

The background of the cover is a vibrant blue with a pattern of various microscopic organisms. There are several circular, textured structures resembling spores or cells, some with distinct internal patterns. There are also elongated, wavy, and somewhat irregular shapes that look like bacteria or protozoa. The overall effect is a dense, colorful field of microscopic life.

# MICROBIOLOGIA BÁSICA E APLICADA

DANIELA REIS JOAQUIM DE FREITAS  
(ORGANIZADORA)



# MICROBIOLOGIA BÁSICA E APLICADA

DANIELA REIS JOAQUIM DE FREITAS  
(ORGANIZADORA)

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



## Microbiologia básica e aplicada

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Daniela Reis Joaquim de Freitas

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M626 Microbiologia básica e aplicada / Organizadora Daniela Reis Joaquim de Freitas. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-953-7

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.537221802>

1. Microbiologia. I. Freitas, Daniela Reis Joaquim de (Organizadora). II. Título.

CDD 579

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br



**Atena**  
Editora  
Ano 2022

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



## APRESENTAÇÃO

A pesquisa na área de Microbiologia tem se expandido de forma impressionante nos últimos anos. Seja na área de pesquisa médica, no manejo e controle de infecções, ou nas áreas de biotecnologia, nutrição, produção de alimentos, produção de medicamentos ou indústria, sempre o conhecimento a respeito de microbiologia mostra-se necessário. E é fundamental poder acompanhar este desenvolvimento, através do estudo acerca do tema. O livro “Microbiologia Básica e Aplicada” nos dá uma mostra do tipo de pesquisa que se vem fazendo atualmente na área de Microbiologia geral.

Esta obra é composta por trabalhos científicos produzidos em diversas regiões do país na forma de artigos originais e de revisão, por pesquisadores capacitados, e abordam desde viroses transmitidas por dípteros ceratopogonídeos, como maruins, à entomologia forense, produção de cerveja utilizando leveduras não-convencionais e infecções odontogênicas causadas por *Streptococcus* e *Staphylococcus*, ou pneumonias causadas por *Klebsiella pneumoniae*; ainda temos a produção de biosurfactante por *Cunninghamella elegans* em condições extremas; a utilização de rizobactérias para a conservação de espécies vegetais florestais como *Apuleia leiocarpa*; e a produção de antimicrobianos através do uso de produtos naturais.

Ao longo dos oito capítulos que compõem esta obra, serão discutidos diferentes temas, com metodologia científica embasada em conceitos teórico-científicos aprovados por pares dentro da área de Microbiologia. Além disso, o livro traz conceitos importantes, todos atualizados e revistos. Isto faz com que “Microbiologia Básica e Aplicada” seja um livro voltado principalmente para estudantes e profissionais que desejam aprofundar mais seus conhecimentos nesta maravilhosa área, através de uma leitura rápida e dinâmica.

Todas as publicações da Atena Editora passam pela revisão de um Comitê de pesquisadores com mestrado e doutorado em programas de pós-graduação renomados no Brasil. Assim, este livro aqui apresentado é a soma de esforços para realizar um trabalho de qualidade, atualizado e devidamente revisado por pares.

Esperamos que você, caro leitor, aproveite bem nossa obra. Boa leitura.

Daniela Reis Joaquim de Freitas




## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **MARUINS (DIPTERA: CERATOPOGONIDAE) VETOR DE DOENÇAS NO MUNICÍPIO DE CAXIAS-MA**


Cleilton Lima Franco  
Tatiane Gomes da Silva Araújo  
Ivirlane Naira Conceição de Oliveira  
Francisca Barbara e Silva Barros  
Carlos Augusto Silva de Azevêdo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218021>

### **CAPÍTULO 2..... 8**

#### **PREVALÊNCIA DE MICRORGANISMOS EM INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS E OS PERFIS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO**

Lizandra Maria Ferreira Almeida  
Maria Eduarda Lima Martins  
José Manuel Noguera Bazán  
Erika Alves da Fonseca Amorim  
Tatiany Gomes Ferreira Fernandes  
Cícero Newton Lemos Felício Agostinho  
Lívia Câmara de Carvalho Galvão  
Adrielle Zagmignan  
Luís Cláudio Nascimento da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218022>

### **CAPÍTULO 3..... 20**

#### ***Klebsiella pneumoniae*: UMA VISÃO GERAL SOBRE ESSA ESPÉCIE BACTERIANA QUE DESPERTA PREOCUPAÇÃO CRESCENTE NA SAÚDE PÚBLICA MUNDIAL**

André Pitondo da Silva  
Rafael da Silva Goulart  
Carolina Bressan dos Reis  
Miguel Augusto de Moraes  
Mariana de Oliveira-Silva  
Rafael Nakamura da Silva  
Amanda Kamyla Ferreira da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218023>

### **CAPÍTULO 4..... 38**

#### **ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE LARVAS E PUPAS DE CALLIPHORIDAE (DIPTERA) PÓS-ENTERRAMENTO: UMA REVISÃO DA LITERATURA E ESTUDO EXPERIMENTAL SOB A LUZ DA ENTOMOLOGIA FORENSE**


Jéssica da Silva Costa  
Adriana Leal de Figueiredo  
Wellington Thadeu de Alcantara Azevedo  
Cláudia Soares Santos Lessa  
Valéria Magalhães Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218024>

**CAPÍTULO 5..... 50**

**AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DE SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE LEVEDURAS ISOLADAS PARA A PRODUÇÃO DE CERVEJA**


João Vitor Rodrigues Pereira  
Marcela Moreira Albuquerque  
Willyan Alex Prochera Clausen  
Paula Regina Cogo Pereira  
Karla Emanuele Costa Rosa  
Lígia Alves da Costa Cardoso  
Thabata Maria Alvarez  
Maura Harumi Sugai-Guerios

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218025>

**CAPÍTULO 6..... 66**

**PRODUÇÃO DE BIOSSURFACTANTE POR *Cunninghamella elegans* UCP 542 E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE APÓS EXPOSIÇÃO A CONDIÇÕES EXTREMAS**


Camilla Pereira de Arruda  
Evelyn Tamires Nascimento Andrade  
Luanna Julia Silva de Melo  
Emerson Ryan Neves de Souza  
Eduardo Henrique Cabral Braga  
Vitória Régia da Silva  
Carlos Henrique Corrêa Xavier  
Galba Maria de Campos Takaki  
Luiz Oliveira da Costa Filho  
Rosileide Fontenele da Silva Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218026>

**CAPÍTULO 7..... 74**

**PRODUTOS NATURAIS NO DESENVOLVIMENTO DE DROGAS CONTRA TUBERCULOSE: UMA REVISÃO DE ESTUDOS UTILIZANDO MODELOS ANIMAIS**

João Victor de Souza Lima  
João Gabriel Matos da Silva  
Daniel Lima Pereira  
Amanda Caroline de Souza Sales  
Lucas dos Santos Silva  
Bruna Sthefanny da Cunha Ferreira  
Maria Caroliny dos Santos Vale  
Larissa Araújo Lopes  
José Manuel Noguera Bazán  
Diana Messala Pinheiro da Silva Monteiro  
Erika Alves da Fonseca Amorim  
Adrielle Zagmignan  
Luís Cláudio Nascimento da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218027>

