



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

RAFAEL OLIVEIRA ARCE

**ROTINAS ATUAIS SOBRE PATOGENIA,
DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO DA
TUBERCULOSE: ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS**

ARIQUEMES – RO

2011

Rafael Oliveira Arce

**ROTINAS ATUAIS SOBRE PATOGENIA,
DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO DA
TUBERCULOSE: ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS**

Monografia apresentada ao curso de
Graduação em Farmácia da Faculdade de
Educação e Meio Ambiente – FAEMA,
como requisito parcial à obtenção do grau
de bacharel em Farmácia Generalista.
Professor Orientador: Leandro José Ramos

ARIQUEMES – RO

2011

Rafael Oliveira Arce

**ROTINAS ATUAIS SOBRE PATOGENIA,
DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO DA
TUBERCULOSE: ASPECTOS CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS**

Monografia apresentada ao curso de
Graduação em Farmácia da Faculdade de
Educação e Meio Ambiente – FAEMA,
como requisito parcial à obtenção do grau
de bacharel em Farmácia Generalista.
Professor Orientador: Leandro José Ramos

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Orientador Esp. Leandro José Ramos
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof. Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof. Esp. Jonas Canuto da Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 16 de dezembro de 2011

Aos meus pais por sempre terem me incentivando e acreditaram no meu potencial.

A minha namorada pelo amor e carinho.

A meu irmão e amigos que sempre estiveram do meu lado nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que sempre me acompanha e me ajuda a vencer todos os desafios lançados em meu caminho.

A minha família que sempre me apóia e incentiva os meus sonhos, pelo amor compreensão, paciência e colaboração.

A minha namorada Pamela e sua família que sempre me deram muito apoio.

Ao meu orientador Prof. Leandro José Ramos, pela competência, paciência e disponibilidade em me acompanhar nesta caminhada dividindo comigo o seu conhecimento.

A todos os professores e meus colegas do curso, pelos agradáveis momentos de convívio que lembrarei para sempre.

RESUMO

O presente trabalho objetivou identificar as rotinas atuais sobre a patogenia, diagnósticos e profilaxia da tuberculose, demonstrando os principais aspectos clínicos apresentados pelo portador, descrevendo as formas de tratamento medicamentoso em nível nacional. A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva transversal baseada em pesquisa de livros da biblioteca Julio Bordignon, pertencente à Faculdade de Educação e Meio Ambiente, e artigos nas línguas portuguesa e inglesa, contendo conteúdo completo, compreendidos entre o período de 1997 a 2011 e outros quando necessário, pesquisados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online, Biblioteca Virtual em Saúde e Google acadêmico, utilizando os descritores: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Bacilo de Koch. Foram utilizadas 54 bibliografias totalizando (100%), destas 37 são artigos (68,51%), 08 livros (14,81%), 07 manuais da área da saúde (12,96%) e 02 sites (3,70%). Dos 37 artigos publicados em periódicos e revista (100%), foram 9 de língua inglesa (24,32%) e 28 de língua portuguesa (75,67%). Os principais aspectos clínicos são perda de peso, fraqueza, anorexia, fadiga, irritabilidade, febre baixa e suores noturnos e os sintomas pulmonares que são tosse por mais de três semanas sendo um dos principais sintomas, produção de escarro, hemoptise e ocasionalmente há presença de dor no peito. O tratamento atualmente vem sendo padronizado em todo o Brasil, utilizando-se doses fixas e combinadas de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol por pelo menos seis meses consecutivos, tendo cura em praticamente 100% dos casos em indivíduos que realizam adesão eficaz ao tratamento.

Palavras-chave: Tuberculose, *M. tuberculosis*, Patogenia e Tratamento

SUMMARY

This study aimed to identify the current routines on the pathogenesis, diagnosis and prophylaxis of tuberculosis, showing the main clinical features presented by the bearer, describing forms of drug treatment at the national level. This research was developed through literature review An exploratory cross-sectional descriptive study based on library books Julio Bordignon, belonging to the Faculty of Education and the Environment, and articles in both Portuguese and English, containing complete contents, ranging between the period 1997 to 2011 and others when necessary, in the databases searched Scientific Electronic Library Online, Virtual Health Library and Google Scholar using the key words: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Bacillus Koch. Bibliographies totaling 54 (100%) of these are articles 37 (68.51%), 08 books (14.81%), 07 manuals healthcare (12.96%), and 02 sites (3.70%). Of the 37 articles published in journals and magazines (100%), 9 were English-speaking (24.32%), Portuguese-speaking and 28 (75.67%). The main clinical features are weight loss, weakness, anorexia, fatigue, irritability, fever and night sweats and pulmonary symptoms are cough for more than three weeks one of the main symptoms, sputum production, hemoptysis, and occasionally there is the presence of pain in the chest. The treatment is currently being standardized in all Brazil, using fixed-dose and combined rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol for at least six consecutive months, with healing in virtually 100% of cases in individuals who carry out effective adherence to treatment.

Keywords: Tuberculosis, *M. tuberculosis*, Pathogenesis and Treatment

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Imagem do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15
Figura 2	- Focos de tuberculose pulmonar em lobo superior esquerdo	17
Figura 3	- Bacilo álcool-ácido resistente compatíveis com <i>M. avium</i> , em esfregaço de tecidos pelo método Ziehl-Neelsen à 1000x	18
Figura 4	- Administração de tuberculina intradérmica	19
Figura 5	- Aferição da pápula com régua milimetrada.....	20
Figura 6	- Bactec 460	21
Figura 7	- Taxas de incidência estimada de TB no mundo em 2010	28
Figura 8	- Distribuição da taxa de incidência de tuberculose (casos em 100.000 habitantes)	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
BAAR	Bacilos Álcool-Ácidos Resistentes
BACTEC 460	Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD
BCG	Bacilo Calmette Guerin
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CNR	Controle Negativo de Reação
CPR	Controle Positivo de Reação
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>M. bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
RNA	Ácido Ribonucléico
RNA _m	Ácido Ribonucléico Mensageiro
TB	Tuberculose
UFC	Unidades Formadoras de Colônias

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	14
4.2 AGENTE ETIOLÓGICO	14
4.3 FISIOPATOLOGIA	15
4.4 DIAGNÓSTICO	17
4.4.1 Exame Radiológico	17
4.4.2 Exame Bacteriológico	17
4.4.3 Prova Tuberculínica	19
4.4.4 Bactec 460.....	21
4.4.5 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).....	21
4.4.5.1 O tratamento das amostras clínicas	22
4.4.5.2 Extração de DNA	22
4.4.5.3 Realização do PCR	23
4.4.5.4 Seqüência dos oligonucleotídeos.....	23
4.4.5.5 Controles.....	23
4.5 TRATAMENTO.....	24
4.5.1 Rifampicina	24
4.5.2 Isoniazida	25
4.5.3 Pirazinamida	25
4.5.4 Etambutol.....	26
4.6 PROFILAXIA	27
4.7 EPIDEMIOLOGIA.....	28
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença de natureza infecto-contagiosa grave, muito antiga de prioridade na saúde pública no Brasil e no mundo, apresentando elevada incidência nas diferentes regiões brasileiras, ligando-se diretamente às condições sócio-econômicas da população, bem como agravos de saúde. (SANTOS et al., 2010).

