

Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose - REDETB

Brazilian Tuberculosis Research Network-TB Network

Afranio Kritski

Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Antonio Ruffino-Netto

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Anete Trajman

Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro; Global Health Department, McGill University, Montreal, Canadá.

Tereza Cristina Scatena Villa

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Jose Roberto Lapa e Silva

Departamento de Clínica Médica/Centro de Ciências da Saúde e Núcleo de Doenças Infecciosas/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

David J. Hadad

Departamento de Clínica Médica/Centro de Ciências da Saúde e Núcleo de Doenças Infecciosas/Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Ethel Leonor Maciel

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo.

Eduardo Netto

Instituto Brasileiro de Investigação em Tuberculose - Fundação Jose Siveira - Bahia.

Clemax Sant'Anna

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira e Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Betina Mendez Alcantara Gabardo

Programa Estadual de Controle de Tuberculose- Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Paraná.

Andrea Maciel de Oliveira Rossoni

Hospital de Clínicas - universidade Federal do Paraná. Faculdade de Medicina - Universidade Estadual de Ponta Grossa Paraná.

Paulo Cesar Basta

Escola Nacional de Saúde Pública- Fiocruz, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

Monica Kramer de Noronha Andrade

Escola Nacional de Saúde Pública- Fiocruz, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

Celio Lopes Silva

Centro de Pesquisa em Tuberculose - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Diogenes Santos

Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional/Pontífice Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Martha Maria de Oliveira

Centro de Desenvolvimento de Tecnologia em Saúde - Fiocruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Pedro Eduardo Almeida Silva

pela Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDETB).
Universidade Federal do Rio Grande - Rio Grande do Sul

Resumo

Apesar do significativo progresso da pesquisa científica relacionada à tuberculose (TB) e outras micobacterioses existentes no Brasil, no início do milênio, o país ainda experimentava uma frágil cooperação entre os diversos atores dessa área: indústria, universidades, institutos de pesquisa, sociedade civil, e serviços de saúde, incluindo o Programa Nacional de Controle da TB (PNCT). Em 2001, a REDE-TB foi criada como um grupo multidisciplinar de pesquisadores e estudantes brasileiros, tendo como parceiros a sociedade civil e representantes dos serviços de saúde que trabalham com TB e HIV/Aids em todo o país. A REDE-TB ajudou a construir as pontes necessárias entre estes diferentes atores para promover a pesquisa e atividades educativas de forma integrada. Recentemente, a REDE-TB elaborou o Plano Nacional de Pesquisa em TB. Identificaram-se lacunas e prioridades para as plataformas de pesquisa e inovação focadas nas demandas nacionais. Estas plataformas terão como base a integração da pesquisa básica/clínica/translacional com o parque industrial com vistas a agilizar a disponibilização de novas tecnologias e novas estratégias de gestão para o sistema de saúde. Estas tecnologias serão avaliadas em pesquisas operacionais no âmbito do sistema de saúde vigente no país para analisar seu impacto do ponto de vista individual e coletivo.

Palavras Chave:

Pesquisa e desenvolvimento, organizações não-governamentais, tuberculose, micobacterioses.

Abstract

Despite the significant progress of tuberculosis (TB) and nontuberculous mycobacteria research in Brazil, at the beginning of the millennium there was still a weak cooperation among the various actors in this area: industry, universities, research institutes, civil society and health services, including the National TB Program (NTP). In 2001, REDE-TB - the Brazilian TB Research Network - was created as a multidisciplinary group of Brazilian researchers, students, civil society and health services representatives working with TB and HIV/AIDS throughout the country. REDE-TB helped build the necessary bridges between these different actors to promote research and educational activities in an integrated manner. Recently, REDE-TB prepared the National Plan for Research in TB. We identified gaps and priorities for research and innovation platforms focused on national demands. These platforms will be based on the integration of basic/clinical/translational research with the industrial park in order to expedite the availability of new technologies and new management strategies for the health system. These technologies will be evaluated with operational research within the current Brazilian healthcare system in order to analyze its impact from the individual and collective perspective.

Key Words:

Research and development, nongovernmental organizations, tuberculosis, nontuberculous mycobacteria.

O contexto brasileiro pré-formação da REDE-TB

Na década de 1970, havia um clima de ânimo no país decorrente de ações inovadoras implementadas pela coordenação do PNCT/MS. Dentre estas, ressalta-se a incorporação pioneira do regime terapêutico encurtado (seis meses de rifampicina/isoniazida/ pirazinamida) e o fechamento da maioria dos sanatórios existentes. Com a introdução principalmente do novo regime, acreditou-se que o controle de TB seria efetivo. Consequentemente, houve uma desmobilização para o enfrentamento da doença em seus diversos segmentos incluindo a academia, as sociedades biomédicas e o enfraquecimento das organizações não-governamentais (ONGs) que promoviam a *advocacy* e divulgação das questões relacionadas à TB. A Sociedade Brasileira de Tisiologia foi então integrada à Sociedade Brasileira de Pneumologia.

Com este pano de fundo, no final da década de 1980, implanta-se o Sistema Único de Saúde (SUS) que tem como pilares os princípios da equidade, universalidade e integralidade. A partir de então, a organização do SUS estabelece que a porta de entrada do sistema é a Atenção Básica e, portanto, as ações de TB são descentralizadas. Esta recomendação resultou em uma lenta reestruturação do PNCT/MS, com a mudança da lógica vertical para uma lógica horizontal.

Nos anos 1990, após o longo período da ditadura militar, o presidente eleito Fernando Collor adotou como diretriz política a redução do aparato estatal e dos salários públicos. Consequentemente, houve uma queda considerável na performance das ações do PNCT/MS. Ainda assim, neste período, observam-se algumas poucas iniciativas implementadas pelo PNCT tais como a criação da Sociedade de Química Fina de Doenças Tropicais (QTROP) em parceria com docentes da área de química fina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). No entanto, houve pouca ressonância desta iniciativa no nível nacional, provavelmente, devido ao escopo restrito à qual se dedicava. Apesar do avanço na pesquisa básica no Brasil, percebeu-se desde então a necessidade de construção de pontes para a redução da distância entre a pesquisa básica e translacional com a finalidade de flexibilização das fronteiras do conhecimento, principal entrave identificado para o desenvolvimento da inovação científica e tecnológica no país.

No final da década de 1990, um novo Plano Nacional de Controle da TB foi elaborado com base na eliminação de convênios do governo federal com os estados, pois não agregavam valor aos serviços, e não promoviam a reestruturação dos serviços de saúde para visando a superação de problemas operacionais. Foi proposto aos serviços de saúde que: a) analisassem seus resultados no cumprimento das metas do controle da TB considerando o que apresentavam de estrutura, processo e resultados; b) que utilizassem uma nova lógica de repasse de recursos financeiros para os

municípios, com base em seus resultados; c) priorizassem a implantação da estratégia DOTS em todo o território nacional. Seguindo a lógica da descentralização, a partir de janeiro do ano 2000 a Área Técnica de Pneumologia Sanitária foi incorporada ao Departamento de Atenção Básica do MS.