**CAPÍTULO 8..... 92**


RIZOBACTÉRIAS PARA A CONSERVAÇÃO DA *Apuleia leiocarpa* (Vogel) J.F.Macbr

Beatriz Silva Santiago

Monyck Jeane dos Santos Lopes

Ila Nayara Bezerra da Silva

Ely Simone Cajueiro Gurgel

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5372218028>

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 102**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 103**

# CAPÍTULO 7

## PRODUTOS NATURAIS NO DESENVOLVIMENTO DE DROGAS CONTRA TUBERCULOSE: UMA REVISÃO DE ESTUDOS UTILIZANDO MODELOS ANIMAIS

Data de aceite: 01/02/2022

### **João Victor de Souza Lima**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **João Gabriel Matos da Silva**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Daniel Lima Pereira**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Amanda Caroline de Souza Sales**

Programa de Pós-graduação em Biologia  
Microbiana, Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Lucas dos Santos Silva**

Programa de Pós-graduação em Biologia  
Microbiana, Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Bruna Sthefanny da Cunha Ferreira**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Maria Caroliny dos Santos Vale**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Larissa Araújo Lopes**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **José Manuel Nogueira Bazán**

Programa de Pós-graduação em Odontologia,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Diana Messala Pinheiro da Silva Monteiro**

Programa de Pós-graduação em Gestão de  
Programas e Serviços de Saúde, Universidade  
CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Erika Alves da Fonseca Amorim**

Programa de Pós-graduação em Odontologia,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Adrielle Zagnignan**

Programa de Pós-graduação em Biologia  
Microbiana, Universidade CEUMA  
Programa de Pós-graduação em Gestão de  
Programas e Serviços de Saúde, Universidade  
CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

### **Luís Cláudio Nascimento da Silva**

Curso de graduação em Biomedicina,  
Universidade CEUMA  
Programa de Pós-graduação em Biologia  
Microbiana, Universidade CEUMA  
Programa de Pós-graduação em Odontologia,  
Universidade CEUMA  
São Luís, MA, Brasil

**RESUMO:** A tuberculose (TB) é uma doença milenar causada por *Mycobacterium tuberculosis*, um patógeno versátil e bem adaptado ao ser humano. Apesar de todos os avanços na prevenção (incluindo a disponibilidade de vacina neonatal), tratamento e diagnóstico, a TB ainda é considerada a principal causa de problemas de saúde e uma das principais causas de morte em todo o mundo. O surgimento de cepas resistentes aos medicamentos ressaltou a necessidade de desenvolver novos agentes antimicobacterianos. Os produtos naturais são apontados como excelentes alvos na prospecção de agentes antimicrobianos. Neste contexto, este capítulo tem como objetivo revisar estudos aplicando compostos de origem natural que possuem efeitos demonstrados em modelos experimentais de tuberculose usando animais. Para isso, foram pesquisados artigos publicados entre 2015 e 2021 no portal *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) utilizando os seguintes descritores em língua inglesa: “*M. tuberculosis*”, “antimicrobial activity”, “in vivo” e “natural products”. Foi observado que, apesar de diversos artigos relataram a prospecção de compostos naturais contra linhagens de *M. tuberculosis*, poucos artigos foram encontrados que utilizaram modelos de infecção para confirmação de seus achados. Estes trabalhos empregaram tanto extrato de plantas (*Ranunculi ternati*, *Euclea natalenses*, *Alstonia scholaris* e *Mucuna imbricata*), como os compostos isolados alicina (purificada de *Allium sativum*), atrovimicina (produzida por *Streptomyces atrovirens*). Foi apresentado também a síntese de compostos derivados de griselimicina (produzida por *Streptomyces* sp.) no desenvolvimento de drogas anti-TB, além da aplicação de polissacarídeos (quitosana e goma de guar) para a formulação de nanopartículas contendo as drogas rifampicina e isoniazida. Estes estudos ilustram a importância de estudos com abordagens interdisciplinares visando a prospecção de compostos naturais de modo a impulsionar o desenvolvimento de novos recursos terapêuticos contra a tuberculose.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Mycobacterium tuberculosis*, resistência aos antibióticos, alicina, atrovimicina.

**ABSTRACT:** Tuberculosis (TB) is an ancient disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, a versatile pathogen that is well adapted to humans. Despite the advances in prevention (including the availability of neonatal vaccine), treatment and diagnosis, TB is still considered the main cause of health problems and one of the main causes of death worldwide. The emergence of drug-resistant strains highlighted the need to develop new antimycobacterial agents. Natural products are pointed out as excellent targets in the prospect of antimicrobial agents. In this context, this chapter aims to review studies applying compounds of natural origin that have demonstrated effects in experimental models of tuberculosis using animals. For this, articles published between 2015 and 2021 on the *Pubmed* portal (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) were searched using the following descriptors: “*M. tuberculosis*”, “antimicrobial activity”, “in vivo” and “natural products”. It was observed that, although several articles reported the prospect of natural compounds against *M. tuberculosis* strains, few articles were found that used infection models to confirm their findings. These works employed both plant extracts (*Ranunculi ternati*, *Euclea natalenses*, *Alstonia scholaris* and *Mucuna imbricata*) and the isolated compounds allicin (purified from *Allium sativum*), atrovimicin (produced by *Streptomyces atrovirens*). The synthesis of compounds derived from griselimycin (produced by *Streptomyces* sp.) in the development of anti-TB drugs was also presented, in addition to the application of polysaccharides (chitosan and guar gum) for the formulation of nanoparticles

containing the drugs rifampicin and isoniazid. These studies illustrate the importance of studies with interdisciplinary approaches aimed at prospecting natural compounds in order to drive the development of new therapeutic resources against tuberculosis.

**KEYWORDS:** *Mycobacterium tuberculosis*, antibiotic resistance, allicin, atrovimicin.

## 1 | INTRODUÇÃO

O gênero *Mycobacterium* é composto por pelo menos 256 espécies e 24 subespécies, conforme consulta na plataforma “The List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature” (<http://www.bacterio.net>) (TO et al., 2020). As bactérias deste gênero são bacilos encapsulados, Gram-positivas, com alto conteúdo de guanina e citosina (G+C), aeróbias estritas e possuem uma membrana externa e são caracterizadas como álcool-ácido resistentes. A maioria das espécies são imóveis e não formam esporos (NIEDERWEIS et al., 2010; TRAAG et al., 2010).

Como tem ocorrido em outros gêneros bacterianos, um aumento constante no número de espécies de *Mycobacterium* recentemente identificadas, em particular de NTM, é observado como resultado do desenvolvimento contínuo de métodos moleculares (ESTEBAN; GARCÍA-COCA, 2017; TORTOLI, 2014). Este gênero inclui os conhecidos patógenos humanos (*Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*) e organismos ambientais conhecidos como micobactérias não-tuberculosas (NTM; por exemplo *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*) (ESTEBAN; GARCÍA-COCA, 2017; TO et al., 2020; TORTOLI, 2014). Vale ressaltar que, nos últimos anos, há um debate à cerca da divisão deste gênero em cinco: *Mycolicibacterium*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacillus*, *Mycobacteroides* e *Mycobacterium* (MEEHAN et al., 2021).

Dentre as micobactérias patogênicas, sem dúvidas, há um grande destaque para *M. tuberculosis* por ser o agente causador da tuberculose (TB), uma doença humana milenar (BISHT et al., 2019; CHEVALIER et al., 2014). Esta espécie é a parte do grupo denominado como “complexo *M. tuberculosis*” (MTBC), que também inclui patógenos humanos e animais como *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium microti* (BRITES; GAGNEUX, 2017; ORGEUR; BROSCH, 2018).