Na maioria dos países desenvolvidos, o ressurgimento da tuberculose tem sido atribuído à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aumento da pobreza e imigração, desestruturação dos programas de controle e à baixa aderência ao tratamento. (PEREIRA et al., 2007).

Entre os 22 países que são responsáveis pela concentração de 80% da doença no mundo, o Brasil ocupa o 15º lugar em números de casos, com média de 114 mil casos novos por ano. (GARCIA et al., 2007).

Existem inúmeras espécies de *Mycobacterium*, sendo o *Mycobacterium tuberculosis* o mais virulento, o *M. tuberculosis* infecta os seres humanos em sua grande maioria através de transmissões de pessoa a pessoa através de vias aéreas, levando na maioria das vezes a uma hipersensibilidade retardada aos antígenos do agente etiológico, podendo ser detectado pelo teste tuberculínico. (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004).

A TB pulmonar tem como principais características agravos comprometendo as vias aéreas levando ao edema de mucosa, hiperplasia e hipertrofia das glândulas mucosas, hipertrofia muscular lisa e aumento da secreção de muco, afetando assim o calibre das vias aéreas consequentemente aumentando a sua resistência e diminuindo o fluxo aéreo causando diminuição da capacidade pulmonar. (RAMOS et al., 2006).

O tratamento da TB é feito através de medicamentos administrados por via oral, fabricado com quatro fármacos diferentes em um único comprimido, é padronizado e gratuito em todo o Brasil e o tempo de tratamento dura em média seis meses. (FIGUEIREDO; CALIARI, 2006).

O reaparecimento da tuberculose veio acompanhado do aumento da resistência às drogas e à baixa adesão ao tratamento por falta de conhecimento dos pacientes. (PAIXÃO; CONTIJO, 2007).

Esta doença centenária ainda hoje encontra barreiras para o seu controle, principalmente pelo desconhecimento da população sobre a mesma, além de medidas inadequadas para sua profilaxia, na região amazônica, onde a população em sua grande maioria não tem saneamento básico e acesso a informações referentes à mesma.

Espera-se que com o presente estudo contribuir para a disseminação de conhecimento sobre a tuberculose, servindo como incremento de ações concretas, aumentando o conhecimento da população afim de minimizar este problema de saúde pública de alta incidência na região, em especial no estado de Rondônia, local este, onde a enfermidade é considerada como a doença negligenciada que mais acomete a população, em especial de baixa renda.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Identificar as rotinas atuais sobre a patogenia, diagnósticos e profilaxia da Tuberculose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demonstrar os principais aspectos clínicos apresentados pelo portador de tuberculose;
- Descrever as formas de tratamento medicamentoso da TB em nível nacional.

3 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva transversal baseada em pesquisa de livros da biblioteca Julio Bordignon, pertencente à Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA).

Também foram pesquisados artigos em base de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google acadêmico, utilizando os descritores: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Bacilo de Koch sendo realizado o cruzamento entre as mesmas. Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa, contendo conteúdo completo, compreendidos entre o período de 1997 a 2011, e outros quando necessário devido sua grande relevância para a pesquisa.

Segundo Salomon (2004) esse tipo de pesquisa trará subsídios para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e perspectivas foram tratadas o assunto apresentado na literatura científica.

Foram descartados os artigos que não correspondem aos objetivos e áreas de interesse do trabalho.

Foram utilizadas 54 bibliografias totalizando (100%), destas 37 são artigos (68,51%), 08 livros (14,81%), 07 manuais da área da saúde (12,96%) e 02 sites (3,70%). Dos 37 artigos publicados em periódicos e revista (100%), foram 9 de língua inglesa (24,32%) e 28 de língua portuguesa (75,67%).

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A TB é uma doença de natureza infecto-contagiosa grave muito antiga, existindo relatos de médicos sobre a doença na Grécia, Roma antiga e também no antigo Egito, pois segundo alguns pesquisadores encontraram lesões em múmias. A TB faz parte da história da sociedade brasileira desde o início da colonização, tendo principal impacto no final do século XIX e início do século XX, quando na época, metade dos indivíduos acometidos evoluíam a óbito. (SOUZA; VASCONCELOS, 2005).

O diagnóstico de sua etiologia só pode ser firmado em 1882 com a descoberta do seu agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* pelo médico alemão Heinrich Hermann Robert Koch, onde devido a isso, a bactéria ficou conhecida como bacilo de Koch. O primeiro tratamento eficaz contra a tuberculose foi a quimioterapia, sendo que o mesmo só foi descoberto meio século depois. (HIJJAR et al., 2007).

Em 1980, especialmente nos países desenvolvidos, a tuberculose foi considerada equivocadamente controlada. Atualmente a tuberculose afeta cerca de um terço da população mundial, somente em 2005 estima-se que houve uma ocorrência de 8,8 milhões de novos casos, 95% desses casos ocorreram em países de média e baixa renda e morrem pelo menos a cada ano cerca de 1,6 milhões de pessoas, sendo que contribui para esse cenário: a não execução das ações de controle, os bolsões de pobreza e os grupos de maior risco que são: a população indígena, carcerária e população albergada. (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007).

Com o surgimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) vem se observando um crescente número de casos notificados de tuberculose em pessoas infectadas pelo vírus HIV, tanto em países desenvolvidos como nos países ainda em desenvolvimento. (MUNIZ et al., 2006).

4.2 AGENTE ETIOLÓGICO

Existem até o momento mais de 80 espécies de micobactérias descritas, as patogênicas são nove: *M. tuberculosis* e *M. leprae*, mas outras micobactérias

também podem causar doenças como: *M. fortuitum*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. avium*, *M. chelonae* e *M. scrofulaceum*. (ROSSETTI; SPERHACKE, 2006).

O *M. tuberculosis* (figura 1) pertence à família dos Mycobacteriaceae, da ordem Actinomycetales, são bacilos imóveis, não esporulados, aeróbios ou microaerófilos com formas retas ou levemente curvados, mede de 1 a 4 µm de comprimento por 0,3 a 0,6 µm de largura, são Gram negativos, podendo algumas vezes apresentar-se em forma cocobacilar ou filamentosa, podendo variar de espécie para espécie. A capacidade de resistir à descoloração quando tratadas com álcool-ácido é sua principal característica. (BRASIL, 2008).