A falta de compromisso político para o controle da TB em diferentes governos foi a regra ao longo dos anos subsequentes. As decisões eram tomadas sem embasamento técnico, e participação dos segmentos sociais e acadêmicos no planejamento e execução das ações tanto em nível local como regional.

Neste cenário, dois Seminários de Prospecção de TB foram realizados no *campus* da UFRJ. Evidenciava-se no Brasil capacidade instalada, competência técnica e científica comprovada mas articulação ineficiente entre os atores protagonistas: Governo, Academia e Parque Industrial. Como produto dos Seminários, foi consenso criar uma rede cuja missão seria enfrentar o desafio de reduzir o distanciamento entre estes e outros setores, como empresas e sociedade civil, procurando incluir e articular esforços que pudessem reduzir este flagelo da humanidade.

A criação da REDE-TB, sua organização e atividades iniciais

Na fase inicial, a REDE-TB foi formada por pesquisadores de diferentes regiões do país que realizavam investigações desde a pesquisa básica até a operacional integradas por meio de parcerias.

A inovação consistia na estratégia de:

- a) assumir a REDE-TB como organismo auto-organizador, como concebido por Immanuel Kant na sua Crítica à Faculdade de Julgar: priorizar o pensamento sistêmico (contextualizado) e evitar uma abordagem apenas analítica, impedindo a fragmentação;
- b) identificar líderes em diferentes áreas/disciplinas que se dispusessem a coordenar estes pontos de conexão (Áreas de Coordenação), com a perspectiva de atuar em distintas plataformas onde cada sujeito fosse ator e protagonista de processos, tendo como missão central o controle da TB;
- c) assumir este procedimento como estratégia essencial que possibilitaria identificar lacunas, parcerias e agilizar ações de controle nos níveis nacional, estadual (provincial) e municipal.

Em maio de 2001, o Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) do Ministério de Ciência, Tecnologia & Inovação (MCTI) lançou um edital para a criação de Redes de Pesquisa, o Instituto Milênio. Sob a coordenação dos Professores Afranio Kritski e Jose Roberto Lapa e Silva da UFRJ, Antonio Ruffino Netto e Célio Silva da Universidade de São Paulo (USP)-Ribeirão Preto e Diógenes Santos da Pontifícia Universidade Católica (PUC)-RS, uma

proposta intitulada “Estratégias Integradas para o Estudo e Controle da Tuberculose no Brasil: Novas Drogas, Novas Vacinas, Testes Diagnósticos e Avaliação Clínico-operacional” foi submetida na Área da TB. Em outubro daquele ano, dentre as 260 propostas encaminhadas ao CNPq, a da REDE-TB estava incluída na listagem das 17 aprovadas. Entre elas, apenas três eram da área biomédica, e nenhuma tinha o escopo abrangente como aquele proposto pela REDE-TB. Este logro foi um marco na história biomédica no País, não somente por ter seu mérito científico reconhecido pelo órgão fomentador, mas principalmente pelo reconhecimento de que a construção do conhecimento e de sua transferência poderia ser feita de uma forma coletiva, integrada, multidisciplinar e descentralizada. O fomento teve indubitavelmente um papel crucial para a viabilização das atividades que integrariam os pesquisadores e demais atores da REDE-TB, obtidos naquele e nos editais seguintes dos Institutos Milênio nos anos 2003 e 2005.

A ideia norteadora do projeto era o sinergismo entre centros de pesquisas que competiam independentemente pelos mesmos recursos, potencializando as pesquisas e diminuindo o prazo de execução, principalmente pela capacidade de recrutamento criada nos centros colaboradores onde havia a inserção dos coordenadores da REDE-TB. Nesta proposta também estavam incluídas atividades de interação e promoção de Pesquisa Operacional nas quais seria crucial a interação com o SUS.

Inicialmente, a REDE-TB era constituída pelas seguintes Áreas de Coordenação: Drogas, Diagnóstico, Vacinas, Pesquisa Básica, Pesquisa Clínica, Epidemiologia e Clínico-Operacional, Recursos Humanos e Interação com Indústria. Posteriormente, estas se ampliaram, e hoje a REDE-TB conta ainda com as áreas TB e HIV, TB multirresistente, TB pediátrica, TB em prisões, TB em indígenas, TB em moradores de rua, Gestão da Qualidade, Mobilização Social, Controle de Infecção da TB, e Micobacterias não tuberculosas.

Os anos seguintes foram marcados pela consolidação da REDE-TB. Foram realizadas oito oficinas nacionais, a partir de 2002, no Rio de Janeiro (Região Sudeste), Manaus (Região Norte), Fortaleza, Recife e Salvador (Região Nordeste), Campo Grande (Região Centro Oeste). São Paulo, Rio de Janeiro e Vitória (Região Sudeste).

No I Workshop Nacional da REDE-TB, realizado no Rio de Janeiro, em setembro de 2002, com 800 participantes, (<http://www.faperj.br/?id=6.2.4>), foram identificadas consensualmente as seguintes prioridades:

- a) Criar uma Sociedade de caráter legal a partir do conceito da REDE-TB. Esta sociedade passaria a ter personalidade jurídica, contando com estatuto e regimento, e uma diretoria eleita a cada 2 anos, por meio de voto universal em Assembleias Gerais.
- b) A inclusão dos membros da REDE-TB deveria

ocorrer por meio da solicitação do profissional que tivesse interesse em realizar e/ou participar de projetos de pesquisa em TB e outras micobacterioses. Criar diferentes áreas temáticas com um coordenador e vice-coordenador que teriam como missão principal estabelecer as conexões entre os pesquisadores de sua respectiva área, para melhor visualização e gerenciamento da REDE-TB.

- c) Criar novas áreas além dos tradicionais campos temáticos já existentes: Mobilização Social e TB/HIV.
- d) Promover ações que auxiliassem na criação de ONGs de TB nos níveis local, estadual e nacional.
- e) Promover seminários regionais para agilizar localmente o “encontro” entre Governo/Serviço, Academia e a Sociedade Civil.
- f) Promover seminários das áreas de Fármacos e Diagnóstico, focando na Interação entre Indústria, Órgãos Regulatórios (ANVISA, CONEP), Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação (SCTIE) em Saúde, CNPq/Finep do MCTI, Banco de Desenvolvimento Social (BNDES) e REDE-TB.
- g) Manter a realização de Workshops Nacionais da REDE-TB, intercalados com outras atividades como os Encontros Nacionais de TB, que deveriam ser coordenados pela REDE-TB juntamente com os parceiros chave: PNCT, Programas Nacional de DST/AIDS (hoje Departamento de DST/Aids/Hepatites) do Ministério da Saúde (MS), Sociedades Médicas (i.e.: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical), além de ter representação da *International Union against Tuberculosis and Lung Diseases* (UNION) e da Organização PanAmericana da Saúde. Outra prioridade era identificar ONGs e Organismos de Cooperação Internacional que pudessem participar deste processo.
- h) Criar um “website” da REDE-TB para otimizar os esforços de todos consubstanciando a existência de uma REDE virtual articulada e atualizada. (www.re-detb.org)
- i) Estimular a certificação e/ou acreditação de laboratórios e/ou “sites clínicos” cujos coordenadores fossem integrantes da REDE-TB.