*M. tuberculosis* é uma bactéria não formadora de esporos, não móvel, aeróbia obrigatória, catalase negativa, de crescimento lento e de virulência variável (MASHABELA; DE WET; WARNER, 2019). É um microrganismo intracelular facultativo, capaz de sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias, como macrófagos e modular a produção de mediadores inflamatórios como a interleucina 1 $\beta$  (1L-1 $\beta$ ) e óxido nítrico (NO) (JAMAATI et al., 2017; ROMAGNOLI et al., 2018; SOUSA et al., 2020) the causative agent of tuberculosis (TB.).

Este patógeno é conhecido pela extrema capacidade de adaptação à espécie humana, graças ao desenvolvimento de uma variedade de estratégias de evasão ao sistema

imunológico (BRITES; GAGNEUX, 2015; SIA; RENGARAJAN, 2019). Desta forma, apesar de possuir similaridades com outras micobactérias com estilos de vida muito diferentes, este microrganismo adquiriu e adaptou seu repertório de vias metabólicas para persistir e se propagar dentro do hospedeiro humano (MASHABELA; DE WET; WARNER, 2019).

Uma característica de *M. tuberculosis* é o misterioso fenômeno de latência em que o patógeno é capaz de persistir em indivíduos assintomáticos, apenas para emergir e causar a doença muitos anos depois (CARRANZA et al., 2020; COLANGELI et al., 2020). Assim, mesmo com todos os avanços no diagnóstico, tratamento e com a disponibilidade de uma vacina neonatal, a TB ainda é considerada a principal causa de problemas de saúde e uma das principais causas de morte em todo o mundo (WHO, 2021), em especial nos indivíduos imunocomprometidos (BELL; NOURSADEGHI, 2018; MACHUCA et al., 2018). Em particular, a tuberculose pulmonar, a forma mais comum de tuberculose, é uma infecção altamente contagiosa (CHURCHYARD et al., 2017; FURIN; COX; PAI, 2019; MARTINEZ et al., 2021).

Aliado aos sofisticados mecanismos de evasão das defesas do hospedeiro (HMAMA et al., 2015; SIA; RENGARAJAN, 2019), *M. tuberculosis* é intrinsecamente resistente à muitos antibióticos, como resultado de diversas características como a presença de envelope celular espesso, ceroso e hidrofóbico e a presença de enzimas modificadoras e degradantes de fármacos (GYGLI et al., 2017; KASHYAP; SINGH; SILAKARI, 2018). Limitando o número de compostos disponíveis para tratamento da tuberculose (TIBERI et al., 2018).

Os medicamentos para TB são administrados em diferentes combinações de quatro medicamentos de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) que formam o núcleo dos regimes de tratamento na fase inicial de tratamento de 6-9 meses (SINGH et al., 2020). No entanto, *M. tuberculosis* tem desenvolvido continuamente mecanismos para resistir às drogas, o que levou o surgimento de linhagens com fenótipos de denominados de multidroga resistente (MDR-TB) e extensivamente resistente à drogas (XDR-TB) (PAI; MEMISH, 2016).

O aumento no número de cepas resistentes aos medicamentos existentes contra a tuberculose ressaltou a necessidade urgente de desenvolver novos agentes antimicobacterianos, em particular que possuam novos mecanismos de ação (ERNEST et al., 2021; JOANNA; MIZRAHI, 2018; TIBERI et al., 2018). Os produtos naturais (compostos derivados de plantas, animais ou microrganismos) são apontados como excelentes alvos na prospecção de agentes antimicrobianos (DA SILVA; DA SILVA; CORREIA, 2017), incluindo contra *M. tuberculosis* (KERI et al., 2015; KHAN et al., 2019; PIRES et al., 2020; T.A. PIRES et al., 2016). Neste contexto, este trabalho de revisão tem como objetivo destacar estudos aplicando compostos de origem natural que possuem efeitos demonstrados em modelos experimentais de tuberculose usando animais.

## 2 | UMA VISÃO GERAL SOBRE A TUBERCULOSE PULMONAR

### 2.1 Aspectos epidemiológicos

A tuberculose é uma das doenças contagiosas que mais afetam a humanidade, sendo declarada uma emergência de saúde global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1993 (CHURCHYARD et al., 2017; FURIN; COX; PAI, 2019). Aproximadamente 90% dos infectados apresentam um estado clinicamente assintomático e contido que é denominado infecção latente de TB (ILTB) (BEHR et al., 2021); um subconjunto menor de indivíduos infectados apresenta TB ativa sintomática (CADENA; FORTUNE; FLYNN, 2017; CARRANZA et al., 2020).

*M. tuberculosis* afeta principalmente os pulmões, sendo por isso a doença pulmonar a forma de apresentação sintomática mais comum com sintomas como tosse intensa, febre e dores no peito (RAVIMOHAN et al., 2018; TORRELLES; SCHLESINGER, 2017). No entanto, a TB é uma doença multissistêmica com apresentação multifacetada (CADENA; FORTUNE; FLYNN, 2017; FOGEL, 2015). Os sistemas de órgãos mais comumente afetados incluem o sistema respiratório, o sistema gastrointestinal (SHARMA, 2020), a pele (TORRELLES; SCHLESINGER, 2017), o sistema nervoso central (SCHALLER et al., 2019), o sistema músculo-esquelético (DUNN; BEN HUSIEN, 2018), o sistema reprodutor (ANGELINE GRACE; BELLA DEVALEENAL; NATRAJAN, 2017; RAMACHANDRAN; DAS; RAZIK, 2021), os olhos (ABDISAMADOV; TURSUNOV, 2020) e o fígado (ESHIWE et al., 2019).

A tuberculose pulmonar é mais comum em adultos e há mais casos entre homens do que em mulheres (WHO, 2021). Contudo, a tuberculose pediátrica é uma ameaça global significativa à saúde e uma das dez principais causas de morte em crianças (CARVALHO et al., 2018b; FURIN, 2019), sendo é muito diferente da tuberculose adulta em epidemiologia, apresentação clínica e radiográfica e tratamento (LAMB; STARKE, 2017).

A prevalência da doença é aumentada nas áreas de grande concentração populacional e em condições socioeconômicas e sanitárias precárias (NARASIMHAN et al., 2013; WHO, 2021). A distribuição da doença é mundial, mas nos países desenvolvidos, o número de morbidade e mortalidade é decrescente (MACNEIL et al., 2020). Porém, em áreas com alto índice de infecção pelo HIV vêm aumentando o número de casos e óbitos por TB (CHUNG et al., 2021; DUARTE et al., 2018).

Até o estabelecimento da pandemia da COVID-19 (provocada pelo coronavírus SARS-COV-2), a tuberculose era a principal causa de morte em um único agente infeccioso, superando a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS) (KOH; GELLER; VANDERWEELE, 2021; WHO, 2021; WOOLF; CHAPMAN; LEE, 2021). De fato, as estimativas dadas até o ano de 2019, indicavam que aproximadamente 10 milhões de novos casos de TB eram registrados todos os anos (WHO, 2019). No entanto, observou-se uma diminuição entre 15% a 20% no número de casos em 2020, um fato atribuído pela



adoção de medidas preventivas, como o uso de máscaras e o isolamento social, para controle da disseminação do vírus SARS-CoV-2, o que também teve um impacto positivo na transmissão de outras infecções respiratórias (WHO, 2020, 2021).