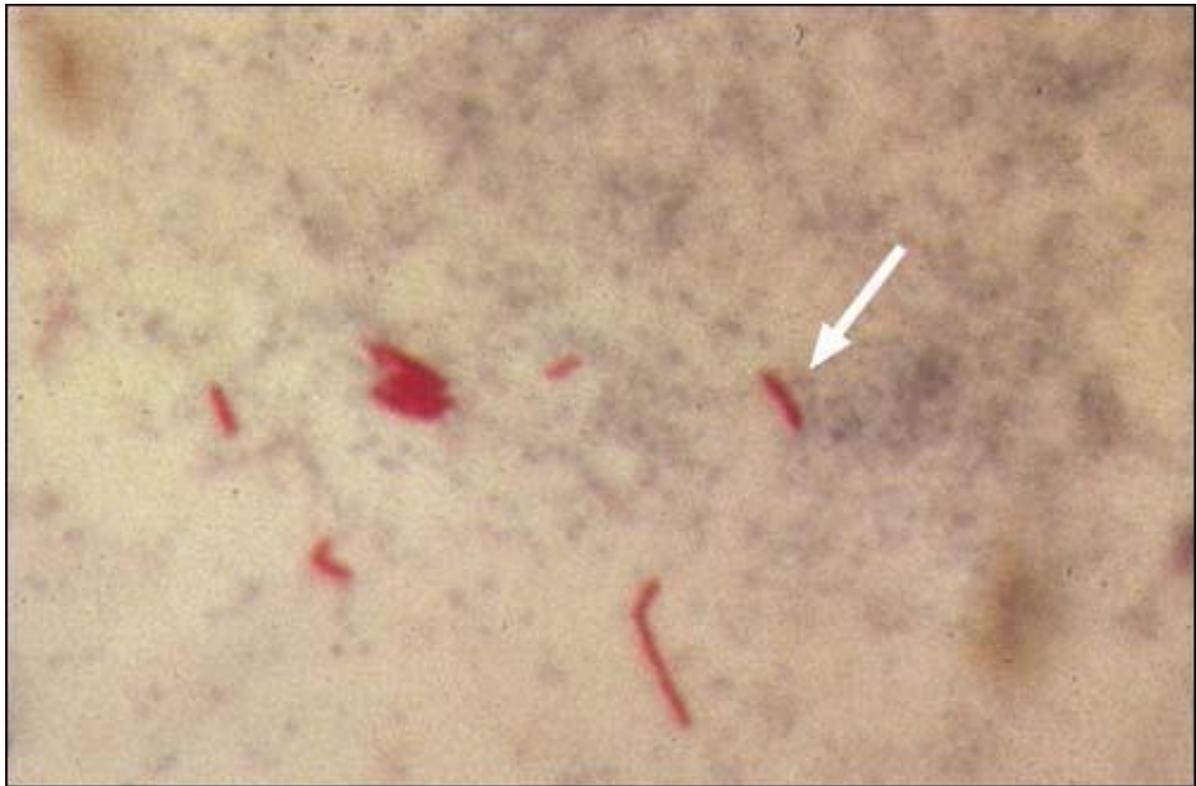


Figura 1 – Imagem do *Mycobacterium tuberculosis* a 1000x
Fonte: Brasil, (2008)

4.3 FISIOPATOLOGIA

Após a infecção pelo bacilo de Koch a pessoa pode desenvolver TB em qualquer fase da vida, isso ocorrerá quando o sistema imunológico não conseguir manter sobre controle os bacilos que se multiplicaram rapidamente, estimando-se

que apenas 10% dos infectados por TB adoeçam, mais da metade nos primeiros dois anos e o restante ao longo da vida. (BRASIL, 2008).

O desenvolvimento da doença esta principalmente associada com as condições de vida da população, ela se multiplica mais rapidamente em lugares com grande concentração humana e com precários serviços de infra-estrutura, como lugares que não há saneamento, lugares fechados, escuros e pouco ventilados para que as partículas fiquem mais tempo no ar. (FERREIRA et al., 2005).

A cada segundo uma pessoa é infectada por TB no mundo, sendo que a transmissão ocorre de pessoa para pessoa, quando um doente com tuberculose pulmonar infecciosa lança no ar através da tosse, do espiro e da fala, gotículas de tamanhos variados contendo no seu interior os bacilos, estas gotículas são inaladas provocando a infecção tuberculosa e podem desenvolver a doença. É preciso apenas alguns bacilos para tornar-se infectada, um portador de tuberculose pulmonar ativa se não for tratado infectará em média de dez a quinze pessoas por ano, a TB acomete principalmente os pulmões, mas pode atingir outros órgãos como gânglios linfáticos, pleura, laringe, rins, cérebro e ossos. (FAÇANHA et al., 2004).

Após a infecção pelo *M. tuberculosis* em indivíduos com a imunidade preservada, é formado um granuloma (infecção caseosa), sendo que o patógeno poderá persistir por décadas nas lesões sob a forma latente, sendo assim não desencadeará a doença. A imunodepressão por estado precário de saúde do individuo, uso de drogas imunossupressoras e infecções pelo HIV são as causas mais frequentes de multiplicação dos bacilos enclausurados no granuloma e reativação da TB (chamada de reativação endógena), comparada a reinfecção (reativação exógena) pelo *M. tuberculosis*. (KAUFMANN, 2005).

Os sintomas podem estar representados por sintomas sistêmicos que são muitas vezes inespecíficos como perda de peso, fraqueza, anorexia, fadiga, irritabilidade, febre baixa e suores noturnos e os sintomas pulmonares que são tosse por mais de três semanas classicamente descrita como um dos principais sintomas, além de produção de escarro, hemoptise e ocasionalmente há presença de dor no peito. (WEINBERGER, 1989).

4.4 DIAGNÓSTICO

4.4.1 Exame Radiológico

A radiografia do tórax (figura 2) permite a avaliação de pacientes portadores de imagens sugestivas de tuberculose ou de outras patologias, tendo como principal objetivo em pacientes com baciloscopia positiva a exclusão de outras doenças pulmonares associadas, permitindo também a avaliação da evolução radiológica dos pacientes, principalmente, naqueles que não responderam à quimioterapia. (BOMBARDA et al., 2001).



Figura 2 - Focos de tuberculose pulmonar em lobo superior esquerdo
Fonte: Imagem cedida por Leandro José Ramos

4.4.2 Exame Bacteriológico

O exame microscópico direto do escarro é o principal diagnóstico para TB, pelo fato de descobrir as fontes mais importantes da infecção que são os casos

bacilíferos, por se tratar de um método simples e seguro, deve ser feito em todo laboratório de saúde público e privado (quando habilitado tecnicamente). Para a realização do exame é feita a coleta de duas amostras do escarro obtida da árvore brônquica após esforço de tosse, excluindo aquela que se obtém por secreções nasais ou da faringe e secreções que contenha somente saliva. (NOGUEIRA; ABRAHÃO; MALUCELLI, 2000).

São utilizadas duas amostras de 5 a 10 ml cada, sendo a primeira durante a consulta e outra na manhã do dia seguinte ao despertar, independentemente dos resultados apresentados na primeira amostra, podendo ainda ser coleta uma terceira se for necessário aproveitando-se para coletá-la na entrega da segunda amostra. (SILVA-JUNIOR, 2004).

Outro método de diagnóstico para micobacterioses comumente utilizado em laboratórios é o de coloração de Ziehl-Neelsen (figura 3), com a finalidade de visualizar bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR), devido a sua prática rapidez e simplicidade de manejo. (STEINGART et al., 2006).