Nos 14 anos seguintes, os coordenadores da REDE-TB evidaram esforços para cumprir estas metas. Destacam-se entre elas a conclusão, em 1º de julho de 2003, do processo de registro da REDE-TB como uma entidade jurídica. Em agosto de 2003, coordenadores da REDE-TB auxiliaram na criação da ONG-TB no Rio de Janeiro, e em novembro de 2004, participaram ativamente da criação da Parceria Brasileira contra a TB, vinculada ao *STOP TB Initiative*, ocupando cargo de representante da Academia, por eleição, na Comissão Executiva, nos anos seguintes.

Em 2004, ocorre o I Encontro Nacional de TB, realizado

em Brasília, sob a coordenação conjunta da REDE-TB, do PNCT e da SBPT. Este encontro congregou esforços da Academia, do Governo e da Sociedade Civil. Desde então, outros 5 Encontros Nacionais de TB foram realizados em São Paulo, Salvador, Rio de Janeiro e Brasília. A partir do IV Encontro, a sociedade civil passou a integrar a Comissão Organizadora do evento, realizando paralelamente aos Encontros o I e o II Fórum da Parceria Brasileira contra TB. A partir de 2007, sob nova gestão do PNCT-MS, aumenta a interação de atividades na área de pesquisa entre REDE-TB e governo. Representantes da REDE-TB passam a participar do Comitê Nacional Técnico Assessor (CTA) do PNCT/MS que, nas reuniões semestrais, discutiam as prioridades e políticas de controle de TB. Na qualidade de consultores, participaram da revisão do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose,¹ publicado ao final de 2010, após 20 anos sem revisão. Entre outras recomendações, o PNCT ali incorporava o regime com quatro fármacos em dose fixa combinada, então utilizado em quase todo o planeta, com a exceção de cinco países, entre eles o Brasil, único com elevada carga da doença.

Ainda em 2007, a REDE-TB passa a integrar a Secretaria Executiva do Projeto Fundo Global Tuberculose, com participação ativa no delineamento dos projetos e seu monitoramento, junto às Assembleias do Mecanismo de Coordenação de País (MCP).

Com o término dos editais Institutos do Milênio, no final de 2008, coordenadores da REDE-TB, Profs Diogenes Santos-PUC-RS e Afrânio Kritski-UFRJ, recebem a aprovação do projeto submetido ao CNPq-MCTI, constituindo a criação do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose (INCT-TB), com sede na PUC-RS e UFRJ-RJ. O objetivo era desenvolver medicamentos anti-TB e/ou vacinas no médio e longo prazo e testes diagnósticos, moleculares ou não, no curto prazo para controlar a TB, TB resistente e TB associada ao HIV com a abordagem denominada “da bancada à prateleira” (vide Processo – CNPq / INCT 573548/2008-0 disponível em http://www.medicina.ufrj.br/noticias.php?id_noticia=351).

Em 2009, a REDE-TB é convidada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para participar do *Task Force for Movement Research*. Apesar de a pesquisa ter sido reinserida pela OMS em 2006 como ferramenta recomendada de controle de TB em nível global, não fora observada até então a incorporação da pesquisa nos Programas de Controle de TB, nos países de alta carga. Neste momento, a REDE-TB participou ativamente das discussões em andamento entre representantes da OMS, UNION, Fundação Melinda Gates, FIND, NIH e Universidade Liverpool sobre os indicadores apropriados que deveriam ser utilizados para analisar o impacto da incorporação de novas tecnologias na TB. A REDE-TB propôs então ao CTA do PNCT/MS uma plataforma para avaliação de incorporação de novas tecnologias, inseridas na proposta governamental, via Comissão Nacio-

nal de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).²⁻⁴ A CONITEC, à semelhança do *National Institute for Health Care and Excellence (NICE)* do Reino Unido, é o órgão do MS que analisa a incorporação ou desincorporação de tecnologias no SUS, com base em avaliações de segurança, efetividade e custo-efetividade. Neste cenário, deveriam ser utilizados outros indicadores de processos para analisar impacto clínico e econômico das inovações, e não apenas os indicadores usuais oriundos da epidemiologia.

Em 2009, a REDE-TB participou na elaboração e coordenação de dois projetos de envergadura nacional, cujos objetivos eram, por meio de ensaios clínicos pragmáticos (em condições de rotina), analisar o uso de novos testes moleculares na abordagem diagnóstica e terapêutica de TB e TB resistente, respectivamente, na atenção primária (Xpert MTB/Rif - financiado pela Gates) e na atenção secundária e terciária (Xpert MTB/Rif e MTBDR plus - financiado pela USAID- UNION) em diferentes cidades no país. Os cursos de Gestão de qualidade promovidos pela REDE-TB foram cruciais para a capacitação dos profissionais envolvidos na condução destes estudos pragmáticos em TB. O Xpert MTB/Rif foi incorporado ao SUS em 2014 após aprovação na CONITEC e é hoje a base do diagnóstico de cerca de 65% dos casos no país.

Em 2011 são identificadas novas necessidades de interlocução na REDE-TB e são criadas as áreas de populações negligenciadas: TB na população indígena, TB em pessoas privadas de liberdade, TB em população vivendo em situação de rua e TB em crianças.

Ainda em 2013, em resposta a solicitação do *Task Force for Movement Research* da OMS, em São Paulo diversas partes interessadas no controle da TB se reuniram para discutir e identificar movimentos que estimulassem a interação entre academia, instituições de pesquisa, Indústria, Agência Reguladora, instituições governamentais, instituições não-governamentais e da sociedade civil tendo como objetivos básicos:

1. identificar as áreas de pesquisas em TB de maior relevância no Brasil;
2. elaborar um plano para desenvolver e priorizar uma agenda nacional de pesquisa em TB para o Brasil;
3. identificar estratégias para viabilizar a Agenda Nacional de Pesquisa em TB, de modo a cobrir o Pilar 3, em discussão pela OMS.

Em 2013, o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases / National Institute of Health (NIAID/NIH)* solicitou o auxílio da REDE-TB para a identificação de *sites* clínicos no Brasil para a condução de estudos de coorte de casos e contatos de TB - projeto REPORT. Este projeto, executado em parceria com Índia, África e Indonésia, tinha como objetivo a coleta de dados clínicos e laboratoriais (amostras clínicas) para posterior utilização em estudos relacionados à pesquisa básica e translacional. A inclusão dos sites do Rio de Janeiro,

Manaus e Salvador foi viabilizada por meio de co-financiamento NIAID-NIH e Departamento Ciência Tecnologia da Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit--SCTIE-MS).

Em 2014, como resultante das discussões do *Movement Research*, a OMS sinaliza que a REDE-TB pode ser um bom exemplo de integração de esforços na área de pesquisa em TB, visto que no Plano Global de TB 2015, a pesquisa passou a ser incluída como um dos três pilares.

