | <b>D1:</b> PZA, EMB e alta dose de INH<br><b>D2:</b> bedaquilina e delamanide<br><b>D3:</b> ácido para-aminossalicílico, imipenem-cilastina, meropenem, amoxicilina-clavulanate, tioacetona |

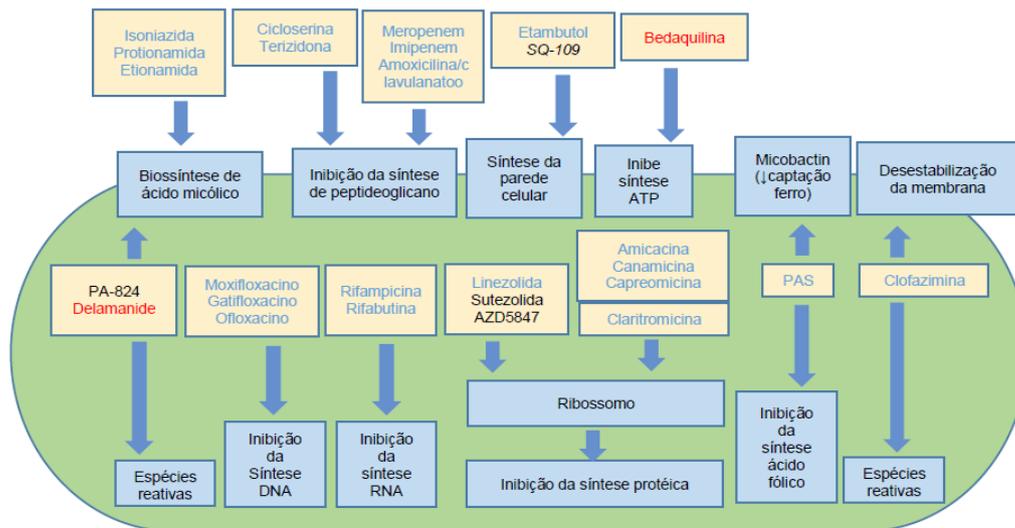
**Fonte:** WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016.

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 (TBFACTS.ORG). 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 TBMDR ou TBXDR (TBFACTS.ORG).

Os fármacos antiTB interferem no sistema enzimático da micobactéria ou impedem a síntese de alguma metabólito essencial para seu crescimento. O mecanismo de ação de alguns deles pode ser visto na Figura 2.

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

**Figura 2** – Mecanismo de ação dos principais medicamentos.



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

**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 anti-TB, 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 INH em novos pacientes na região. Pacientes que têm TBMDR 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, 2018).

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 INH, RIF, PZA e EMB. Para a fase de tratamento continuado, recebem doses fixas de INH e RIF (BRASIL, 2018b).

O tratamento básico em crianças (menores de 10 anos de idade) é composto por três fármacos na fase intensiva (RIF, INH e PZA) e dois fármacos na fase de tratamento continuado (RIF e INH), 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).

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

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

| 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)  | RIF    | 300                | 450              | 600              | 750            |
| Fase intensiva   | INH    | 150                | 225              | 300              | 375            |
|  | PZA    | 800                | 1200             | 1600             | 2000           |
|  | EMB    | 550                | 825              | 1100             | 1375           |
| 2ª fase (4 meses)  | RIF    | 300                | 450              | 600              | 750            |
| Fase de manutenção   | INH    | 150                | 225              | 300              | 375            |

**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.

| 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)  | RIF    | 15 (10-20)     | 300                | 450                | 500                | 600                | 600                | 600            |
| Fase intensiva   | INH    | 10 (7-15)      | 200                | 300                | 300                | 300                | 300                | 300            |
|  | PZA    | 35 (30-40)     | 750                | 1000               | 1000               | 1500               | 1500               | 2000           |
| 2ª fase (4 meses)  | RIF    | 15 (10-20)     | 300                | 450                | 500                | 600                | 600                | 600            |
| Fase de manutenção   | INH    | 10 (7-15)      | 200                | 300                | 300                | 300                | 300                | 300            |

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

## CONDIÇÕES ESPECIAIS DOS PACIENTES

### 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: estreptomicina, EMB, PZA, RIF e terizidona (recomenda-se utilizar vitamina B6 no lactente);
2. Medicamento seguro, excretado pelo leite materno: INH (recomenda-se 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 paraminossalicílico, claritromicina, clofazimina, etionamida (recomenda-se 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 e 4). 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 (RIF, INH, PZA, EMB e RIF, INH), 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 (BRASIL, 2018b).