## 2.2 Transmissão e apresentações clínicas da doença pulmonar

A TB é transmitida de forma indireta de pessoa para pessoa pois a bactéria precisa se replicar dentro das células humanas para se disseminar para outros indivíduos e causar doenças (BUSSI; GUTIERREZ, 2019). Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pela tuberculose (JILANI et al., 2021).

A transmissão se dá através do ar por meio de gotículas de aerossóis que é expelido pela pessoa com TB pulmonar ativa, ao tossir, falar ou espirrar (DOWDY et al., 2014; GUINN; RUBIN, 2017). As gotículas mais pesadas depositam-se rapidamente no solo, enquanto que as mais leves (também chamadas de partículas de *Wells*) podem permanecer em suspensão por diversas horas. Assim, as partículas infectantes contendo os bacilos ao serem inaladas por pessoas sadias alcançam os alvéolos, onde os microrganismos se estabelecem (CHURCHYARD et al., 2017).

Após depositado nos alvéolos pulmonares, o bacilo pode ser eliminado imediatamente do organismo através da ação do sistema imunológico (MOULE; CIRILLO, 2020; SIA; RENGARAJAN, 2019). De fato, a resposta imune gerada para infecção é altamente protetora (em 90% dos casos) contra a tuberculose ativa, embora como se baseie essencialmente na proliferação de linfócitos auxiliares (TCD4+) com fenótipo Th1, e não possa prevenir a reinfeção (CARDONA, 2018; JASENOSKY et al., 2015). As células Th1 contribuem para a proteção da TB, secretando IFN- $\gamma$  que aprimora os efeitos antimicobacterianos dos macrófagos (LYADOVA; PANTELEEV, 2015).

Como explicado anteriormente apenas aproximadamente 10% dos infectados desenvolverão uma forma sintomática da infecção (JILANI et al., 2021). A imunossupressão grave pode explicar apenas 10% desses casos de tuberculose ativa, enquanto o restante é atribuível a comorbidades, um ambiente pró-inflamatório e uma propensão genética desconhecida (CARDONA, 2018; GHANAVI et al., 2020; MÖLLER et al., 2018).

Os fatores de risco considerados mais importantes são a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), desnutrição e idade (CANETTI et al., 2020; MARTIN; SABINA, 2019; NARASIMHAN et al., 2013). Outros fatores predisponentes são diabetes, insuficiência renal crônica, exposição a poluentes, álcool, uso de drogas imunossupressoras (CREVEL; CRITCHLEY, 2021; HARRIES, 2020; NARASIMHAN et al., 2013; RUZANGI et al., 2020). Fatores socioeconômicos e comportamentais também aumentam a suscetibilidade à infecção (CHUNG et al., 2021; DUARTE et al., 2018; NARASIMHAN et al., 2013).

As formas da doença são divididas entre primária, secundária e a miliar (CARVALHO et al., 2018a; LEMOS et al., 2020). A forma primária frequentemente acontece logo após o primeiro contato da pessoa com o bacilo. Uma pequena proporção de pessoas desenvolve

uma doença ativa após a primeira exposição (ADIGUN; SINGH, 2021). Esses casos são chamados de tuberculose progressiva primária (JILANI et al., 2021). A tuberculose progressiva primária é observada em crianças, pessoas desnutridas, pessoas com imunossupressão e indivíduos em uso de esteróides por longo prazo. A TB primária está geralmente localizada na porção média dos pulmões e é conhecida como o foco de Ghon (CARVALHO et al., 2018a).

Na maioria dos indivíduos infectados, o foco Ghon entra em um estado de latência conhecido como tuberculose latente (BEHR et al., 2021). A tuberculose latente é capaz de ser reativada após imunossupressão no hospedeiro, geralmente vários anos após a infecção primária inicial, caracterizando a tuberculose secundária (CARDONA, 2016). As lesões da tuberculose secundária estão nos ápices pulmonares (ADIGUN; SINGH, 2021). A tuberculose secundária pode ocorrer em qualquer idade, mas pode ser mais frequente em adolescentes e no adulto jovem, no entanto os mecanismos relacionados à reativação do bacilo não são completamente esclarecidos (HUNTER, 2020; ZHENMING et al., 2021).

Uma proporção menor de pessoas que desenvolvem tuberculose secundária o faz após serem infectadas pela segunda vez (reinfecção), sendo mais comum em áreas onde a prevalência da doença é alta (ACKLEY et al., 2019; LIU et al., 2020). As lesões da tuberculose secundária são semelhantes tanto para reativação quanto para reinfecção em termos de localização (nos ápices pulmonares), e a presença de cavitação permite uma distinção da tuberculose progressiva primária que tende a estar nas zonas pulmonares médias e não apresenta danos teciduais marcados ou cavitação (ADIGUN; SINGH, 2021; HUNTER, 2020; JILANI et al., 2021).

Já a Tuberculose miliar resulta de uma disseminação linfohematogênica maciça de bacilos sendo caracterizada por tubérculos minúsculos evidentes na patologia macroscópica semelhante a sementes de milho em tamanho e aparência (SHARMA; MOHAN, 2017). As manifestações clínicas da TB miliar são multifacetadas e inespecíficas. É um estágio grave de contágio, potencialmente fatal, que ocorre em pacientes imunocomprometidos, por exemplo, indivíduo infectado com o vírus HIV (RAY et al., 2013; SHARMA; MOHAN; SHARMA, 2016).

### **3 | MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS E A RESISTÊNCIA ÀS DROGAS**

O tratamento da tuberculose dura no mínimo seis meses, variando em alguns casos, e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), devendo ser realizado, preferencialmente, em regime de Tratamento Diretamente Observado (TDO) (SILVA; MOURA; CALDAS, 2014; SOARES et al., 2020). A padronização do tratamento da tuberculose ocorreu por volta dos anos 70 dividindo os 2 primeiros meses como fase intensiva, acompanhado do esquema rifampicina (inibidor da RNA polimerase), isoniazida (inibe a biossíntese de ácido micólico da parede celular), pirazinamida (o exato mecanismo

de ação é desconhecido, age somente em meio ácido e contribui para eliminar bacilos presentes dentro de macrófagos) e etambutol (inibe o transporte dos ácidos micólicos), e os últimos 4 meses apenas R-H como uma dose fixa combinada, a fase de manutenção (DA SILVA; MELLO; FIGUEIREDO, 2017).

A cura é alcançada em média por 70% dos acometidos, ficando abaixo dos 85% recomendados pela OMS para assegurar o controle da doença (DA SILVA; MELLO; FIGUEIREDO, 2017; SILVA; MOURA; CALDAS, 2014). Vários motivos são responsáveis pelo fracasso da terapia de TB, como (i) diagnóstico tardio, (ii) falta de administração oportuna e adequada de medicamentos eficazes, (iii) menor disponibilidade de medicamentos menos tóxicos, baratos e eficazes, (iv) longa duração do tratamento, (v) não adesão ao regime medicamentoso e (vi) evolução de cepas de TB resistentes aos medicamentos (KHAWBUNG; NATH; CHAKRABORTY, 2021; SANTOS et al., 2021; SILVA; MOURA; CALDAS, 2014).