Em 2015, a REDE-TB realiza um inquérito entre representantes de diferentes instituições, seja do governo, da Academia, Instituições de Pesquisa, Sociedade Civil sobre as prioridades de pesquisa em TB que deveriam ser indicadas no Brasil, em resposta às demandas do novo Plano Global de TB, proposto pela OMS e STOPTB *Initiative*. Ao final de 2015, a REDE-TB coordena, com auxílio do PNCT-MS e da Fiocruz a consolidação da Agenda Nacional de Pesquisa em TB, a ser utilizada pelos formuladores de políticas públicas e agências de fomento.⁵

O conjunto das atividades acima descritas demonstra a cooperação estreita entre os pesquisadores, as diferentes esferas do governo e a sociedade civil, e a importância atribuída à REDE-TB pelos órgãos internacionais de fomento e de pesquisa.

Atuais atividades da REDE-TB

Algumas Áreas de Coordenação da REDE-TB estão consolidadas, enquanto outras buscam encontrar o melhor caminho para participar de forma ativa dentro da REDE TB (Quadro 1). Uma das convicções solidificadas e que tornou-se consenso entre pesquisadores das áreas básicas e translacional é a necessidade irremovível da interação com a indústria nacional ou internacional. Este movimento surgiu especialmente a partir da Área Diagnóstica na medida em que se estabeleceu o consenso da necessidade de que os novos métodos diagnósticos desenvolvidos pela Academia Brasileira somente seriam viáveis de serem disponibilizados à sociedade se apresentassem um elevado grau de reprodutibilidade fruto da padronização conseguida por meio de *kits*, desenvolvidos pela indústria

Área de pesquisa básica - translacional

A clareza e solidez dos objetivos, bem como o modelo correto das estratégias metodológicas podem não ser suficientes para comprovar as hipóteses de um projeto de ciência básica. Entretanto, a qualificação e a experiência dos pesquisadores possibilitam atender a assertiva de Louis Pasteur: “*Dans les champs de l’observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés*” que diante do inesperado, pode formular novas hipóteses, delinear novos experimentos e seguir na busca do conhecimento. Diante da urgência do controle da TB associada à negligência dos detentores do capital e do poder político para tal, faz-se ne-

cessário, de forma premente, a transferência do conhecimento de uma área básica para uma área mais próxima do paciente e da sociedade. Pode-se dizer que, em poucas áreas do conhecimento científico, o caminho entre a geração do conhecimento e sua aplicação seja tão curto e rápido.

Área de vacinas

A REDE-TB e o Centro de Pesquisas em Tuberculose da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto—USP têm utilizado várias estratégias inovadoras para o desenvolvimento de novas vacinas preventivas e terapêuticas para o controle da TB. Diferentes modelos experimentais de vacinas se destacam: (i) vacinas de DNA; (ii) vacinas de subunidades, usando antígenos secretados e/ou recombinantes; (iii) vacinas vetorizadas por microrganismos vivos como BCG e Salmonella; (iv) vacinas vetorizadas por sistemas de liberação controlada como microesferas, liposomas e sistemas monoleína; (v) vacinas de micobactérias atenuadas, saprófitas e BCG recombinante. Dentre estas estratégias, uma vacina de DNA (DNAhsp65) mostrou capacidade não só preventiva contra infecção por *M. tuberculosis* como também atividade terapêutica contra a doença já estabelecida. Os resultados obtidos em camundongos, cobaias e macacos mostraram que a vacina DNAhsp65 poderia curar os casos crônicos, a doença disseminada, a infecção latente e a TB resistente. Ela impede também a reativação da doença em animais imunossuprimidos, e quando usada em associação com a quimioterapia, pode reduzir o tempo de tratamento para TB.⁶⁻¹³

Para a pesquisa e desenvolvimento de vacinas foi estabelecida, por pesquisadores da REDE-TB, uma empresa *Spin Off* que tem como foco estabelecer um elo de ligação importante entre a pesquisa básica e o setor produtivo na área de biotecnologia no Brasil. Esta empresa, a Farmacore Biotecnologia Ltda, está produzindo lotes piloto de algumas das vacinas em desenvolvimento para dar início aos testes clínicos.

Área de fármacos

A área de Fármacos da REDE-TB tem se dedicado à busca por novos agentes anti-TB em duas frentes distintas: projeção racional de fármacos a partir de alvos moleculares definidos e triagem fenotípica acoplada a novas estratégias para identificar novos compostos de ação anti-TB. Entre os fármacos identificados, citamos o composto IQG-607 (pentaciano (isoniazida) ferrato(II)), análogo à isoniazida (INH) capaz de inibir in vitro tanto a atividade da Mtb InhA selvagem quanto a de formas mutantes associadas à resistência à INH de isolados clínicos. Além disso, este composto mostrou-se mais seguro que o fármaco INH. Por meio de colaboração com o laboratório industrial SSK Biosciences Pvt Ltd - Piloni, Hyderabad Campus, Jawahar Nagar, foi possível realizar o escalonamento da síntese do composto IQG-607 (15kg/ lote). Estudos pré-clínicos em porcos (mini-pigs) estão em andamento e, com resultados bem favoráveis, estudos em seres humanos (fase I) devem ser iniciados em breve.

Novos derivados da classe quinoloxiacetamida foram planejados a partir do composto GSK358607A identificado pelo grupo GlaxoSmithKline (GSK) por triagens em ensaios envolvendo células intactas a partir da sua coleção de moléculas. Este composto apresentou uma potente inibição no crescimento celular de *M. tuberculosis* H37Rv (MIC = 0,70 µM), baixa citotoxicidade frente às células HepG2 (IC₅₀>50µM) e um índice terapêutico aceitável (I.T.=HepG2 IC₅₀/H37RvMIC> 50 vezes). Para explorar a relação entre a estrutura química com a atividade biológica SAR (relação estrutura-atividade), uma série de 22 novos análogos da classe quinoloxiacetamida foi sintetizada, tornando promissora esta nova abordagem.

Área diagnóstica

Entre os novos testes diagnósticos desenvolvidos por pesquisadores da REDE-TB, foi viabilizada a interação com a indústria nacional para testes moleculares (Detect TB, Q3) e fenotípicos (PPD recombinante, Kit Nitratase),¹⁴ desenvolvidos por pesquisadores da FEPPS-RS, Fiocruz-Tecpar-PR, FURG e UFMG, respectivamente. O teste Detect-TB e SIRE kit Nitratase foram aprovados na Anvisa e estão comercializados no país.

O Decit-SCITE financiou a análise do impacto clínico e econômico do Detect TB em diferentes regiões do país, cujos resultados foram similares àqueles obtidos pelo Xpert® MTB/Rif, produzido por uma empresa norte americana. Os outros testes diagnósticos estão em fase de desenvolvimento, validação laboratorial e/ou estudos de eficácia.