### **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 TBMDR 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).

### **RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS: TBMDR 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 (SANTOS *et al.*, 2012).

Considera-se TB monorresistente a ocorrência causada por bacilo resistente a um fármaco anti-TB 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). TBMDR 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 TBMDR ou TBXDR (RABAHI *et al.*, 2017).

#### **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*, geram bacilos resistentes à INH (SANTOS *et al.*, 2012).

#### **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 gradativamente. É rara a resistência isolada a esse fármaco, que vem associado principalmente à INH. A resistência à RIF é característica da TBMDR (SANTOS *et al.*, 2012).

#### **RESISTÊNCIA À PIRAZINAMIDA**

Mutações no gene *pncA*, que codifica a enzima *Pzase*, a qual converte a PZA em sua forma ativa, criam 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).

#### **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).

#### **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 TBMDR 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 estimativa mais otimista é que, em todo o mundo, em 2017, 558 mil pessoas desenvolveram TB resistente à RIF (TBRR). Desses, 82% desenvolveram TBMDR. Três países foram responsáveis por quase metade dos casos mundiais de TBRR e TBMDR: Índia (24%), China (13%) e Rússia (10%) (WHO, 2018). 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 da TB foi no continente africano, onde a carga de TB associada ao HIV é mais alta (WHO, 2018).

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 RIF e dois casos de resistência extensiva (BRASIL, 2018b).

Em pacientes com TBRR ou TBMDR, recomenda-se terapia com pelo menos cinco medicamentos anti-TB 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).

#### **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, 2018).

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, 2018).

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, 2018).

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 tem acesso a ele. 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, 2018).

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, 2018).

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. 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 (SÃO PAULO, 2017).

### CONCLUSÕES

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, 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 (TBMDR, TBXDR e ILTB).

As características do Mtb também são fatores que impedem a erradicação da doença. A baixa

permeabilidade causada pelo ácido micólico em sua parede celular, sua estrutura bacilar e sua faixa de temperatura ótima de crescimento (35 e 37 °C) são exemplos de fatores que permitem a continuidade da proliferação do bacilo nos seres humanos. Por reunir as condições ideais para a sobrevivência do Mtb, o corpo humano pode ter praticamente todos seus órgãos infectados, sendo mais comum a infecção pulmonar.

Os fármacos de primeira linha são usados para tratamento de pacientes que não apresentam recorrência da doença ou bacilos resistentes, os fármacos de segunda linha são usados nos casos de resistência e em casos específicos, como comorbidades (HIV/AIDS, por exemplo) e reações adversas aos fármacos de primeira linha. O esquema básico de administração depende da idade, peso do paciente e fase da doença em que ele se encontra.

Quanto aos novos fármacos, com o estado de emergência decretado no mundo pelo surgimento de TBMDR 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 e perfis de baixa toxicidade que possam ser tolerados por um longo período de tratamento.

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.

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.

Por fim, cabe salientar que 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.

#### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2017/11570-3).

#### **REFERÊNCIAS**

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.

ARMINDO, T. **Uma Viagem Através da Idade Média**: o que a Europa deve à Idade Média, Porto Alegre: AGE, 2014. ISBN e-book: 978-85-65909-20-4.

BAÑULS, A-L. *et al.* *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: 05 jun. 2019.

BARBERIS, I. *et al.* The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus, **J. Prev. Med. Hyg.**, v. 58, n. 1, p. E9-E12, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28515626/>. Acesso em: 5 jun. 2019. PMID: 28515626.