A emergência de linhagens de *M. tuberculosis* resistentes aos medicamentos representa um desafio significativo para os programas de tratamento e controle da tuberculose (SINGH et al., 2020). O tratamento desses casos requer medicamentos de segunda linha, que são menos eficazes, mais caros e mais tóxicos, bem como uma infraestrutura sofisticada para testes de suscetibilidade aos medicamentos que não estão prontamente disponíveis em ambientes com recursos limitados (GYGLI et al., 2017; POLSFUSS et al., 2019). As taxas de sucesso do tratamento da TB de casos causados por variantes MDR/XDR de *M. tuberculosis* são alarmantemente baixas, com apenas 54% de MDR e 28% de extensivamente resistentes a medicamentos (COHEN et al., 2019; SINGH et al., 2020).

*M. tuberculosis* desenvolve resistência aos medicamentos exclusivamente por meio de mutações cromossômicas, em particular polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (MCGRATH et al., 2014). No entanto, a transferência horizontal de determinantes de resistência também é possível. Essas mutações cromossômicas podem conferir resistência ao medicamento por meio da modificação ou superexpressão do alvo do medicamento, bem como pela prevenção da ativação do pró-medicação (GYGLI et al., 2017).

As linhagens são classificadas como multirresistentes (MDR-TB) quando são resistentes aos medicamentos de primeira linha rifampicina e isoniazida (MIOTTO et al., 2018). Já as linhagens XDR, além da falta de sensibilidade à rifampicina e isoniazida, possuem resistência às fluoroquinolonas (como levofloxacina ou moxifloxacina) e qualquer aminoglicosídeo/peptídeo cíclico injetável de segunda linha (GYGLI et al., 2017). Os aminoglicosídeos de segunda linha são amicacina, capreomicina, canamicina (SINGH et al., 2020).

## 4 | PRODUTOS NATURAIS COM AÇÃO *IN VIVO* CONTRA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Nesta seção serão apresentados os trabalhos mais recentes envolvendo produtos naturais com ação contra *M. tuberculosis* confirmada em modelos animais. Para isso, foram pesquisados artigos publicados entre 2015 e 2021 no portal *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) utilizando os seguintes descritores em língua inglesa: “*M. tuberculosis*”, “*antimicrobial activity*”, “*in vivo*” e “*natural products*”. Inicialmente, foi observado que, apesar de diversos artigos relataram a prospecção de compostos naturais contra linhagens de *M. tuberculosis* (ABEDINZADEH; GAEINI; SARDARI, 2015; GARCÍA et al., 2012; LEE; SUH, 2016), poucos artigos foram encontrados, a partir dos descritores selecionados, que utilizaram modelos de infecção para confirmação de seus achados sendo então incluídos neste estudo.

Os efeitos anti-*M. tuberculosis* de extratos obtidos de *Ranunculi ternati* Radix, uma planta medicinal Chinesa, foram investigados em um modelo de tuberculose crônica em camundongos (ZHANG et al., 2015). Um estudo anterior havia demonstrado que esta planta possui efetividade em ratos infectados por uma linhagem de MDR-TB (LU et al., 2013). Zhang et al. (2015) demonstraram que a fração enriquecida através de resina macroporosa do extrato etanólico de *R. ternati* (EEPMP) apresentou ação *in vitro* superior aos outros extratos. Nos ensaios *in vivo*, não foram encontrados indícios de toxicidade aguda para EEPMP na dose de 12,0 g/kg. EEPMP também apresentou importante efeito terapêutico no modelo de tuberculose crônica em camundongos (ZHANG et al., 2015).

*Euclea natalenses* A.DC. é uma amplamente distribuída por todo o sul da África, que tem sido amplamente utilizada (decoções feitas a partir das partes das plantas) por comunidades indígenas para o tratamento de sintomas relacionados à tuberculose, além de outros usos medicinais (MAROYI, 2017). Baseado nisto, um estudo demonstrou que o extrato etanólico obtido dos brotos de *E. natalenses* possui efeitos anti-*M. tuberculosis* *in vitro* e em camundongos. Outros achados importantes neste trabalho foram a atividade imunomoduladora e protetora frente ao dano hepático induzido por isoniazida e rifampicina, duas drogas utilizadas no tratamento da tuberculose (LALL et al., 2016). É válido ressaltar que diversos constituintes químicos purificados de *E. natalenses* foram reportados com ação inibitória *in vitro* frente à *M. tuberculosis*: diospyrin (LALL et al., 2003, 2005; LALL; MEYER, 2001), Shinanolone (WEIGENAND et al., 2004), 7-methyljuglone (BAPELA et al., 2006; LALL et al., 2005; MAHAPATRA et al., 2007).

Barua e colaboradores (2016) analisaram a atividade antimicobacteriana em modelo murino de extratos metanólicos preparados a partir de folhas de *Alstonia scholaris* e *Mucuna imbricata*. Os autores avaliaram os efeitos dos extratos vegetais sozinhos e em combinação com rifampicina. Os dados indicam que o extrato metanólico de *A. scholaris* possui potencial atividade antimicobacteriana, em especial quando em combinação com

rifampicina (BARUA et al., 2016).

O alho (*Allium sativum*) é outra planta reconhecida por possuir atividade antimicobacteriana contra linhagens de *M. tuberculosis*, incluindo aquelas com fenótipo de multirresistência (HANNAN et al., 2011). O seu composto ativo, a alicina, também tem sido reportado como agente antagonista a diversos microrganismos (CHOO et al., 2020). Em relação à tuberculose, foi demonstrado que a alicina não apenas reduziu a carga bacteriana nos pulmões de camundongos infectados com *M. tuberculosis*, mas também induziu forte imunidade anti-tubercular através da indução dos mecanismos associados à resposta Th1 (DWIVEDI et al., 2019).

Em outro estudo foi relatado a purificação da atrovimicina, um ciclodepsipeptídeo contendo uma única cadeia acil cinâmica hidroxilada vicinal, a partir de *Streptomyces atrovirens* LQ13. Os autores reportaram que atrovimicina apresenta atividade antitubercular contra *M. tuberculosis* H37Rv tanto *in vitro* como *in vivo* (LIU et al., 2019). Outro composto de origem natural com ação promissora contra tuberculose é griselimicina, produzido por espécies de *Streptomyces*. Derivados da griselimicina têm sido desenhados para melhorar suas características farmacológicas (HOLZGRABE, 2015). O mecanismo de ação destas moléculas é a inibição da proteína DnaN (grampo- $\beta$  da DNA polímerase). Em combinação com outras drogas, derivados da griselimicina apresentaram alta potência em camundongos com TB e outras micobactérias (ARAGAW et al., 2021; KLING et al., 2015).

Produtos naturais também podem auxiliar na formulação de novos dispositivos para administração de drogas antituberculose. Por exemplo, nanopartículas de quitosana revestida com goma de guar contendo rifampicina e isoniazida foram desenvolvidas visando a administração intrapulmonar. Estas nanoestruturas foram avaliadas em um modelo de tuberculose experimental. Os resultados obtidos pelo grupo revelaram que as nanopartículas formuladas apresentaram alta absorção celular e biodistribuição, efeitos condizentes com a redução significativa na carga bacteriana dos camundongos infectados por *M. tuberculosis*. O estudo histopatológico demonstrou que nenhum do grupo tratado mostra qualquer evidência de anormalidade do tecido pulmonar (GOYAL et al., 2016).