Pesquisadores da REDE-TB também analisaram o impacto clínico do uso do MGIT960 em condições de rotina,¹⁵ e de novos testes moleculares já comercializados como MTBDR plus e MTB Rif na abordagem diagnóstica de paciente suspeito de TB resistente, em centros de referência, em 4 estados do país (Projeto PROVE IT, financiado pela USAID).¹⁶ Também foram pesquisadores da REDE-TB que conduziram os estudos de implementação, aceitação e custo-efetividade do Xpert® MTB/Rif em um projeto do PNCT (Projeto InCo-TB, financiado pela Fundação Bill e Melinda Gates). Estas análises resultaram na incorporação do teste no SUS em 2014.¹⁷⁻²³

Área de pesquisa clínica / ensaios clínicos

Pesquisadores da REDE-TB estão participando de vários ensaios clínicos multicêntricos para testar novos regimes e novos fármacos para tratamento da TB sensível, resistente e latente.^{24,25} Como exemplo, citamos o estudo da Bedaquilina e a comparação do regime 4RIF versus 9INH para TB latente.^{26,27} Estamos também conduzindo um ensaio clínico pragmático em Unidades de Atenção Primária nas cidades de Recife, Manaus e Rio de Janeiro, no intuito de comparar diferentes abordagens operacionais para incrementar a detecção e o diagnóstico de TB latente. Ações em saúde pública baseadas em diagnóstico situacional inicial e soluções propostas pelas próprias unidades de saúde serão implementadas.

Área pesquisa operacional

Até o ano de 2014, as atividades das áreas de Epidemiologia e Pesquisas Operacionais trabalhavam muito em conjunto. As pesquisas epidemiológicas buscavam novos conhecimentos sobre as frequências e distribuição dos quadros nosológicos de TB/HIV, os fatores determinantes e o quadro geoepidemiológico. As pesquisas operacionais por outro lado eram em geral afeitas ao acompanhamento do deslocamento de conhecimentos, transferências de tecnologias, práticas tecnológicas para uso clínico, avaliação do sucesso na implementação de novas intervenções na área de prevenção, instrumentos terapêuticos, intervenções de base populacional, barreiras para aplicação destes conhecimentos e sua implementação, estudos de como generalizar intervenções, efetividade das intervenções. Na intersecção destes dois campos de pesquisa, dezenas de trabalhos foram publicados na imprensa nacional e ou internacional.

No período de 2001 a 2016, ocorreu com apoio da REDE-TB a nucleação de 10 grupos de pesquisa operacional em tuberculose no Brasil: EE-UFRN-Natal; EE-UFPB-João Pessoa; EE-UNIRIO; UNIOeste-PR Foz Iguaçu; FM-UF-TM-MG Uberaba; Universidade Estadual do Oeste do Paraná-UNIOESTE/Foz do Iguaçu; EE-UFRS Pelotas; EE-FAMERP São José do Rio Preto-SP; EE-UFSCar São Carlos-SP; EE-UFRS Santa Maria-RS em parceria com USP RP. Entre as contribuições da Área de Pesquisa Operacional da REDE-TB na Análise do Impacto da Gestão /Avaliação de Serviços de Saúde, citamos:

- elaboração e validação de um questionário de avaliação da organização e desempenho dos serviços de saúde na atenção à tuberculose, baseado no *Primary Care Assessment Tool (PCAT)* utilizado em mais de 30 municípios de diferentes regiões do Brasil,²⁸⁻³² tendo citações Web of Science (25), Scopus (31), Google Scholar (78) e Scielo (92) e
- avaliação de tecnologias em saúde por meio da criação e implantação de um Sistema informatizado para assistência à TB (SISTB) em serviços de saúde com PCT do município de Ribeirão Preto-SP em parceria com coordenação PCT Estado - SP 2014-2016.

Área gestão da qualidade

Desde 2009 foi criada área de Qualidade e Transferência de Tecnologia, foram ministrados em torno de 12 cursos em Boas Práticas Clínicas e Laboratoriais voltadas para profissionais da área de saúde envolvidos com pesquisa clínica e operacional. A partir de 2016, a Rede TB pretende:

- auxiliar na revisão da Política de Laboratórios de Saúde Pública e Centros Colaboradores (ligados a Universidades e Institutos de Pesquisa) procurando alocação de recursos financeiros e humanos necessários para implementar o Sistema de Gestão da Qualidade, e
- obter acreditação pelo INMETRO (via ISO 15189 ou ISO 15025) ao menos em Laboratórios de Referências e Centros Colaboradores que concordem em participar efetivamente da Agenda Nacional de Pesquisa em TB.

Área de controle de infecção

Coordenadores da Área de Controle de Infecção da TB auxiliaram na realização de Encontros Nacionais de TB em Hospitais realizados a partir de 2007. Participaram do Seminário Interprofissional: “Saúde e Segurança do Trabalhador no Contexto da Tuberculose Resistente à Medicação em Países de Baixa e Média Renda”, coordenado pela *World Medical Association (WMA)*. Tais atividades foram cruciais para a inserção de ações de controle de infecção por TB no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose.¹ Recentemente, a REDE-TB juntamente com o PNCT-MS participou ativamente na revisão de indicadores de controle de infecção por TB a serem divulgados em 2016 pela OMS e pela *Working Group da UNION - End TB Transmission Initiative (ETTI)*.

Área de recursos humanos

Em 2004, a REDE-TB recebe do SCITE-MS, a incumbência de auxiliar na Capacitação em Pesquisa para o controle da TB. O curso de capacitação elaborado pela REDE-TB focou nas áreas de Pesquisa Clínica, Operacional e Sistemas de Saúde. Os resultados preliminares do curso de capacitação para pesquisa foram alvissareiros, o que permitiu a obtenção de financiamento desta abordagem pelo *National Institutes of Health (NIH)* dos Estados Unidos da América (EUA), de 2005 a 2010, em edital denominado “Training and Research Program ICOHRTA AIDS/TB, 5 U2R TW006883-02”, sob a coordenação dos Profs. Jose Roberto Lapa e Silva, Afranio Kritski e Antonio Ruffino-Netto em colaboração com 3 Universidades nos EUA. O programa ICOHRTA era composto por cursos em 4 níveis.

Foram organizados 50 tipos de cursos e eventos diferentes de nível 1, com participação de 1216 indivíduos. Estas atividades consistiam em cursos de leitura crítica de artigos científicos, redação científica, boas práticas clínicas, boas práticas de laboratório, ética em pesquisa, coleta e manejo de dados epidemiológicos, metodologia da pesquisa para profissionais de laboratório, análise de dados e construção de bancos de dados com base em softwares como SPSS e R.

Nos cursos de nível 2, o objetivo era capacitar o profissional de saúde do SUS a desenvolver e discutir projetos de pesquisa operacional e epidemiológica, principalmente em Tuberculose e HIV. No período de 2004 a 2012 foram realizados 21 cursos de Fundamentos de Metodologia da Investigação Científica, 20 em diferentes cidades no Brasil e um em Maputo, Moçambique. No final do curso, os alunos apresentavam seu projeto de pesquisa e os cinco melhores recebiam financiamento. No período de 2004 a 2012 foram elaborados 260 (56%) projetos de um total de 462 alunos que participaram dos cursos.