BARRY III, C. E. *et al.* The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 7, n. 12, p. 845-855, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855401>. Acesso em: 5 jun. 2019.

BERTOLLI FILHO, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso**: 1900-1950 [online]. Rio de Janeiro. 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. 2018.

BÍBLIA SAGRADA. **Sociedade Bíblica do Brasil**, Rio de Janeiro: Casa Publicadora das Assembleias de Deus, Barueri, 2012. 1920 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (Funasa). **Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação** – Organizada pela Coordenação de Imunizações de Autossuficiência em Imunobiológicos – Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 102p., 1998.

\_\_\_\_\_. 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 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

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.2019.

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. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v22n1/1141.pdf>. Acesso em: 6 jun. 2019.

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. 2018.

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 2018.

\_\_\_\_\_. 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. 2018.

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.

FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ (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 2018.

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. Disponível em: <https://jmvh.org/article/history-of-tuberculosis-part-1-phthisis-consumption-and-the-white-plague/>. Acesso em: 6 jun. 2019.

GOMES, T. *et al.* 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.

LIU, Q. *et al.* 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: 26 nov. 2018.

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. 2018.

MACIEL, M. S. *et al.* 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. 2018.

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](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=241). Acesso em: 25 nov. 2018.

MARTINI, M. *et al.* The history of tuberculosis: the social role of sanatoria for the treatment of tuberculosis in Italy between the end of the 19<sup>th</sup> century and the middle of the 20<sup>th</sup>, **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 2019.

OETTINGER, T. *et al.* 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: 27 nov. 2018.

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: 01 dez. 2018.

PAI, M. *et al.* Tuberculosis, **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, 2016. <https://doi.org/1038/nrdp.2016.76>. Acesso em: 23 nov. 2018.

RABAHI, M. F. *et al.* Tratamento da tuberculose, **J. Bras. Pneumol.**, v. 43, n. 6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>. Acesso em: 6 jun. 2019.

RODRIGUES JÚNIOR, J. M. *et al.* É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose? **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 4, p. 468-477, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000400013>. Acesso em: 6 jun. 2019.

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](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X1999000200002). Acesso em: 23 nov. 2018.

SANTOS, D. P. *et al.* Resistência aos fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da tuberculose pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*. **Revista de Saúde**, v. 3, n.13, 2016. Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/download/76/50>. Acesso em: 6 jun. 2019.

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 2018.

\_\_\_\_\_. 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\\_eliminao.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/tb17_plano_eliminao.pdf). Acesso em: 18 dez 2018.

SHARMA S. K.; MOHAN, A. Extrapulmonary tuberculosis, **Indian J Med Res.**, v. 120, n. 4, p. 316-53, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520485>. Acesso em: 6 jun. 2019.

SHI, W. *et al.* Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*. **Science**, v. 333,

n. 6049, p. 1630-1632, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835980>. Acesso em: 6 jun. 2019.

SILVA JR., J. B. Tuberculose – Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, supl.1, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000700003>. Acesso em: 6 jun. 2019.

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179675>. Acesso em: 6 jun. 2019.

TBFACTS.ORG. **TBFacts.org**: information about tuberculosis, 2019. Página inicial. Disponível em: <https://www.tbfacts.org/>. Acesso em: 06 jun. 2019.

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: 14 dez. 2018.

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: 17 dez. 2018.

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964626>. Acesso em: 6 jun. 2019.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859123>. Acesso em: 6 jun. 2019.

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. 2019.

WILKINSON, R. J. *et al.* Tuberculous meningitis. **Nat. Rev. Neurol.**, v. 13, n. 10, p. 581-598, 2017.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28884751>. Acesso em: 6 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report 2018**, França, 2018. Relatório. Disponível em: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Acesso em: 20 nov. 2018.

\_\_\_\_\_. **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. 2018.

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. *et al.* Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies, **Lancet Respir. Med.**, v. 3, p. 220-234, 2015. <https://doi.org/10.1016/>