## 5 | CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

No presente capítulo foram discutidos estudos envolvendo a aplicação de produtos naturais em modelos experimentais de tuberculose. Apesar da grande disponibilidade de artigos relatando ações inibitórias promissoras de compostos naturais frente ao patógeno *M. tuberculosis*, são escassos os estudos avaliando os efeitos destes potenciais agentes em modelos de infecção. Este cenário ilustra a importância de estudos com abordagens interdisciplinares (pesquisas etnofarmacológicas, estudos *in vitro* e abordagens *in silico*) visando a prospecção de compostos naturais de modo a impulsionar o desenvolvimento de novos recursos terapêuticos contra a tuberculose. Espera-se que os produtos naturais

continuem a ser investigados para o tratamento da tuberculose e que essas substâncias sejam úteis no desenvolvimento de novas drogas.

## REFERÊNCIAS

- ABDISAMADOV, A.; TURSUNOV, O. Ocular tuberculosis epidemiology, clinic features and diagnosis: A brief review. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 124, 1 set. 2020.
- ABEDINZADEH, M.; GAEINI, M.; SARDARI, S. Natural antimicrobial peptides against *Mycobacterium tuberculosis*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 70, n. 5, p. 1285–1289, 20 out. 2015.
- ACKLEY, S. F. et al. Multiple exposures, reinfection and risk of progression to active tuberculosis. **Royal Society open science**, v. 6, n. 3, 1 mar. 2019.
- ADIGUN, R.; SINGH, R. Tuberculosis. **StatPearls**, 25 jul. 2021.
- ANGELINE GRACE, G.; BELLA DEVALEENAL, D.; NATRAJAN, M. Genital tuberculosis in females. **The Indian journal of medical research**, v. 145, n. 4, p. 425–436, 2017.
- ARAGAW, W. W. et al. Cyclohexyl-griselimycin is active against *Mycobacterium abscessus* in mice. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, nov. 2021.
- BAPELA, N. B. et al. Activity of 7-methyljuglone in combination with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 13, n. 9–10, p. 630–635, 24 nov. 2006.
- BARUA, A. et al. Evaluation of in vivo antimycobacterial activity of some folklore medicinal plants and enumeration of colony forming unit in murine model. **Indian journal of pharmacology**, v. 48, n. 5, p. 526–530, 1 set. 2016.
- BEHR, M. A. et al. Latent tuberculosis: Two centuries of confusion. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 204, n. 2, p. 142–148, 15 jul. 2021.
- BELL, L. C. K.; NOURSADEGHI, M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. **Nature reviews. Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 80–90, 2018.
- BISHT, D. et al. Recent insights into *Mycobacterium tuberculosis* through proteomics and implications for the clinic. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1608185>, v. 16, n. 5, p. 443–456, 4 maio 2019.
- BRITES, D.; GAGNEUX, S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. **Immunological reviews**, v. 264, n. 1, p. 6–24, 1 mar. 2015.
- BRITES, D.; GAGNEUX, S. The Nature and Evolution of Genomic Diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1019, p. 1–26, 2017.
- BUSSI, C.; GUTIERREZ, M. G. *Mycobacterium tuberculosis* infection of host cells in space and time. **FEMS microbiology reviews**, v. 43, n. 4, p. 341–361, 1 jul. 2019.
- CADENA, A. M.; FORTUNE, S. M.; FLYNN, J. L. Heterogeneity in tuberculosis. **Nature reviews. Immunology**, v. 17, n. 11, p. 691–702, 27 out. 2017.

CANETTI, D. et al. HIV and tuberculosis: The paradox of dual illnesses and the challenges of their fighting in the history. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 122, 1 maio 2020.

CARDONA, P. J. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? **International journal of mycobacteriology**, v. 5, n. 4, p. 400–407, 1 dez. 2016.

CARDONA, P. J. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, v. 36, n. 1, p. 38–46, 1 jan. 2018.

CARRANZA, C. et al. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. **Frontiers in immunology**, v. 11, 10 set. 2020.

CARVALHO, A. C. C. et al. Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 134–144, 1 mar. 2018a.

CARVALHO, I. et al. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. **Pulmonology**, v. 24, n. 2, p. 106–114, 1 mar. 2018b.

CHEVALIER, F. LE et al. Mycobacterium tuberculosis evolutionary pathogenesis and its putative impact on drug development. **Future microbiology**, v. 9, n. 8, p. 969–985, 1 ago. 2014.

CHOO, S. et al. Review: antimicrobial properties of allicin used alone or in combination with other medications. **Folia microbiologica**, v. 65, n. 3, p. 451–465, 1 jun. 2020.

CHUNG, S. et al. The Relationship Between Socio-Demographic Factors and Tuberculosis Mortality in the Republic of Korea During 2008-2017. **Frontiers in public health**, v. 9, 20 out. 2021.

CHURCHYARD, G. et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. **The Journal of infectious diseases**, v. 216, n. suppl\_6, p. S629–S635, 2017.

COHEN, D. B. et al. Poor outcomes in recurrent tuberculosis: More than just drug resistance? **PLoS one**, v. 14, n. 5, p. e0215855, 2019.

COLANGELI, R. et al. Mycobacterium tuberculosis progresses through two phases of latent infection in humans. **Nature communications**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2020.

CREVEL, R. VAN; CRITCHLEY, J. A. The Interaction of Diabetes and Tuberculosis: Translating Research to Policy and Practice. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 6, n. 1, 2021.

DA SILVA, L. C. N.; DA SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S. Editorial: New frontiers in the search of antimicrobials agents from natural products. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. FEB, 2017.

DA SILVA, V. D.; MELLO, F. C. DE Q.; FIGUEIREDO, S. C. DE A. Estimativas das taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar tratados com esquema de dose fixa combinada de quatro drogas em uma unidade de saúde terciária na cidade do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 2, p. 113–120, 2017.

DOWDY, D. W. et al. Transforming the Fight Against Tuberculosis: Targeting Catalysts of Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 8, p. 1123–1129, 15 out. 2014.

DUARTE, R. et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). **Pulmonology**, v. 24, n. 2, p. 115–119, 1 mar. 2018.

DUNN, R. N.; BEN HUSIEN, M. Spinal tuberculosis: review of current management. **The bone & joint journal**, v. 100-B, n. 4, p. 425–431, 1 abr. 2018.

DWIVEDI, V. P. et al. Allicin enhances antimicrobial activity of macrophages during Mycobacterium tuberculosis infection. **Journal of ethnopharmacology**, v. 243, 28 out. 2019.

ERNEST, J. P. et al. Development of New Tuberculosis Drugs: Translation to Regimen Composition for Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 61, p. 495–516, 6 jan. 2021.

ESHIWE, C. et al. Rare and unusual case of hepatic and disseminated tuberculosis in an immunocompetent patient. **BMJ case reports**, v. 12, n. 6, 1 jun. 2019.

ESTEBAN, J.; GARCÍA-COCA, M. Mycobacterium Biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. JAN, p. 2651, 18 jan. 2017.

FOGEL, N. Tuberculosis: a disease without boundaries. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 95, n. 5, p. 527–531, 1 set. 2015.

FURIN, J. Advances in the diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis in children. **Expert review of respiratory medicine**, v. 13, n. 3, p. 301–311, 4 mar. 2019.

FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. Tuberculosis. **Lancet (London, England)**, v. 393, n. 10181, p. 1642–1656, 20 abr. 2019.

GARCÍA, A. et al. Recent advances in antitubercular natural products. **European journal of medicinal chemistry**, v. 49, p. 1–23, mar. 2012.