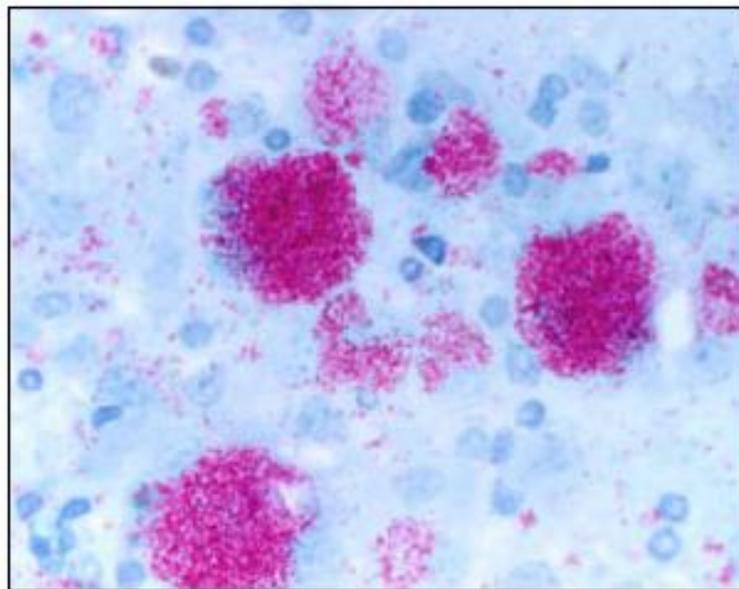


Figura 3 – Bacilo álcool-ácido resistente compatíveis com *M. avium*, em esfregaço de tecidos pelo método Ziehl-Neelsen à 1000x

Fonte: Coelho et al., (2008)

A coloração das lâminas de acordo com o método de Ziehl-Neelsen deve seguir os seguintes procedimentos, sendo: A) adicionar o escarro traqueobrônquico em uma lamina nova; B) esperar a secagem e fixar no bico de bunsen; C) cobrir a lâmina com corante Fucsina Fenicada; D) aquecer a lâmina durante cinco minutos,

até liberar vapores sem permitir a fervura; E) lavar em água corrente e realizar a descoloração por 90 segundos com solução álcool-ácido; F) lavar novamente em água corrente e posteriormente cobrir a lamina durante três minutos com corante verde malaquite; G) finalizando, após a secagem são examinados 100 campos utilizando objetiva de imersão de 1000x. (COELHO et al., 2008).

4.4.3 Prova Tuberculínica

A tuberculina é utilizada como método auxiliar no diagnóstico de TB, não sendo suficiente para o diagnóstico da doença, no Brasil a tuberculina utilizada é a PPD RT23, sendo administrada 0,1 ml por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo. Sua aplicação faz aparecer no paciente uma pequena pápula (figura 4) de tamanho indeterminado, pálida e aspecto de casca de laranja. (RUFFINO-NETTO et al., 2005).

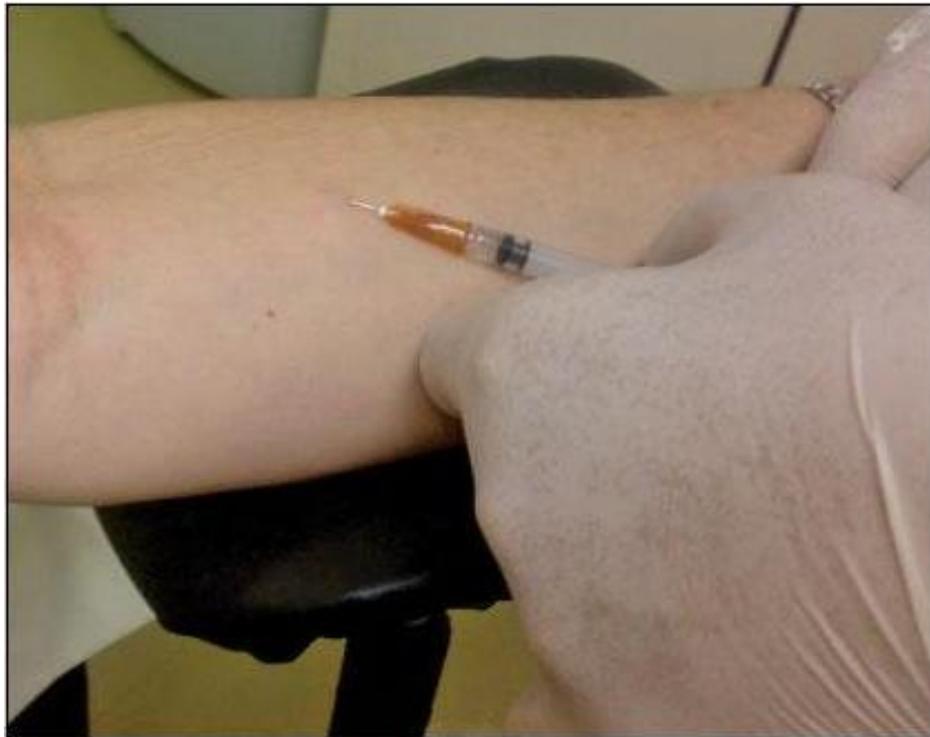


Figura 4 - Administração de tuberculina intradérmica
Fonte: Marques et al., (2009)

Segundo Brasil (2009) é realizado a leitura da prova tuberculínica entre 72 a 96 horas após sua administração, utiliza-se uma régua milimetrada (figura 5) para

medir o maior diâmetro da área com endurecimento palpável, sendo classificada da seguinte maneira:

- 0 a 4 mm: não reator, paciente não infectado ou com hipersensibilidade reduzida.
- 5 a 9 mm: reator fraco, paciente com infecção por *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias.
- 10 mm ou mais: reator forte, pacientes vacinados com BCG nos dois últimos anos ou infectados com *M. tuberculosis*.

Alguns fatores podem interferir nos resultados no teste da tuberculina como, por exemplo: pacientes com doenças imunodepressoras como, AIDS, sarcoidose, algumas neoplasias e também com imunodepressão transitória como: gravidez, vacinação com vírus vivos, tratamentos com corticosteróides e drogas imunodepressoras, crianças com menos de dois meses de vida e idade acima de 65 anos. (SILVA-JUNIOR, 2004).



Figura 5 - Aferição da pápula com régua milimetrada
Fonte: Marques et al., (2009)

4.4.4 Bactec 460

O Bactec 460 (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD) (figura 6) é um sistema semi-automático que realiza a cultura e teste de avaliação da sensibilidade às drogas primárias, funcionando como uma cabina de segurança, impedindo que os aerossóis formados possam contaminar o ambiente, no interior da cabina existe uma luz ultravioleta que mantém certo grau de esterilidade nas proximidades das tampas e fracos, a leitura é através de detecção da liberação de CO₂ quando ocorre o crescimento da micobactéria marcado com ¹⁴C, sendo que, as amostras que possuem contagens acima de 10GI (GI -Growth Index) considera-se prováveis amostras positivas. O Bactec 460 também faz a diferenciação do complexo *M. tuberculosis* e as não-pertencentes deste complexo utilizando do teste do NAP (p-nitro- α -acetilamino- β -hidroxipropiofenona), as *M. tuberculosis* são sensíveis a esta droga ocorrendo assim à inibição do seu crescimento. (OPLUSTIL et al., 2002).



Figura 6 - Bactec 460
Fonte: Medwow, (2011)

4.4.5 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2004), algumas técnicas moleculares detectam e identificam o *M. tuberculosis* mais

rapidamente em comparação aos testes tradicionais. Um bom exemplo disto é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

O protocolo para o diagnóstico de *M. tuberculosis* por PCR utiliza *primers* derivados da seqüência do elemento de inserção IS6110, suas amostras clínicas testadas são urina, escarro, líquido, sangue, soro. A sensibilidade do teste é de 97,4%, e a especificidade de 98,8%. Sendo o seu limite de detecção é de 10 unidades formadoras de colônias (UFC) para o líquido e soro e de 50 UFC para o escarro. (ROSSETTI; SPERHACKE, 2006).

