



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

PATRICIA NORBERTO DE SOUZA

**TRATAMENTO ANTI-TUBERCULOSE COMO FATOR
PREDISPONENTE DE MUTAGENICIDADE EM
CELULAS BUCAIS**

ARIQUEMES – RO
2012

Patricia Norberto de Souza

**TRATAMENTO ANTI-TUBERCULOSE COMO FATOR
PREDISPONENTE DE MUTAGENICIDADE EM
CELULAS BUCAIS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção de grau bacharel em: Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Leandro José Ramos

Ariquemes
2012

Ficha Catalográfica elaborada pela bibliotecária Elaine de Oliveira Machado CRB11/848, na Biblioteca “Júlio Bordignon”, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA em Ariquemes/RO.

615.6995

S729t

SOUZA, Patrícia Norberto de

Tratamento anti-tuberculo como fator predisponente de Mutagenecidade em células bucais. / Patrícia Norberto de Souza – Ariquemes: [s.n], 2012.

69 f.il .; 30cm.

Monografia de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

Orientador: Prof.º Esp. Leandro José Ramos

1. Tuberculose 2. Tratamento 3. Mutagenecidade. I. SOUZA, Patrícia Norberto de. II. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. III. Tratamento anti-tuberculo como fator predisponente de Mutagenecidade em células bucais.

Patricia Norberto de Souza

**TRATAMENTO ANTI- TUBERCULOSE COMO FATOR
PREDISPONENTE DE MUTAGENICIDADE EM
CELULAS BUCAIS**

COMISSÃO EXAMINADORA

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

Prof. Esp. Claudia Santos Reis
Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA

Prof. Esp. Viviane Guimarães silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA

Ariquemes, 28 de julho 2012

A Deus, pela força constate, para realização do meu sonho.

A minha mãe Izabel Norberto, razão da minha existência.

A meu esposo, Ednilson por iluminar os meus dias.

A meus irmãos, por sempre confiarem em mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois foi a tua maravilhosa mão que encontrei estendida todos os dias, quando realmente precisei de uma força maior. Foram os teus olhos que me iluminaram, quando queria desistir, Tuas palavras me orientou, mostrando qual caminho deveria percorrer, quando me sentia perdida. Teu sorriso sempre me dizendo filha você vai conseguir. A fé no meu Deus vive, hoje só posso agradecer por tudo o que é em minha vida Emanuel, Deus poderoso.

Ao Prof. Leandro, pela dedicação em todas as etapas deste trabalho, sempre prestativo um grande amigo.

A minha família, pela confiança e motivação, por sempre estar ao meu lado confiando e me confortando em todos os momentos.

A todo amigos que fiz ao longo desses anos, amigos de sala, amigos de estrada, obrigada por fazerem parte da minha vida.

Aos professores, parte importante deste sonho. “Pois sonho que se sonha só, é sonho que se sonha só, mas sonhos que se sonham juntos é realidade”.

*Determinação coragem e auto confiança são fatores decisivos para o sucesso.
Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los.
Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de
orgulho.
Dalai Lama*

RESUMO

A tuberculose (TB) é um grande problema de saúde a ser resolvido, especialmente em algumas regiões do Brasil. O tratamento da TB vem sendo realizado atualmente com a administração oral de quatro drogas anti-TB sendo: Etambutol, Pirazinamida, Isoniazida e Rifampicina. O presente trabalho teve como objetivo identificar a frequência de micronúcleos (MN) em células bucais de indivíduos em fase de tratamento por drogas antituberculáticas. Participaram do presente trabalho oito pacientes com TB pulmonar a partir de uma Unidade Básica de Saúde em Ariquemes/RO, foram selecionados de forma aleatória, estudantes da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA) sem TB pulmonar e sem uso de drogas administradas por via oral, como controle negativo. Os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e realizaram enxague bucal com água destilada, em três repetições. As paredes laterais do vestíbulo bucal foram raspadas com uma escova descartável, onde as células foram fixadas em lamina e examinadas com o auxílio de um microscópio binocular (ampliação 1000x), em seguida foi contabilizado o número de MN em 1000 células por indivíduo. Ao realizarmos uma comparação estatística entre os grupos observou-se significância estatística ($P < 0.001$) entre o grupo controle e o grupo em tratamento antituberculínico, constatando que o uso de drogas anti-TB favorece a mutagenicidade de células epiteliais da cavidade bucal.