GHANA VI, J. et al. Human genetic background in susceptibility to tuberculosis. **International journal of mycobacteriology**, v. 9, n. 3, p. 239–247, 1 jul. 2020.

GOYAL, A. K. et al. Chemotherapeutic Evaluation of Guar Gum Coated Chitosan Nanoparticle Against Experimental Tuberculosis. **Journal of biomedical nanotechnology**, v. 12, n. 3, p. 450–463, 1 mar. 2016.

GUINN, K. M.; RUBIN, E. J. Tuberculosis: Just the FAQs. **mBio**, v. 8, n. 6, 1 nov. 2017.

GYGLI, S. M. et al. Antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic and evolutionary perspectives. **FEMS microbiology reviews**, v. 41, n. 3, p. 354–373, 1 maio 2017.

HANNAN, A. et al. ANTI-MYCOBACTERIAL ACTIVITY OF GARLIC (ALLIUM SATIVUM) AGAINST MULTI-DRUG RESISTANT AND NON-MULTI-DRUG RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. **Article in Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 1, p. 81–85, 2011.

HARRIES, A. D. Chronic kidney disease, tuberculosis and climate change. **The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 24, n. 1, p. 132–133, 1 jan. 2020.



HMAMA, Z. et al. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis*. **Immunological reviews**, v. 264, n. 1, p. 220–232, 1 mar. 2015.

HOLZGRABE, U. New Griselimycins for Treatment of Tuberculosis. **Chemistry & biology**, v. 22, n. 8, p. 981–982, 20 ago. 2015.

HUNTER, R. L. The Pathogenesis of Tuberculosis-The Koch Phenomenon Reinstated. **Pathogens (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 10, p. 1–25, 1 out. 2020.

JAMAATI, H. et al. Nitric Oxide in the Pathogenesis and Treatment of Tuberculosis. **Frontiers in microbiology**, v. 8, n. OCT, 12 out. 2017.

JASENOSKY, L. D. et al. T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. **Immunological reviews**, v. 264, n. 1, p. 74–87, 1 mar. 2015.

JILANI, T. N. et al. Active Tuberculosis. **StatPearls**, 6 ago. 2021.

JOANNA, J. C.; MIZRAHI, V. Priming the tuberculosis drug pipeline: new antimycobacterial targets and agents. **Current opinion in microbiology**, v. 45, p. 39–46, 1 out. 2018.

KASHYAP, A.; SINGH, P. K.; SILAKARI, O. Mechanistic investigation of resistance via drug-inactivating enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. **Drug metabolism reviews**, v. 50, n. 4, p. 448–465, 2 out. 2018.

KERI, R. S. et al. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 100, p. 257–269, 23 jun. 2015.

KHAN, M. T. et al. Marine Natural Products and Drug Resistance in Latent Tuberculosis. **Marine drugs**, v. 17, n. 10, 26 set. 2019.

KHAWBUNG, J. L.; NATH, D.; CHAKRABORTY, S. Drug resistant Tuberculosis: A review. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 74, 1 fev. 2021.

KLING, A. et al. Targeting DnaN for tuberculosis therapy using novel griselimycins. **Science**, v. 348, n. 6239, p. 1106–1112, 5 jun. 2015.

KOH, H. K.; GELLER, A. C.; VANDERWEELE, T. J. Deaths From COVID-19. **JAMA**, v. 325, n. 2, p. 133–134, 12 jan. 2021.

LALL, N. et al. Antimycobacterial activity of diospyrin derivatives and a structural analogue of diospyrin against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 2, p. 435–438, 1 fev. 2003.

LALL, N. et al. Characterization of Intracellular Activity of Antitubercular Constituents the Roots of *Euclea natalensis*. **Pharmaceutical biology**, v. 43, n. 4, p. 353–357, jun. 2005.

LALL, N. et al. In vitro and In vivo antimycobacterial, hepatoprotective and immunomodulatory activity of *Euclea natalensis* and its mode of action. **Journal of ethnopharmacology**, v. 194, p. 740–748, 24 dez. 2016.

- LALL, N.; MEYER, J. J. M. Inhibition of drug-sensitive and drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* by diospyrin, isolated from *Euclea natalensis*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 78, n. 2–3, p. 213–216, 2001.
- LAMB, G. S.; STARKE, J. R. Tuberculosis in Infants and Children. **Microbiology spectrum**, v. 5, n. 2, p. 553–557, 1 jan. 2017.
- LEE, H.; SUH, J. W. Anti-tuberculosis lead molecules from natural products targeting *Mycobacterium tuberculosis* ClpC1. **Journal of industrial microbiology & biotechnology**, v. 43, n. 2–3, p. 205–212, 1 mar. 2016.
- LEMOS, V. DE S. et al. Tuberculose miliar em paciente imunocompetente – Relato de caso/Miliary tuberculosis in an immunocompetent patient - Case report. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 17226–17234, 30 nov. 2020.
- LIU, Q. et al. Discovery and Biosynthesis of Atrovimycin, an Antitubercular and Antifungal Cyclodepsipeptide Featuring Vicinal-dihydroxylated Cinnamic Acyl Chain. **Organic letters**, v. 21, n. 8, p. 2634–2638, 19 abr. 2019.
- LIU, Y. et al. Tuberculosis relapse is more common than reinfection in Beijing, China. **Infectious diseases (London, England)**, v. 52, n. 12, p. 858–865, 2020.
- LU, J. et al. Effect of Chinese herbal medicine extracts on cell-mediated immunity in a rat model of tuberculosis induced by multiple drug-resistant bacilli. **Molecular medicine reports**, v. 8, n. 1, p. 227–232, jul. 2013.
- LYADOVA, I. V.; PANTELEEV, A. V. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. **Mediators of inflammation**, v. 2015, 2015.
- MACHUCA, I. et al. Tuberculosis in immunosuppressed patients. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, v. 36, n. 6, p. 366–374, 1 jun. 2018.
- MACNEIL, A. et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2018. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, n. 11, p. 281–285, 20 mar. 2020.
- MAHAPATRA, A. et al. Activity of 7-methyljuglone derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* and as subversive substrates for mycothiol disulfide reductase. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, n. 24, p. 7638–7646, 15 dez. 2007.
- MAROYI, A. Review of Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Euclea natalensis* A.DC. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 22, n. 12, 1 dez. 2017.
- MARTIN, S. J.; SABINA, E. P. Malnutrition and Associated Disorders in Tuberculosis and Its Therapy. **Journal of dietary supplements**, v. 16, n. 5, p. 602–610, 2019.
- MARTINEZ, L. et al. Transmission Dynamics in Tuberculosis Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of 32 Observational Studies. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. e3446–e3455, 2 nov. 2021.
- MASHABELA, G. T.; DE WET, T. J.; WARNER, D. F. *Mycobacterium tuberculosis* Metabolism. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 4, 16 ago. 2019.