A metodologia indicada para a detecção do *M. tuberculosis*, por PCR, segue abaixo com base em Rossetti; Sperhacke (2006); Rossetti et al. (1997); Hermans et al. (1990).

4.4.5.1 O tratamento das amostras clínicas

Para os diferentes materiais procedem da seguinte maneira: A) Sangue: separar o soro usando pipeta com ponteira com filtro. B) Líquor e outros fluidos biológicos: apenas homogeneizar e alíquotar. C) Biópsia: transferir para placa de Petri estéril e reduzir o material a pequenos fragmentos com bisturi. D) Escarro: solubilizar em 2% de n-acetil-cisteína v/v no próprio frasco, deixar agir por 30 minutos, descontaminar com NaOH 4% v/v. E) Lavado broncoalveolar: descontaminar com NaOH 4% v/v.

4.4.5.2 Extração de DNA

A extração de DNA segue o seguinte roteiro: A) homogeneizar a amostra e centrifugar 500 µL do material por 10 minutos a 12.000 rpm, B) retirar o sobrenadante e lavar o sedimento com 200 µL de TE (Tris-HCl 10mM, EDTA 1 mM, pH 8,0), C) centrifugar por 5 minutos a 12.000 rpm, D) adicionar 50 µL de TE ao sedimento e ferver durante 10 minutos, E) centrifugar por 20 segundos a 12.000 rpm, F) transferir o sobrenadante para outro eppendorf, G) adicionar 5 µL de resina (Sephaglas BandPrep *kit*, Pharmacia), H) agitar delicadamente os tubos de 1 em 1 minuto, durante 5 minutos, I) centrifugar por 1 minuto a 12.000 rpm e desprezar o sobrenadante, J) lavar o *pellet* (resina-DNA) com 200 µL de etanol 70% e centrifugar como já descrito, K) deixar secar a temperatura ambiente, L) ressuspender em 30 µL

de TE e centrifugar por 1 minuto a 12.000 rpm e desprezar o sobrenadante, M) utilizar 10 µL da porção do sobrenadante para a PRC.

4.4.5.3 Realização do PCR

A reação de PCR é realizada em um volume final de 50 µL contendo: 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 50 mM KCl, 3 mM MgCl₂, 200 µL de cada desoxinucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP e dTTP), 40 pmoles de cada *primer* e 2,5 unidades de *Taq*DNA-polimerase. Dez microlitros de material extraído são adicionados diretamente à PCR para a amplificação em termociclador por 35 ciclos (94°C por 2 minutos, 68°C por 2 minutos e 72°C por 2 minutos).

Os fragmentos de DNA amplificados são visualizados em luz ultravioleta, após eletroforese em gel de agarose 2%, corado com brometo de etídio. Os fragmentos de DNA amplificados possuem 245 pd, sendo analisados por comparação com um marcador de tamanho molecular.

4.4.5.4 Seqüência dos oligonucleotídeos

INS1 5' CGTGAGGGAATCGAGGTGGC 3'

INS2 5' GCGTAGGCGTCGGTGACAAA 3'

4.4.5.5 Controles

Na etapa de extração, sugere-se que seja incluído um controle negativo da extração que corresponde a 500 µL de TE e um controle positivo da extração que corresponde a uma concentração conhecida de *M. tuberculosis* o qual é processado da mesma forma que as amostras clínicas.

Na etapa da PCR, deverão ser incluídos um controle positivo de reação (CPR) e um controle negativo de reação (CNR), que serão adicionados nas respectivas reações de PCR preparadas pelo protocolo. O CPR pode consistir em 10 ng de DNA de *M. tuberculosis*, extraído de cultura segundo Van Soolingen, o CNR terá 10 µL de água. (VAN SOOLINGEN et al., 1992).

4.5 TRATAMENTO

Por mais de meio século a TB é uma doença tratável, e sua erradicação ainda permanece distante e possivelmente uma meta inatingível, impedindo a introdução de meios mais eficazes de estratégias de controle. (DYE et al., 2009).

A vacina BCG (Bacilo Calmette Guerin) produzida com *Mycobacterium bovis* diminui a incidência de TB mais não a evita por completo, apesar de nomes idênticos as BCG mundialmente utilizadas são de outras cepas cultivadas em diferentes laboratórios ao longo dos anos, sendo elas genotipicamente similares ao *M. bovis*, mas diferem por características fenotípicas e genotípicas, com diferentes expressões em relação á imunogenicidade, viabilidade, reatogenicidade e virulência residual. (PEREIRA et al., 2007).

O tratamento da tuberculose tem cura em praticamente 100% dos casos, mas precisa ser compreendido em sua complexidade para alcançar seu sucesso, apesar das drogas serem efetivas contra o bacilo e que os serviços de saúde contam com uma estrutura para o tratamento completo e sem nenhum custo, o que vai determinar sua realização correta é o comportamento dos pacientes. A principal estratégia de atuação do controle da tuberculose é a quimioterapia e o tratamento medicamentoso, sendo que a finalidade de ambos é atuar em diferentes estágios do metabolismo bacilar para potencializar o efeito destrutivo. (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

O tratamento medicamentoso da tuberculose é padronizado em todo o país e conta com um esquema chamado “quatro em um”, com dose fixa combinada de rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol, todos esses fármacos foram estrategicamente colocados em um único comprimido com o objetivo de impedir a tomada isolada dos medicamentos e também para proporcionar maior conforto para as pessoas em tratamento com a redução do número de comprimidos. Esta combinação de tratamento é muito eficaz e em aproximadamente de 6 meses o paciente pode ser considerado curado. (SOUZA; SILVA, 2010).

4.5.1 Rifampicina

A rifampicina é a “chave” do esquema terapêutico contra tuberculose, sua estrutura foi descoberta em 1957 e começou a ser utilizado no início de 1970 no

tratamento de tuberculose, sendo um antibiótico extremamente efetivo contra o *M. tuberculosis* de amplo espectro de ação, sua concentração inibitória mínima (CIM) é a mais baixa entre os fármacos que inibem o *M. tuberculosis* de 0,25 a 0,5 mg/mL em meio líquido. (CARVALHO et al., 2007).

A rifampicina age inibindo a transcrição genética bloqueando o ácido desoxirribonucléico (DNA) dependente e ácido ribonucléico (RNA) polimerase, impedindo assim a síntese de RNA mensageiro (RNAm) e da proteína pelo bacilo, causando então morte celular. (RAMASWAMY; MUSSER, 1998).

As reações adversas mais comuns que a rifampicina pode causar são distúrbios gastrointestinais e reações cutâneas, podendo também causar disfunção hepática e púrpura trombocitopênia. (OPROMOLLA, 1992).

4.5.2 Isoniazida

A isoniazida é utilizada desde 1952 no tratamento de TB e até hoje continua sendo um dos principais fármacos usados, possuindo uma estrutura simples formada de um anel piridina e um grupo hidrazida, sua concentração mínima (CIM) para o *M. tuberculosis* varia de 0,02 a 0,20 µg/mL. (ZHANG, 2005).