Palavras-chaves: Tuberculose, Tratamento, Mutagenicidade.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), is to be a major health problem globally and particularly in some regions of Brazil. The best practices treatment of TB is currently oral administration of four anti-TB drugs: Ethambutol, Pyrazinamide, Isoniazid and Rifampicin. This study aimed to identify the frequency of micronuclei (MN) in buccal cells of individuals undergoing drug therapy treatment for TB. Eight subjects with pulmonary TB participated in this study. These eight patients were randomly selected from the Unidade Básica de Saúde in Ariquemes, RO. The control group consisted of students from the College of Education and Environment (FAEMA). They were free of pulmonary TB and were not using any orally administered drugs. The participants signed an informed consent and performed an oral rinse with distilled water, repeating the rinse three times, prior to giving a sample. The side walls of the buccal vestibule were scraped with a disposable brush and the resulting cells were applied to slides then examined with the aid of a binocular microscope at a magnification of 1000x. 1000 MN cells per individual were collected. When a statistical comparison between groups was conducted, the result was statistically significant ($P < 0.001$) between the control group and the treatment group using anti-TB drugs, noting that the use of anti-TB drugs favors the mutagenicity of epithelial cells of the oral cavity.

Keywords: Tuberculosis, Treatment, Mutagenicity

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01	Incidência de Casos de Tuberculose por Estado Brasil 2009	21
FIGURA 02	Estrutura Química da Rifampicina	27
FIGURA 03	Estrutura Química da Isonizadia	28
FIGURA 04	Estrutura Química da Piraminazda	30
FIGURA 05	Estrutura Química do Etambutol	31
FIGURA 06	Formação de Micronúcleos	37
FIGURA 07	Escova de Amostragem (Papanicolau)	42
FIGURA 08	Pipeta de Pasteur	43
FIGURA 09	Micronúcleo	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOTS	Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração
ETD	Etambutol
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INH	Isoniazida
MN	Micronúcleo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRZ	Pirazinamida
PNCT	Plano Nacional de Controle da Tuberculose
PCR	Reação em Cadeia Polimerase
RMP	Rifampicina
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 HISTÓRICO DA TUBERCULOSE	15
2.2 EPIDEMIOLOGIA	19
2.3 PATOGENIA	22
2.4 DIAGNÓSTICO	23
2.5 TRATAMENTO	25
2.5.1 Drogas Anti-TB	26
2.5.2 Rifampicina	27
2.5.3 Isoniazida	28
2.5.4 Piraminazida	29
2.5.5 Etambutol	30
2.6 DOTS	31
2.7 CUIDADOS FARMACEUTICO AO PACIENTES COM TB	35
2.8 AGENTES MUTAGENICOS	36
2.9 TESTE DE MICRONÚCLEO	36
3 OBJETIVOS	39
3.1 OBJETIVOS GERAL	39
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	39
4 METODOLOGIA	40
4.1 MATERIAS E METODOS	40
4.2 POPULAÇÕES DE AMOSTRAS	40
4.3 CONTROLE	41
5 PROCEDIMENTOS GERAIS	41
5.1 AVALIAÇÃO DO QUESTIONARIO	42
5.2 PROCEDIMENTO PARA AMOSTRAGEM	42
5.3 ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DAS AMOSTRAS	42
5.4 PREPARAÇÃO DAS LAMINAS	43
5.5 CRITERIOS DE IDENTIFICAÇÃO	44
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46

CONCLUSÃO	49
REFERENCIAS	50
ANEXOS	65

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), é uma doença infectocontagiosa que acomete o homem há vários séculos, como demonstra esqueletos fósseis de seres humanos com lesões ósseas compatíveis com a enfermidade encontrados em regiões de vários países e datadas cinco mil anos a.C. (PANDOLFIT, et al., 2007). A ocorrência de TB no mundo evidencia uma situação alarmante, considerando-se que um terço da população mundial encontra-se infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo o patógeno responsável pela transmissão da doença (HIJJAR et al., 2007).

Por ser uma doença infecciosa a tuberculose se disseminou muito rapidamente, nas grandes cidades europeias durante a urbanização e Revolução Industrial no século XIX. Com rápida disseminação, no Brasil não foi diferente, o contágio se tornou muito comum nas grandes cidades brasileiras, estimativas apontam que a mortalidade por tuberculose em 1855 era de 1/50 habitantes (CAMPOS; PIANTA, 2001). Relatos da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que o Brasil ocupa o 13º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, estimando-se uma prevalência de 50 milhões de pessoas contaminados. (VIEIRA; GOMES, 2008).