No nível 3, foram oferecidos a 88 alunos, 20 cursos nas instituições norte-americanas participantes do ICOHRTA: *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (JHSPH)*, *University of California School of Public Health* e *Division of International*

Medicine - Weill Medical College of Cornell University.

No nível 4, participaram 61 alunos: o mestrado foi concluído por 28, o doutorado por 29 e o pós-doutorado por quatro.

As publicações de *trainees* de médio e longo prazo (cursos níveis 3 e 4) vinculados à capacitação em pesquisa somam 227 artigos científicos até o presente momento.

Área de epidemiologia

A partir de 2010, houve uma maior interação dos coordenadores da REDE-TB com o PNCT/MS. Por meio do edital do MS, com a aprovação do projeto “Análise espacial de dados epidemiológicos da tuberculose em regiões metropolitanas do Brasil”, o Laboratório de Epidemiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) obteve acesso a base nominal de dados do SINAN-TB e com isso várias análises em nível nacional puderam ser realizadas por pesquisadores da REDE-TB. A partir de 2012, pesquisadores da REDE-TB participam juntamente com a OMS e a *London School of Hygiene and Tropical Medicine* nos estudos relacionados aos determinantes sociais da tuberculose.³³⁻³⁹ Ainda no ano de 2012, no V Encontro Nacional de Tuberculose, os determinantes sociais da tuberculose passaram a ser considerados um fator importante para a manutenção dos indicadores da doença. Neste ano, projetos liderados por pesquisadores da REDE-TB foram aprovados nos editais do CNPq cujo foco era estudar os determinantes sociais nas doenças negligenciadas.

Em abril de 2013, em resposta a solicitação da OMS, a REDE-TB participou com o PNCT/MS sobre o Seminário intitulado *Eliminação do Ónus Económico da Tuberculose: Cobertura Universal de Saúde e Oportunidades de Proteção Social*. Neste evento, foi possível: a) reunir pesquisadores e representantes de governos de países de alta carga de tuberculose, agências multilaterais e bilaterais, organizações da sociedade civil, b) estimular o trabalho colaborativo em nível nacional para eliminar o ónus económico relacionado ao tratamento da doença e c) discutir estratégias de proteção social para as pessoas com tuberculose e suas famílias. (http://www.who.int/tb/Brazil_TB_consultation.pdf?ua=1).

Em março de 2016 a área de epidemiologia da REDE-TB foi convidada a participar do Grupo Técnico assessor para investimento de Pesquisa em Tuberculose (*TAG on TB Research investment case*), que estudará no Brasil, na África do Sul e no Vietnã o estabelecimento de modelos para avaliação de impactos de intervenções em grupos específicos com maior risco de TB. No caso do Brasil, utilizaremos Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)-TB para estabelecer parâmetros para os indicadores da estratégia *END TB*.

Área TB em indígenas

A área de TB na população indígena foi criada como resultado do processo de revisão do Manual de Recomen-

dações para o Controle da Tuberculose no Brasil.¹ O manual revisado pelo grupo técnico assessor enfatiza, em seu capítulo 13, a necessidade de se olhar com mais atenção a situação da TB em populações especiais para que possa lograr êxito no controle da doença no país. À semelhança das novas áreas, sua criação foi uma demanda surgida durante o V Encontro Nacional de Tuberculose e II Fórum da Parceria Brasileira Contra a Tuberculose, em Brasília/DF, em 2012. Desde então a área de TB nas populações indígenas, em parceria com instituições de pesquisa de âmbito nacional e internacional e com a participação de alunos de pós-graduação, vem desenvolvendo estudos e pesquisas, tanto no campo da inovação científica e tecnológica como na área operacional, visando ampliar o conhecimento acerca de aspectos clínicos e epidemio-

lógicos da TB entre diferentes grupos indígenas no país. Destacamos os projetos recentes: a) Práticas tradicionais de cura e plantas medicinais mais prevalentes entre as etnias Guarani-Kaiowá na região Centro-Oeste e Munduruku na Região Norte, aprovado pelo SCTIE/MS; b) Desigualdades Sociais e Tuberculose: Dinâmica de Transmissão, Condições de Vida e Interfaces entre Biomedicina e Medicina Tradicional Indígena, c) Desigualdades Sociais e Tuberculose: Distribuição Espacial, Fatores de Risco e Farmacogenética na Perspectiva da Etnicidade, ambos financiados pela Fiocruz; e d) Condições de vida e de trabalho e risco de tuberculose entre os Guarani-Kaiowá de Amambaí, Mato Grosso do Sul, financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Quadro 1 – Coordenadores de área REDE -TB. Gestão 2014-2016

Coordenadores	Área	CV Lattes
Afrânio Kritski	Diagnóstica (Coord)	http://lattes.cnpq.br/0008770194107817
Ana Paula J. Kipnis	Pesquisa Básica (Vice Coord)	http://lattes.cnpq.br/1252262903952987
Anete Trajman	Recursos Humanos (Vice Coord) Ensaio Clínicos (Coord)	http://lattes.cnpq.br/7932066626042090
Andrea Maciel de O. Rossini	TB Infância- (Coord)	
Antonio Ruffino Netto	Estudos Epidemiológicos (Coord) Recursos Humanos (Coord)	http://lattes.cnpq.br/2736824113286715
David Jamil Hadad	Micobactérias Não TB (Vice Coord)	http://lattes.cnpq.br/1780085142505190
Diógenes Santiago Santos	Medicamentos (Coord)	http://lattes.cnpq.br/0429581079142101
Eduardo Martins Neto	Conselho Fiscal	http://lattes.cnpq.br/1091943838920616
Ethel Leonor Noia Maciel	Epidemiologia (Vice-Coord)	http://lattes.cnpq.br/3761398932271892
Ezio Tavora dos Santos Filho	Mobilização Social (Vice Coord)	http://lattes.cnpq.br/1272548109483604
José Uereles Braga	Epidemiologia (Coord)	http://lattes.cnpq.br/6027675934625064
José Roberto Lapa e Silva	Recursos Humanos (Coord) Conselho Fiscal	http://lattes.cnpq.br/3174288202051647
Laedi Alves R. dos Santos	Controle de Infecção (Coord)	http://lattes.cnpq.br/0916177001823470
Luis A. Basso	Medicamentos (Vice Coord)	http://lattes.cnpq.br/3431777523511296
Margareth Maria Dalcomi Pretti	TB Multiresistente (Coord)	http://lattes.cnpq.br/6650724547603081
Martha Maria de Oliveira	Gestão de Qualidade e Incorporação Tecnologia (Coord)	http://lattes.cnpq.br/2592177955634335
Moisés Palaci	Imunopatologia Pesquisa Básica (Coord)	http://lattes.cnpq.br/2602694352713051
Monica Kramer de Noronha Andrade	Controle de Infecção (Coord)	http://lattes.cnpq.br/8736776794939379
Nadja Faraone	Mobilização Social (Coord)	
Paulo Cesar Basta	TB Indígena (Coord)	http://lattes.cnpq.br/8095789908940383
Pedro Eduardo Almeida da Silva	Diagnóstica (Vice Coord)	http://lattes.cnpq.br/4577337828511155
Regina Célia B. Zuim	População Vulnerável (Coord)	http://lattes.cnpq.br/4366154226968574
Reynaldo Dietze	Ensaio Clínicos (Coord)	http://lattes.cnpq.br/1727805739693861
Sylvia Luisa Pincherle Cardoso Leão	Micobactérias não TB (Coord)	http://lattes.cnpq.br/0390661714924664
Teresa Cristina Scatena Villa	Pesquisas Operacionais (Coord)	http://lattes.cnpq.br/746318596200419
Valéria Cavalcanti Rolla	TB HIV (Coord)	http://lattes.cnpq.br/0311400155430166
Vera Maria Neder Galesi	Pesquisas Operacionais (Vice Coord)	http://lattes.cnpq.br/5497155242135960