A isoniazida precisa ser ativada pela enzima do *M. tuberculosis* chamada catalase/peroxidase (KatG), produzindo então radicais reativos de oxigênio e radicais orgânicos inibindo assim a formação de ácido micólico da parede celular das micobacterias, causando então dano no DNA e morte do bacilo. (SLAYDEN; BARRY-TERCEIRO, 2000).

As reações adversas que a isoniazida pode causar são náuseas, epigastralgia, elevação transitória e assintomática das enzimas hepáticas, artralgia, alterações de comportamento, prurido cutâneo, psicose, crise convulsiva, confusão mental, coma, alterações hematológicas, vasculite, neuropatia periférica e lupus-like. (ARBEX et al., 2010).

4.5.3 Pirazinamida

A pirazinamida possui estrutura molecular parecida com a isoniazida, porém sem resistência cruzada com a mesma, foi descoberta em 1936 e começou a ser

utilizada contra tuberculose em 1952, seu (CIM) pode variar de 6,25 a 50,0 µg/mL. (ZHANG; YEW, 2009).

A pirazinamida precisa ser convertida por enzimas (nicotinamidade/ pirazinamidade) na sua forma ativa o ácido pirazinoico, seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido, imagina-se que a pirazinamida penetre no bacilo, seja convertida em ácido pirazinoico pela pirazinamidase atingindo altas concentrações no citoplasma bacteriano devido um ineficiente sistema de fluxo, o acúmulo de ácido pirazinoico diminui o pH intracelular causando inativação de enzimas, como exemplo a ácido graxo sintase I essencial para a síntese dos ácidos graxos prejudicando a biossíntese do ácido micólico. (SOMOSKOVI; PARSONS; SALFINGER, 2001).

Os efeitos adversos que a pirazinamida pode causar variam entre sintomas gastrointestinais, artralgia não gotosa, hiperuricemia não gotosa, exantema, prurido, dermatite, rabdomiólise, mioglobínúria, insuficiência renal e hepatotoxicidade. (BLUMBERG et al., 2003).

4.5.4 Etambutol

O etambutol foi descoberto em 1961 e começou a ser utilizado no tratamento de tuberculose em 1966, sua atuação é nos bacilos intra e extracelulares, principalmente os de multiplicação rápida, seu (CIM) para o *M. tuberculosis* é de 1 a 5 µg/mL. (ZHANG, 2005).

O etambutol atua interferindo no biossíntese de arabinogalactano que é o principal polissacarídeo da parede celular da micobactéria, também atua inibindo a enzima arabinosiltransferase codificada pelo gene *embB* que é responsável de mediar a polimerização de arabinose para arabinogalactano. (ROSSETTI et al., 2002).

As reações adversas que o etambutol pode causar variam entre neurite retrobulbar, neurite periférica, efeitos gastrointestinais, hematológicos, cardiovasculares, neurológicos, hiperuricemia, hipersensibilidade e infiltrados pulmonares ocorrem eventualmente. (ARBEX et al., 2010).

4.6 PROFILAXIA

A busca sistemática de casos de TB é a medida mais eficaz para a prevenção da doença tanto em adultos quanto em crianças, sendo uma ação capaz de realizar diagnóstico oportuno reduzindo a disseminação dos bacilos na comunidade. (NATAL, 2000).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) recomenda para sua prevenção a vacinação pela BCG, sendo ela eficaz em torno de 70 a 80% nos indivíduos vacinados por um período aproximadamente de 10 a 15 anos. (BRASIL, 2004).

A quimioprofilaxia é uma medida terapêutica para a prevenção da TB em indivíduos não infectados (quimioprofilaxia primária) ou evitar seu desenvolvimento em indivíduos já infectados (quimioprofilaxia secundária), normalmente é administrada isoniazida, mas recentemente vem sendo introduzido o uso de rifampicina e pirazinamida. (PINEDA et al., 2004).

Na quimioprofilaxia primária o ministério da saúde recomenda o uso de isoniazida em recém-nascidos habitantes em área de foco da doença durante três meses, após três meses fazer a prova tuberculínica se for positivo manter o tratamento por mais três meses e for negativo interromper o uso do medicamento e aplica-se a vacina BCG. (BRASIL, 2008).

Na quimioprofilaxia secundária recomenda o uso de isoniazida em menores de 15 anos que não foram vacinados com BCG que estão em contato de TB, mas sem sintomas da doença e reatores ao PPD maior de 10 mm, também é indicada em crianças vacinadas com BCG com respostas ao PPD igual ou maior que 15 mm. (BRASIL, 2002).

A educação em saúde também é uma medida de profilaxia da TB, é um conjunto de saberes e práticas orientadas com finalidade de prevenção de doenças, sendo hábitos que atinge o cotidiano das pessoas sendo alguns exemplos: lavar sempre as mãos, cobrir a boca ao tossir, se tiver sentindo algum sintoma suspeito procurar rapidamente o médico e se estiver com alguma doença infecto contagiosa ficar em casa para evitar a transmissão para outras pessoas. (ALVES, 2005).

4.7 EPIDEMIOLOGIA

No mundo em 2010, ocorreram aproximadamente 8,8 milhões de casos de TB com uma variação entre 8,5 a 9,2 milhões de casos, com uma média de 128 casos por 100.000 habitantes (figura 7), a maior incidência dos casos em 2010 ocorreu na Ásia (59%) e África (26%) e em menores quantidades de casos no Leste da Região do Mediterrâneo (7%), a Região Européia (5%) e na Região das Américas (3%). (WHO, 2011).