Históricamente, em 1940, surgiam-se os primeiros tuberculostáticos como: estreptomicina (S), introduzida em 1944, a isoniazida empregada a partir de 1952, a pirazinamida (Z) em 1955 e a rifampicina (R), introduzida 1966, estabelecendo-se assim um conceito real de cura para a tuberculose. Isso possibilitou o tratamento em casa, derrubando a idéia de isolamento dos pacientes (TIBOLA, 2009). O tratamento não deveria ser interrompido antes que haja o diagnóstico da cura por completo. Algumas drogas poderá causar resistência, podendo caminhar para mutações genéticas (MIRANDA, 2012).

Agentes químicos, físicos ou biológicos (medicamentos, agrotóxicos, raios ultravioletas) podem induzir o organismo a mutações, alterando os processos vitais como a duplicação e a expressão genica, bem como alterações cromossômicas e também morte celular. Pelo fato de causarem lesões no material genético, estes agentes químicos são conhecidos como genotóxicas ou mutagênicas (LOURENÇO, et al., 2010).

Os micronúcleos são porções de cromatina resultantes de mitoses aberrantes que permanecem próximas ao núcleo celular, o teste do micronúcleo permite identificar um aumento na frequência de mutações em células, que são expostas a uma variedade de agentes tóxicos (NUNES, 2008).

A identificação de micronúcleos apresenta vantagem em relação à análise dos cromossomos porque através do teste é possível ver as alterações em qualquer célula, favorece um bom parâmetro para o diagnóstico de doenças hematológicas, trato urinário, células epiteliais da mucosa oral, entre outros (BURGAZ, 2011).

O que justifica o presente trabalho com intuito de aumentar o conhecimento sobre esse assunto que pouco se conhece devido a resistências das drogas empregadas no tratamento da tuberculose e quais possíveis alterações essas drogas pode trazer ao indivíduo.

Este estudo teve o objetivo de investigar a frequência de micronúcleos em celular bucais de paciente em tratamento com anti- tuberculásticos e a falta de conhecimento da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICOS DA TUBERCULOSE

Segundo evidências paleopatológicas sugerem a presença da TB em humanos em épocas remotas, como 3.700 a.C. no Egito, 1.500-2.500 na Europa e na África pré-Colombiana (MARTINS, 2006). Foi identificado em 24 de março de 1882 pelo Dr. Roberto Koch e apresentado à comunidade científica da época o agente causador da tuberculose em humanos o *Mycobacterium Tuberculosis*. Foi a principal causa de morte em adultos no final do século XIX e início do século XX. O complexo *M. tuberculosis* se constitui de várias espécies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti*.

Cerca de 460 a.C na Grécia antiga, Hipócrates distinguiu a tuberculose como tísica (do gregophthisikos, que significa aquilo que traz consunção), enfatizando a debilitação generalizada associada aos casos crônicos sem tratamento. Assim a tísica era o mal que acometia os que amavam, mas também aqueles que faleciam de amor. De acordo com a mitologia da doença, geralmente havia nela sentimentos de paixão que provocavam manifestações ao enfermo, oriundo de amor não correspondido e paixões frustradas (CLEMENTINO, et al., 2011). Para evitar o pânico que a enfermidade gerava, Hipócrates chegou a recomendar aos doutores que não visitassem paciente em estágio terminal, posto que as mortes inevitáveis destes pacientes acabassem por comprometer suas reputações (MARTINS, 2006). O fato teve grande repercussão na época, levando o Rei Fernando VI, da Espanha, a ordenar que os médicos informassem às autoridades de saúde de todos os casos de tuberculose, o que não deixava de ser um primitivo sistema de notificação e controle para a época (ARAÚJO, 2009). No ano 50 a.C Areteu relatou os sintomas clínicos e os sinais físicos da TB, valorizando a inspeção do escarro como método de diagnóstico. Enquanto Galeno considerou a hemoptise como um dos sintomas próprio da doença, descrevendo a dor torácica, a tosse prolongada, febre noturna e a perda de peso como achados característicos (KEERS, 1978). Enquanto na Roma Antiga, Vitrúvio refere-se à doença como frio, tosse, pleurisia, tísica, escarro com sangue, doença que há dificuldade em curar, em regiões povoadas onde o

proletariado vivia, prestavam-se bem a disseminação de doenças altamente transmissíveis (SOUZA, et al., 2005).