Área TB pediátrica

A criação da área de Pediatria na REDE-TB também ocorreu em 2012, durante o mesmo encontro. No triênio 2012-2015 a área de pediatria desenvolveu investigações ligadas a cursos de pós-graduação (Mestrado e Doutorado) de duas cidades brasileiras: Rio de Janeiro e Curitiba. Foram conduzidas pesquisas clínicas nos campos de: diagnóstico por ensaios clínicos de liberação do interferon-gama (IGRA, da sigla em inglês) para detecção de infecção latente por TB, controle de contatos e desenvolvimento de escores clínicos para o diagnóstico da TB infantil em pacientes infectados e não infectados pelo HIV. Foram estabelecidas parcerias com pesquisadores de outras instituições visando ao desenvolvimento de estudos multicêntricos: Universidade Federal Fluminense (Niterói, RJ) e *Berkley University* (EUA) para o estudo de biomarcadores do tratamento da TB na infância e com a *Ghent University* (Bélgica) para estudo de método diagnóstico e pesquisa de resistência do *M. tuberculosis* com emprego do *string test*.

Área de micobactérias não tuberculosas

A área de Micobactérias não tuberculosas foi criada em 2008 com os seguintes objetivos:

- 1) Estudar em seres humanos as doenças causadas por esses microrganismos,
- 2) Estabelecer os critérios clínicos, microbiológicos e de imagem para o diagnóstico de doença, colonização transitória ou contaminação de materiais clínicos por esses microrganismos,
- 3) Monitorar o tratamento dos casos da doença por esses microrganismos e
- 4) Criação de banco de cepas de micobactérias não tuberculosas em diferentes Centros de Pesquisa no Brasil.

Como estratégia para atingir esses objetivos, iniciou-se

uma discussão com os clínicos, biomédicos e radiologistas para a elaboração de um documento para registro das informações sobre a história clínica, exame físico, laudos de imagens (radiografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e tratamento medicamentoso para uniformizar a coleta dessas informações nas diferentes regiões do país de casos da Doença por micobactérias não tuberculosas.

A criação de banco de cepas de micobactérias não tuberculosas isoladas de seres humanos, de animais e do ambiente (ar, solo, água) visa a garantir a realização de estudos microbiológicos e moleculares em diferentes centros no país incluindo a elaboração, padronização e avaliação multicêntrica de testes para identificação, tipagem e análise de susceptibilidade aos iocidas e antimicrobianos. Com esta abordagem resultou em várias publicações de interesse nacional e internacional.⁴⁰⁻⁴³

Conclusão

A REDE-TB é mais do que uma entidade jurídica dividida em áreas temáticas e coordenadas por um pequeno grupo diretivo. Trata-se de um novo conceito de cooperação, onde a sinergia das complementaridades pavimentam o caminho da transferência do conhecimento à sociedade. Neste conceito, a hierarquia dá espaço à produtividade e resolubilidade, procurando atender a missão de interligar governos, academia, sociedade civil organizada e indústria em prol de uma causa única: o Controle da TB. O modelo de integração e soma articulada de esforços, bem como o processo de criação, fomento, manutenção e objetivos observados na REDE TB podem ser perfeitamente extrapoláveis para outras áreas da saúde.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [cited 2012 Dec 17]. 186 p. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf
2. Mann G, Squire SB, Bissell K, Eliseev P, Du Toit E, Hesselning A, et al. Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for TB diagnostic tools. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2010 Dec;14(12):1518-24.
3. Squire SB, Ramsay ARC, van den Hof S, Millington KA, Langley I, Bello G, et al. Making innovations accessible to the poor through implementation research [State of the art series. Operational research. Number 7 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jul 1;15(7):862-70.
4. Kritski A, Fujiwara PI, Vieira MA, Netto AR, Oliveira MM, Huf G, et al. Assessing new strategies for TB diagnosis in low- and middle-income countries. *Braz J Infect Dis*. 2013 Mar;17(2):211-7.
5. Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degraive WM, Miranda SS, Krieger MA, Chimara E, Morel C, Dalcolmo MP, Maciel ELN, Evangelista MSN, Villa TS, Sanchez M, Costa FD, Queiroz I, Oliveira MM, Junior RS, Lapa e Silva JR, Ruffino-Netto A. Brazilian Response to "Global End TB Strategy": National Tuberculosis Research. *Rev Bras Med Trop*. 2016;49(1):135-45.
6. de Paula L, Silva CL, Carlos D, Matias-Peres C, Sorgi CA, Soares EG, et al. Comparison of different delivery systems of DNA vaccination for the induction of protection against tuberculosis in mice and guinea pigs. *Genet Vaccines Ther*. 2007;5:2.

7. dos Santos SA, Zárate-Bladés CR, de Sá Galetti FC, Brandão IT, Masson AP, Soares EG, et al. A subunit vaccine based on biodegradable microspheres carrying rHsp65 protein and KLK protects BALB/c mice against tuberculosis infection. *Hum Vaccin*. 2010 Dec;6(12):1047-53.
8. Frantz FG, Rosada RS, Peres-Buzalaf C, Perusso FRT, Rodrigues V, Ramos SG, et al. Helminth coinfection does not affect therapeutic effect of a DNA vaccine in mice harboring tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e700.
9. Pelizon AC, Martins DR, Zorzella-Pezavento SFG, Seger J, Justulin LA, da Fonseca DM, et al. Neonatal BCG immunization followed by DNAHsp65 boosters: highly immunogenic but not protective against tuberculosis - a paradoxical effect of the vector? *Scand J Immunol*. 2010 Feb;71(2):63-9.
10. Rosada RS, Silva CL, Santana MHA, Nakaie CR, de la Torre LG. Effectiveness, against tuberculosis, of pseudo-ternary complexes: peptide-DNA-cationic liposome. *J Colloid Interface Sci*. 2012 May 1;373(1):102-9.
11. Souza PRM, Zárate-Bladés CR, Hori JL, Ramos SG, Lima DS, Schneider T, et al. Protective efficacy of different strategies employing Mycobacterium leprae heat-shock protein 65 against tuberculosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Sep;8(9):1255-64.
12. Zárate-Bladés CR, Bonato VLD, da Silveira ELV, Oliveira e Paula M, Junta CM, Sandrin-Garcia P, et al. Comprehensive gene expression profiling in lungs of mice infected with Mycobacterium tuberculosis following DNAHsp65 immunotherapy. *J Gene Med*. 2009 Jan;11(1):66-78.
13. Zorzella-Pezavento SFG, Guerino CPF, Chiuso-Minicucci F, França TGD, Ishikawa LLW, Masson AP, et al. BCG and BCG/DNAHsp65 vaccinations promote protective effects without deleterious consequences for experimental autoimmune