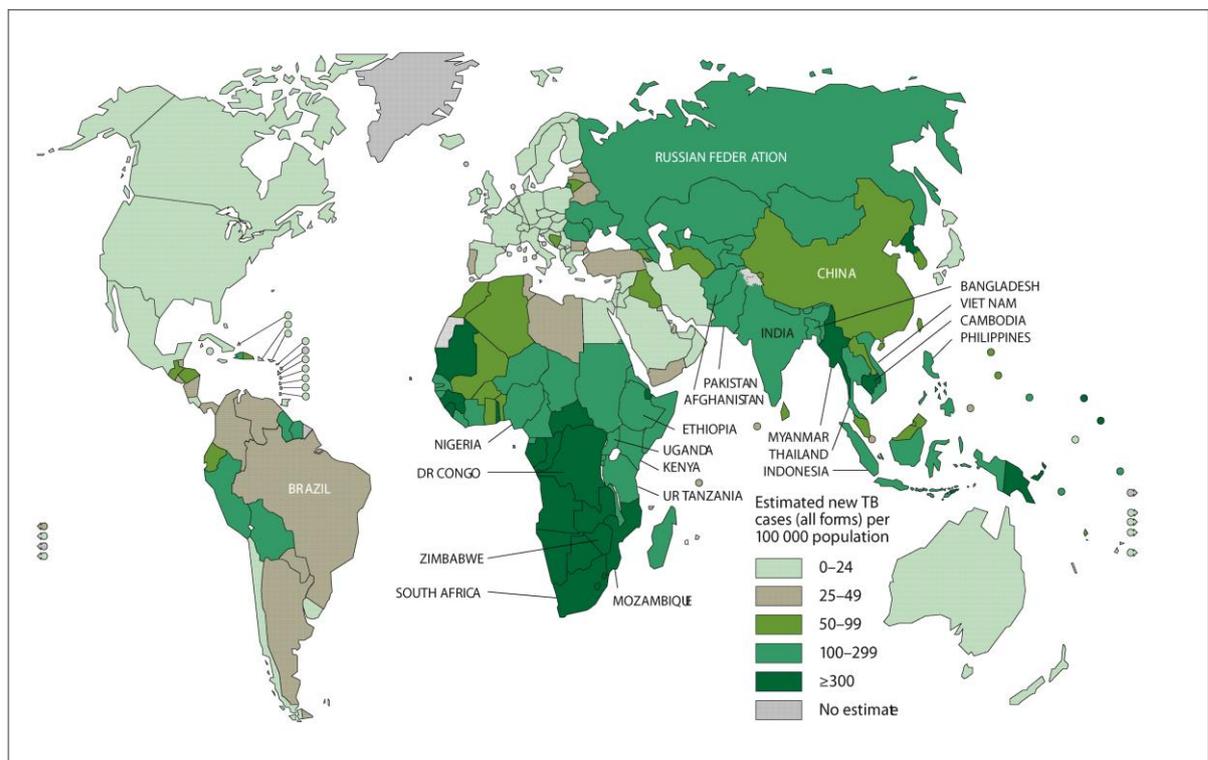


Figura - 7 Taxas de incidência estimada de TB no mundo em 2010
Fonte: WHO, (2011)

De acordo com Brasil (2009), na (figura 8) é demonstrada a distribuição de casos novos por unidades federadas no ano de 2007, e observado que os estados do Rio de Janeiro, Amazonas, Pernambuco, Pará, Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará, Acre, Alagoas e Maranhão possuem taxas de incidência superiores a 38,2 casos por 100.000 habitantes. Os estados do Rio de Janeiro e Amazonas têm as maiores incidências com 71,7 e 66,9 respectivamente. Goiás (8,6), Distrito Federal (12,0) e Tocantins (15,5) são os estados com os menores valores de incidência do país.

Segundo Brasil (2008), a região norte do país possui uma média de 45,02 casos (a cada 100.000 habitantes) sendo o estado de Manaus que apresentou a

maior incidência com 67,13 casos e a menor incidência da região norte foi apresentada no estado do Tocantins com 15,60 casos (ambos os médias são baseadas em cada 100.000 habitantes). O estado de Rondônia apresentou no ano de 2007 uma média de 29,81 casos (a cada 100.000 habitantes).

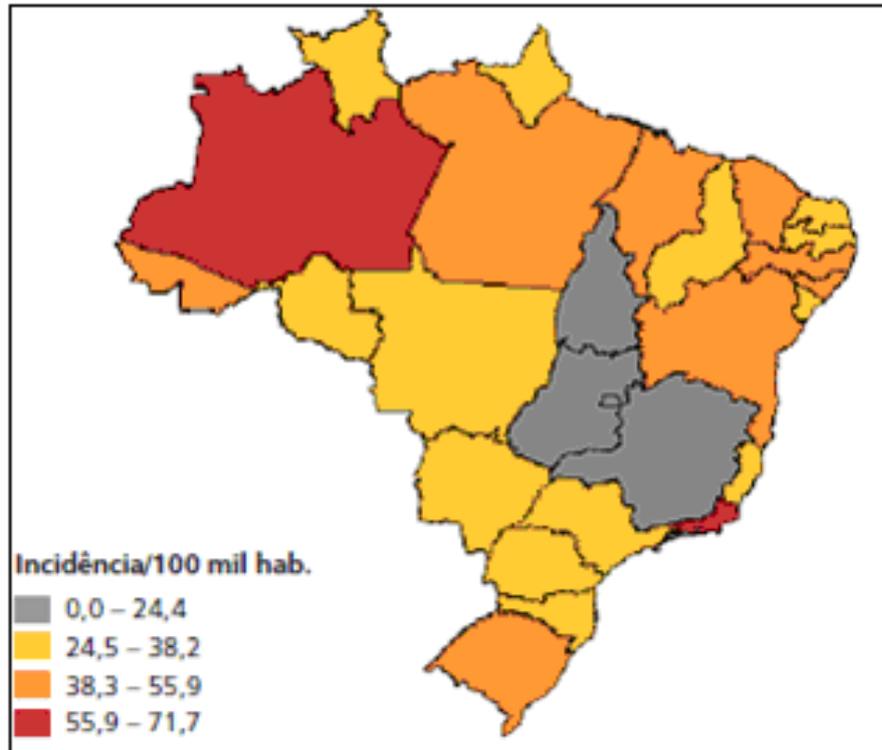


Figura 8 - Distribuição da taxa de incidência de tuberculose (casos em 100.000 habitantes)

Fonte: BRASIL, (2008)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As rotinas atuais da TB são: sua patogenia está associada com as condições de vida da população, ela se multiplica mais rapidamente em lugares com grande concentração humana e com precários serviços de infra-estrutura, como lugares que não há saneamento, lugares fechados, escuros e pouco ventilados para que as partículas lançados no ar através da tosse, espirro e da fala fiquem mais tempo no ar podendo ser inalada atingindo então os pulmões podendo desenvolver a doença, seu diagnóstico é através de uma avaliação médica de sintomas representados pelo paciente, sendo confirmado apenas após serem realizados alguns exames como: radiológicos, bacteriológicos, prova tuberculínica, BACTEC 460, sendo o de PCR o mais eficiente para o diagnóstico de TB, suas medidas de profilaxia mais eficientes são as buscas sistemáticas de novos casos realizando diagnóstico oportuno reduzindo a disseminação dos bacilos na comunidade, a vacinação pela BCG e a quimioprofilaxia.

Constatou-se que os principais aspectos clínicos dos portadores da TB são muitas vezes inespecíficos como: perda de peso, fraqueza, anorexia, fadiga, irritabilidade, febre baixa e suores noturnos e os sintomas pulmonares que são tosse por mais de três semanas descrito como um dos principais sintomas, produção de escarro, hemoptise e ocasionalmente há presença de dor no peito.

O tratamento medicamentoso da TB atualmente vem sendo padronizado em todo o Brasil, utilizando-se doses fixas e combinadas de Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol por pelo menos seis meses consecutivos, tendo cura em praticamente 100% dos casos em indivíduos que realizam adesão eficaz ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ALVES, V. S. Um modelo de educação em saúde para o Programa Saúde da Família: pela integralidade da atenção e reorientação do modelo assistencial. **Interface (Botucatu)**, Botucatu, v. 9, n. 16, fev. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832005000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 dez. 2011.

ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 36, n.5, out. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000500016&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 dez.2011.

BARREIRA, D; GRANGEIRO, A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 04 jun. 2011.

BLUMBERG H. M. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 2003;167(4):603-62. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588714>>. Acesso em: 13 dez. 2011.

BOMBARDA, S. et al. Imagem em tuberculose pulmonar. **J. Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 6, Nov. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000600007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Departamento de Atenção Básica.** - Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede Interagencial de Informações para a Saúde: Indicadores e Dados Básico.** Brasília, 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2008/d0202.def>>. Acesso em: 13 jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde no Brasil, Contribuição para a Agenda de prioridades de Pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Básica. - 2. ed. rev. - Brasília : Ministério da Saúde, 2008, p. 130-143.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde: **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. p. 44.

CARVALHO, W. S. et al. Diagnóstico de resistência do Mycobacterium tuberculosis à rifampicina utilizando-se da reação em cadeia da polimerase. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 43, n. 1, Mar. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 dez. 2011.