Já na Idade Média, assumindo a conotação bíblica, a tuberculose foi apresentada não só como punição aos incrédulos, mas também como moléstia que se abatia sobre os puros de alma, para predizer a fragilidade da carne e a necessidade de contínuo aperfeiçoamento da espiritualidade existencial (PEREIRA, 2007). Enquanto que na Modernidade clássica com diferentes conhecimentos acerca do corpo e da doença, a primeira representação existente, definia a tuberculose como uma moléstia da constituição, ou seja, nascia-se como o organismo predisposto, ou com a doença (GILL, 2006). Acreditava-se que a tuberculose estava intimamente ligada às condições de vida, como habitação e trabalho. O conhecimento da enfermidade implicava a ideia de hereditariedade e morte. A doença era herdada enquanto constituição e, na época, a morte acontecia inesperadamente porque a cura não existia (GONÇALVES, 2000). Por adoecer várias pessoas da mesma família no mesmo espaço de tempo levava os médicos a acreditarem que a tuberculose era de origem hereditária (GONÇALVES, 2000). Giroloma Fracastoro (14790-1553) conceitua a tuberculose como doença infecciosa dentro da mesma categoria da varíola e a peste, com a teoria da existência de um microrganismo infeccioso. A doença em si trazia temores aos que sofria do mal na época, muitos se recusavam a chamá-la pelo o nome, acabavam por criarem recursos designativos para a enfermidade com o objetivo de disfarçá-la, tentando esquecer suas características (PÔRTO, 2007). A TB acometia a todos sem destinação de classe, partindo das populações mais carentes até a alta burguesia, acometendo poetas, cantores, médicos e intelectuais da época. Dentre eles poderíamos citar como exemplo, os médicos Laennec e Gaspar Viana, os escritores Checkov e Franz Kafka, os poetas Castro Alves e Manoel Bandeira, e o músico Chopin(FERNANDES, 2001).

Em 1868 Willemim, constatou que a doença era contagiosa, em 1944, Waksman descobriu o primeiro antibiótico com ação sobre o bacilo, a estreptomicina, com essa descoberta a incidência da tuberculose começara a declinar deixando de ser a grande ceifadora de vida que sempre fora. Iniciou-se a era da quimioterapia (ARAÚJO, 2009). O Brasil inicia-se suas atividades em resposta a tuberculose com as Ligas Contra a Tuberculose, difundido avanços científicos, como a vacinação da

BCG iniciada em 1927. O Serviço Nacional de Tuberculose coordenaram políticas nacionais como o uso da quimioterapia (ARAÚJO, 2009).

O primeiro estabelecimento especializado no tratamento da tuberculose foram os sanatórios. Desenhado em 1854 por Hermann Brehmer (1826-1889), rapidamente se multiplicou por vários países europeus, chegando a converter-se no modelo de assistência para a tuberculose ao longo de toda a segunda metade do século XIX (ESPINOZA, 2009). Os sanatórios isolavam doentes, afastavam os indivíduos contaminados da sociedade evitando qualquer meio de contágio e também nos próprios sanatórios começaram a ser estabelecida a prevenção, higiene, educação. (ESPINOZA, 2008). O dispensário era uma unidade de saúde que desenvolvia ações voltadas à prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose, permitindo a utilização e difusão de novas técnicas terapêuticas (HIJJAR et al., 2007). Até 1940, o tratamento da tuberculose resumia-se em repouso e boa alimentação, dentro dos sanatórios e dispensários. Tentavam-se procedimentos como a ressecção do pulmão comprometido e o pneumotórax como terapêutica (GONÇALVES, 2000). O tratamento nos dispensários era designado à classe menos favorecida e suas atividades abrangiam exames de diagnósticos, encaminhamento para consultórios médicos, serviços de enfermagem e serviços de assistência social (ANTUNES; WALDMAN; MORAES, 2000).

Com a comprovação da eficiência da quimioterapia na cura da doença, evidenciada ao longo das décadas de 1950 e 1960, o tratamento passou a ser principalmente ambulatorial, tornando desnecessária, na maioria dos casos, a internação do doente. Consequentemente nas décadas seguintes, foram desativados os sanatórios e os cuidados com a doença passaram a ser totalmente ambulatorial (GONÇALVES, 2006).