- encephalomyelitis. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:721383.
14. Malaghini M, Thomaz-Soccol V, Probst CM, Krieger MA, Preti H, Kritski A, et al. Recombinant antigen production for assays of intradermoreaction for diagnosis and surveillance of tuberculosis. *J Biotechnol.* 2011 Oct;156(1):56–8.
 15. Moreira A da SR, Huf G, Vieira MAM da S, Costa PA da, Aguiar F, Marsico AG, et al. Liquid vs Solid Culture Medium to Evaluate Proportion and Time to Change in Management of Suspects of Tuberculosis—A Pragmatic Randomized Trial in Secondary and Tertiary Health Care Units in Brazil. Doherty TM, editor. *PLOS ONE.* 2015 Jun 5;10(6):e0127588.
 16. Langley I, Squire SB, Dacombe R, Madan J, e Silva JRL, Barreira D, et al. Developments in Impact Assessment of New Diagnostic Algorithms for Tuberculosis Control. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 15;61(suppl 3):S126–34.
 17. Pinto M, Trajman A, Steffen R, Entringer AP, Pinto M, Trajman A, et al. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol.* 2015 Dec;41(6):536–8.
 18. Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Correction: Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLoS Med.* 2015 Dec;12(12):e1001928.
 19. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Menezes A, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, et al. Impact on Patients' Treatment Outcomes of XpertMTB/RIF Implementation for the Diagnosis of Tuberculosis: Follow-Up of a Stepped-Wedge Randomized Clinical Trial. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123252.
 20. de Camargo KR, Guedes CR, Caetano R, Menezes A, Trajman A. The adoption of a new diagnostic technology for tuberculosis in two Brazilian cities from the perspective of patients and healthcare workers: a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:275.
 21. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, van den Hof S. High positive predictive value of Xpert in a low rifampicin resistance prevalence setting. *Eur Respir J.* 2014 Dec;44(6):1711–3.
 22. Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, Soares E, Lourenço C, et al. Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil. *Bull World Health Organ.* 2014 Aug 1;92(8):613–7.
 23. da Silva Antunes R, Pinto M, Trajman A. Patient costs for the diagnosis of tuberculosis in Brazil: comparison of Xpert MTB/RIF and smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2014 May;18(5):547–51.
 24. Conde MB, Efron A, Loredo C, De Souza GRM, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *The Lancet.* 2009 Apr;373(9670):1183–9.
 25. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of M. tuberculosis infection in HIV co-infected persons. *AIDS Lond Engl.* 2016 Mar 17;
 26. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion M-J, Yang J, Al Jhdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):689–97.
 27. Aspler A, Long R, Trajman A, Dion M-J, Khan K, Schwartzman K, et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax.* 2010 Jul;65(7):582–7.
 28. Scatena LM, Wysocki AD, Beraldo AA, Magnabosco GT, Brunello MEF, Ruffino-Netto A, et al. Validity and reliability of a health care service evaluation instrument for tuberculosis. *Rev Saúde Pública.* 2015;49:7.
 29. Andrade RLP, Scatolin BE, Wysocki AD, Beraldo AA, Monroe AA, Scatena LM, et al. [Tuberculosis diagnosis: primary health care or emergency medical services?]. *Rev Saúde Pública.* 2013 Dec;47(6):1149–57; discussion 1158.
 30. Arakawa T, Magnabosco GT, Lopes LM, Arnaez MAA, Gavin MAO, Gallardo MDPS, et al. Evaluation of the performance of Tuberculosis Control Programs in Brazil and Spain: an integrative review of the literature. *Cienc Saude Coletiva.* 2015 Dec;20(12):3877–89.
 31. Villa TCS, Ruffino-Netto A. Performance assessment questionnaire regarding TB control for use in primary health care clinics in Brazil. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2009 Jun;35(6):610–2.
 32. Villa TC, Ruffino-Netto A, Scatena LM, Andrade RLP, Brunello MEF, Nogueira JA, et al. Health services performance for TB treatment in Brazil: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2011;11(1):241.
 33. Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, de Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, et al. Treatment Outcomes in Tuberculosis Patients with Diabetes: A Polytomous Analysis Using Brazilian Surveillance System. Fernandez-Reyes D, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jul 8;9(7):e100082.
 34. do Prado T, Miranda A, de Souza F, dos Santos Dias E, Sousa LK, Arakaki-Sanchez D, et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):415.
 35. Marlow MA, Maciel ELN, Sales CMM, Gomes T, Snyder RE, Daumas RP, et al. Tuberculosis DALY-Gap: Spatial and Quantitative Comparison of Disease Burden Across Urban Slum and Non-slum Census Tracts. *J Urban Health.* 2015 Aug;92(4):622–34.
 36. Reis-Santos B, Pellacani-Posses I, Macedo LR, Golub JE, Riley LW, Maciel EL. Directly observed therapy of tuberculosis in Brazil: associated determinants and impact on treatment outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Oct 1;19(10):1188–93.
 37. dos Santos Dias E, do Prado TN, da Silva Guimarães AL, Ramos MC, Sales CMM, de Fátima Almeida Lima E, et al. Childhood tuberculosis and human immunodeficiency virus status in Brazil: a hierarchical analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Nov 1;19(11):1305–11.
 38. Maciel EL, Reis-Santos B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health.* 2015 Jul;38(1):28–34.
 39. Torrens AW, Rasella D, Bocchia D, Maciel ELN, Nery JS, Olson ZD, et al. Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016 Mar;110(3):199–206.
 40. Strabelli TMV, Siciliano RF, Castelli JB, Demarchi LMMF, Leão SC, Viana-Niero C, et al. Mycobacterium chelonae valve endocarditis resulting from contaminated biological prostheses. *J Infect.* 2010 Jun;60(6):467–73.
 41. Matsumoto CK, Chimara E, Ramos JP, Campos CED, Caldas PC de S, Lima KVB, et al. Rapid tests for the detection of the Mycobacterium abscessus subsp. bolletii strain responsible for an epidemic of surgical-site infections in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Dec;107(8):969–77.
 42. Rabello MC da S, Matsumoto CK, de Almeida LGP, Menendez MC, de Oliveira RS, Silva RM, et al. First Description of Natural and Experimental Conjugation between Mycobacteria Mediated by a Linear Plasmid. Johnson EA, editor. *PLoS ONE.* 2012 Jan 3;7(1):e29884.
 43. Leão SC, Viana-Niero C, Matsumoto CK, Lima KVB, Lopes ML, Palaci M, et al. Epidemic of surgical-site infections by a single clone of rapidly growing mycobacteria in Brazil. *Future Microbiol.* 2010 Jun;5(6):971–80.