COELHO, A. C. et al. Coloração de Ziehl-Neelsen como método rápido de diagnóstico de paratuberculose ovina. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 60, n. 5, out. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352008000500009&script=sci_arttext> Acesso em: 12 dez. 2011.

DALCOLMO, M. P; ANDRADE, M. K. N; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800006&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 13 dez 2011.

DYE, C. et al. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. **Bulletin of the World Health Organization**, **87**: 683 – 681, 2009.

FAÇANHA, M. C. et al. Investigação de contatos de tuberculose em local de trabalho. **Bol. Pneumol. Sanit**; 12(3):159-161;2004. Disponível em: <<http://iah2lab.iec.pa.gov.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/iecbvs/?IscScript=iah/iah.xis&lang=P&base=iecbvs&nextAction=Ink&exprSearch=VIGILANCIA%20DO%20AMBIENTE%20ODE%20TRABALHO&indexSearch=MH>> Acesso em: 05 jun. 2011.

FERREIRA, A. A. A. et al. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 8, n. 2, jun. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000200006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 dez. 2011.

FIGUEIREDO, R. M; CALIARI, J. S. Tuberculose nosocomial e risco ocupacional: O conhecimento produzido no Brasil. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, 15(4):333-338, jul./ago., 2006. Disponível em: <www.puc-campinas.edu.br/centros/ccv/revcienciasmedicas/.../921.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2011.

GARCIA, G. F. et al. Clinical and radiographic features of HIV-related pulmonary tuberculosis according to the level of immunosuppression. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 40, n. 6, dez. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822007000600004&script=sci_arttext&lng=en>. Acesso em: 28 nov. 2011.

HERMANS, P. W. et al. Specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex strain by polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, 28:1204-1213, 1990.

HIJJAR, M. A. et al. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 jun. 2011.

KAUFMANN, S.H. Recent findings in immunology give tuberculosis vaccines a new boost. **Trends in Immunology**, 26: 660 – 667, 2005.

KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Patologia – bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro, Elsevier, 2004. 398p.

MARQUES, C. D. L. et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 49, n. 2, abr. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000200004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 dez. 2011.

MEDWOW, 2011. Plataforma Global de Equipamentos Médicos. Disponível em: <<http://pt.medwow.com/med/microbiological-culture-analyzer/becton-dickinson/bactec-460/14332.model-spec>>. Acesso em: 10 dez. 2011.

MUNIZ, J. N. et al. Aspectos epidemiológicos da co-infecção tuberculose e vírus da imunodeficiência humana em Ribeirão Preto (SP), de 1998 a 2003. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 32, n. 6, dez. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006000600010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 28 nov. 2011.

NATAL, S. Tuberculose na criança. **Bol. Pneumol. Sanit.** Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, dez. 2000. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2000000200004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 10 dez. 2011.

NOGUEIRA, P. A; ABRAHAO, R. M. C. M; MALUCELLI, M. I. C. Análises dos resultados de exames de escarros, provenientes de unidades de saúde, hospitais e presídios do município de São Paulo, para o diagnóstico da tuberculose. **Inf. Epidemiol. Sus**, Brasília, v. 9, n. 4, dez. 2000. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16732000000400005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 08 dez. 2011.

OPLUSTIL, C. P. et al. Impacto da automação no diagnóstico de infecções por micobactérias. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, jul. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442002000300002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 dez. 2011.

OPROMOLLA, D.V.A. As reações adversas à rifampicina com especial referência à insuficiência renal aguda. **Hansen. Int.**, 17(1/2): 1-4, 1992. Disponível em: <<http://www.ilsl.br/revista/index.php/hi/article/view/374/339>>. Acesso em: 13 dez. 2011.

PAIXAO, L. M. M.; GONTIJO, E. D. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 2, abr. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000200006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 dez. 2011.

PEREIRA, S. M. et al. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 nov. 2011.

PINEDA, N. I S. et al. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 4, ago. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000400015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 06 nov. 2011.

RAMASWAMY S; MUSSER, J. M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. **Tubercle and Lung Disease** (1998) 79(1), 3–29. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962847998900028>>. Acesso em 13 dez. 2011.

RAMOS, L. M. M. et al. Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 32, n. 1, fev. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006000100010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 dez. 2011.

ROSSETTI, M. L. R. et al. Improvement of *Mycobacterium tuberculosis* detection in clinical samples using DNA purified by glass matrix. **Journal of Microbiology Methods**, Amsterdam, 28:139-146, 1997.

ROSSETTI, M. L. R. et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 4, agos. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000400021&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 dez. 2011.

ROSSETTI, M. L. R; SPERHACHE, R. D. Tuberculose in: ROSSETTI, M. L.R et al. **Doenças infecciosas: diagnóstico molecular**, Ed [S./] Rio de Janeiro, 2006, p. 47-60.

RUFFINO-NETTO, A. et al. Influência do tamanho do frasco de tuberculina nos resultados da prova tuberculínica. **J. bras.pneumol.**, São Paulo, v. 31, n. 2, abr. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132005000200010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 09 dez. 2011.

SALOMON D. V. **Como fazer uma monografia**. 11 ed. São Paulo: Martins Fontes, 2004.

SANTOS, M. L. S. G. et al. A gerência das ações de controle da tuberculose em municípios prioritários do interior paulista. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 19, n. 1, mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072010000100007&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 dez. 2011.

SLAYDEN, R. A; BARRY-TERCEIRO C. E. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *mycobacterium tuberculosis*. **Microbes Infect.** 2000;2(6):659-

69. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884617>> Acesso em: 13 dez. 2011.

SILVA-JUNIOR, J. B. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 nov. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. **Diretrizes brasileiras para tuberculose**. Jornal de Pneumologia, 30: 2-56, 2004.

SOMOSKOVI A; PARSONS L. M; SALFINGER M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. **Respir Res.** 2001;2(3):164-8. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/rr54.pdf>> Acesso em: 13 dez. 2011.

SOUZA, M. V. N; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 4, agos. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000400022&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 dez. 2011.

SOUZA, S. S; SILVA, D. M. G. V. Passando pela experiência do tratamento para tuberculose. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 19, n. 4, dez. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072010000400005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 22 jun. 2011.

STEINGART, K. R. et al. **Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review** Lancet Infect. Dis., v.6, p.570-581, 2006.

VAN SOOLINGEN, D. et al. **RFLP analysis of mycobacteria**. Bilthoven, Netherlands: National Institute of Public Health and Environmental Protection, 1992.

WEINBERGER, S. E. Tuberculose in: WEINBERGER, S. E, **Fundamentos de pneumologia**, ed[S.], 1989, p. 296-308.

WHO, 2011. **WORLD HEALTH ORGANIZATION**. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_TB_incidence_2010.png>. Acesso em: 13 dez. 2011.

ZHANG, Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. **AnnuRevPharmacolToxicol.** 2005; 45: 529 - 64. Disponível em: <http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:Jky-Pzfvu00J:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sdt=0>. Acesso em: 13 dez. 2011.

ZHANG Y; YEW, W. W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Int J TubercLungDis.** 2009;13(11):1320-30. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2009/00000013/00000011/art00004>>. Acesso em: 13 dez. 2011.