- MCGRATH, M. et al. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 69, n. 2, p. 292–302, fev. 2014.
- MEEHAN, C. J. et al. Reconstituting the genus *Mycobacterium*. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v. 71, n. 9, 2021.
- MIOTTO, P. et al. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 23, n. 12, p. 1098–1113, 1 dez. 2018.
- MÖLLER, M. et al. Genetic Resistance to *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Disease. **Frontiers in immunology**, v. 9, 27 set. 2018.
- MOULE, M. G.; CIRILLO, J. D. *Mycobacterium tuberculosis* Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 65, 25 fev. 2020.
- NARASIMHAN, P. et al. Risk factors for tuberculosis. **Pulmonary medicine**, v. 2013, 2013.
- NIEDERWEIS, M. et al. Mycobacterial outer membranes: in search of proteins. **Trends in microbiology**, v. 18, n. 3, p. 109, mar. 2010.
- ORGEUR, M.; BROSCH, R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Current opinion in microbiology**, v. 41, p. 68–75, 1 fev. 2018.
- PAI, M.; MEMISH, Z. A. Antimicrobial resistance and the growing threat of drug-resistant tuberculosis. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 6, n. 2, p. 45, 1 jun. 2016.
- PIRES, C. T. A. et al. Structure-activity relationship of natural and synthetic coumarin derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. **Future medicinal chemistry**, v. 12, n. 17, p. 1533–1546, 1 set. 2020.
- POLSFUSS, S. et al. Emergence of Low-level Delamanid and Bedaquiline Resistance During Extremely Drug-resistant Tuberculosis Treatment. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 69, n. 7, p. 1229–1231, 13 set. 2019.
- RAMACHANDRAN, A.; DAS, C. J.; RAZIK, A. Male genital tract tuberculosis: A comprehensive review of imaging findings and differential diagnosis. **Abdominal radiology (New York)**, v. 46, n. 4, p. 1677–1686, 1 abr. 2021.
- RAVIMOHAN, S. et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. **European Respiratory Review**, v. 27, n. 147, 31 mar. 2018.
- RAY, S. et al. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: Current state and future perspectives. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 9, n. 1, p. 9–26, 2013.
- ROMAGNOLI, A. et al. Clinical isolates of the modern *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 evade host defense in human macrophages through eluding IL-1 $\beta$ -induced autophagy article. **Cell Death and Disease**, v. 9, n. 6, 1 jun. 2018.
- RUZANGI, J. et al. The association between chronic kidney disease and tuberculosis; a comparative cohort study in England. **BMC nephrology**, v. 21, n. 1, 1 out. 2020.

SANTOS, D. A. DA S. et al. FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, 29 out. 2021.

SCHALLER, M. A. et al. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. **Clinical neuroradiology**, v. 29, n. 1, p. 3–18, 8 mar. 2019.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A. Miliary Tuberculosis. **Microbiology spectrum**, v. 5, n. 2, 10 mar. 2017.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; SHARMA, A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. **Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases**, v. 3, p. 13–27, 1 maio 2016.

SHARMA, V. Differentiating intestinal tuberculosis and Crohn disease: Quo Vadis. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 647–650, 2 ago. 2020.

SIA, J. K.; RENGARAJAN, J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. **Microbiology spectrum**, v. 7, n. 4, 16 ago. 2019.

SILVA, P. D. F.; MOURA, G. S.; CALDAS, A. DE J. M. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 8, p. 1745–1754, 1 ago. 2014.

SINGH, R. et al. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Journal of applied microbiology**, v. 128, n. 6, p. 1547–1567, 1 jun. 2020.

SOARES, L. N. et al. Relação entre multimorbidade e o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 41, p. e20190373, 5 jun. 2020.

SOUSA, J. et al. Mycobacterium tuberculosis associated with severe tuberculosis evades cytosolic surveillance systems and modulates IL-1 $\beta$  production. **Nature communications**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2020.

T.A. PIRES, C. et al. Anti-Mycobacterium tuberculosis Activity of Calophyllum brasiliense Extracts Obtained by Supercritical Fluid Extraction and Conventional Techniques. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, n. 6, p. 532–539, 20 jan. 2016.

TIBERI, S. et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 7, p. e183–e198, 1 jul. 2018.

TO, K. et al. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus. **Journal of Clinical Medicine** 2020, Vol. 9, Page 2541, v. 9, n. 8, p. 2541, 6 ago. 2020.

TORRELLES, J. B.; SCHLESINGER, L. S. Integrating Lung Physiology, Immunology, and Tuberculosis. **Trends in microbiology**, v. 25, n. 8, p. 688–697, 1 ago. 2017.

TORTOLI, E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus Mycobacterium. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 727–752, 1 out. 2014.

TRAAG, B. A. et al. Do mycobacteria produce endospores? **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 2, p. 878, 2010.

WEIGENAND, O. et al. Antibacterial activity of naphthoquinones and triterpenoids from *Euclea natalensis* root bark. **Journal of natural products**, v. 67, n. 11, p. 1936–1938, nov. 2004.

WHO. **Global tuberculosis report 2019**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/item/9789241565714>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WHO. **Global tuberculosis report 2020**. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/9789240013131>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WHO. **Global tuberculosis report 2021**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/item/9789240037021>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WOOLF, S. H.; CHAPMAN, D. A.; LEE, J. H. COVID-19 as the Leading Cause of Death in the United States. **JAMA**, v. 325, n. 2, p. 123–124, 12 jan. 2021.

ZHANG, L. et al. In vitro and in vivo study of anti-tuberculosis effect of extracts isolated from *Ranunculi Ternati Radix*. **Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases : Official Journal of WASOG**, v. 31, n. 4, p. 336–342, 5 jan. 2015.

ZHENMING, L. et al. Pathogenesis of Secondary Pulmonary Tuberculosis and Role of Cord Factor in Secondary Infection. **Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae**, v. 43, n. 3, p. 452–461, 30 jun. 2021.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Alicina 75, 83

Amarelão 92, 93

*Apuleia leiocarpa* (Vogel) J.F.Macbr 92, 94, 95

Atrovimicina 75, 83

### C

Calliphoridae 38, 39, 40, 43, 45, 47, 48, 49

Culicoides 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

*Cunninghamella elegans* 66, 67, 68, 69, 70, 71

### E

Entomologia forense 38, 39, 40, 47

### F

Fungos 57, 67, 70, 96

### I

Infecções bacterianas 32

Infecções odontogênicas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17

### K

*Klebsiella pneumoniae* 15, 20, 21, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 37

### L

Larvas e pupas 38, 40, 45, 47

Leveduras não-convencionais 51, 52

Lúpulo 51, 54, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63

### M

Maltose 51, 53, 54, 55, 56, 58, 62

Maruins 1, 6

Microbiota do solo 92, 96, 100

Mosca-varejeira 39

*Mycobacterium tuberculosis* 75, 76, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90

### P

Patogenicidade 21, 22, 25, 36

Pneumonias 20, 29

Produção de cerveja 50, 51, 52, 54, 56, 57, 58, 62

Produção de etanol 50, 59

## **R**

Resistência antimicrobiana 24

Rizobactérias 92, 93, 94, 96, 97, 98

## **S**

*Staphylococcus* 9, 11, 12, 13, 15, 16, 27

*Streptococcus* 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

## **T**

Tensão superficial 67, 69, 70, 71

Tensoativo 67

## **U**

*Uso racional de fármacos* 9, 16


## **V**

Viabilidade pupal 39, 44, 46



# MICROBIOLOGIA BÁSICA E APLICADA

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



The background of the cover is a vibrant blue with various microorganisms. There are several circular structures, likely bacteria or fungi, with textured surfaces. A prominent feature is a long, thin, wavy filamentous structure, possibly a bacterium or a piece of DNA, that curves across the middle of the cover. The overall aesthetic is scientific and modern.

# MICROBIOLOGIA BÁSICA E APLICADA

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 