Em 1925 foi criada primeira associação de socorro aos tubérculos com intuito de ajudar os doentes à mesma passou a distribuir medicamentos, roupas, alimentos, empréstimo de roupas de cama e cadeiras de rodas aos tubérculos, principalmente aqueles que não conseguiam se recuperar e se tornavam inválidos pela doença (ANTUNES; WALDMAN; MORAES, 2000).

O avanço mais importante na luta contra a TB surgiu na década de 1940 com o surgimento das drogas quimioterápicas, trazendo na maioria dos casos a cura e menor incidência nos anos seguintes. Na década de 1960 foi estabelecido o uso de

três antibióticos, ao mesmo tempo (CASTELAN, 2006). O esquema adotado na época consegue cura de 95% dos casos, mas sua administração, feita em regime de internação em sanatórios, isolava os pacientes da sociedade durante longos períodos (Souza et al., 2005). Na Europa o auge da doença ocorreu no início do século XIX quando estimativas demonstraram que um quarto da população veio a óbito por estarem contaminados com o bacilo da tuberculose. Algumas medidas adotadas no século XIX, como melhoria de saneamento básico e nas condições sócio-econômicas da população contribuíram para diminuição da mortalidade causada pela tuberculose na Europa (KANUNFRE, 2007). Com base em experimento bem conduzidos, em 1965 o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses, mantendo-se a estreptomicina, a isoniazida e o ácido para-amino-salicílico. Para o retratamento, foi proposto um esquema contendo o Etambutol, a Etionamida e a Pirazinamida. (CAMPOS; MELO, 2000).

No início do século XX, a doença tornou-se de maneira indiscutível um problema social, de ocorrência e propagação relacionada às condições de vida e de trabalho resultante da nova organização social trazida pelo processo de industrialização. Com os movimentos migratórios, grandes guerras, má distribuição de renda, envelhecimento da população e pouca informação sobre a forma de tratamento a doença, espalhou-se rapidamente causando uma calamidade pública em todo o mundo (CLEMENTINO et al., 2011). O comportamento da Tuberculose, nos últimos anos, recolocou a doença na agenda internacional como prioridade em saúde pública mesmo em cenários onde, doença apresentava-se sob controle (BRITO, 2008).

Conforme Neto, et al., (2001) deve-se apontar que, em muitos locais, assim como acreditam muitos profissionais de saúde, as autoridades deixaram o problema de lado como se fosse assunto resolvido. Afinal, já se conhece bastante a doença, sua fitopatologia, diagnóstica e esquemas de tratamento disponíveis. Os erros de avaliação do problema resultam em medidas tímidas no sentido de executar e por em funcionamento todos os recursos disponíveis, sejam os conhecimentos, sejam os serviços, abarcando desde políticas públicas do Ministério da Saúde, das Secretarias Estaduais e Municipais (WATANABE; RUFINO, 2001).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A TB é considerada uma doença que mais causa mortes em adultos decorrentes de um único patógeno (*M. tuberculosis*). Sendo responsável por altos índices de mortalidade em todo o planeta (PANDOLFI, et al., 2007). A incidência da doença em 1981 de 63,4/100.000 habitantes, oscilando de 48,2 a 53,8/100.000 habitantes de 199 a 1991. A análise por região mostra importantes diferenças entre coeficiente de 64,5/100.000 habitantes na região Norte contra 36,2/1000.000 habitantes a região Sul em 1990 (MENEZES et al., 1998).

Castelan, (2006) descreve a TB como a segunda maior causa de morte por doença infecciosa, após advento do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), principalmente em país subdesenvolvido e com grande aglomerado de pessoas; só no ano de 2.000 foram estimados 8 a 9 milhões de novos casos. Brito, (2008) descreve que aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo estão infectados com o bacilo, e portanto, em risco de processão para o adoecimento. Em torno de 8,4 milhões de pessoas desenvolvem a TB a cada ano, e 2 milhões morrem pela mesma.

A taxa de incidência anual no mundo em 1990 era de 125 casos por 100.000 habitantes, tonando-se maior até 2004, quando chegou a exceder 140/100.000, mas a partir de 2007 começou a cair, lentamente para 139/100.000, (J BRAS PNEUMOL, 2009). A mortalidade, que em 1990 era próximo a 29 casos por 100.000 habitantes, vinha aumentando até 2000, quando atingiu mais de 31/100.000 e, a partir daquele mesmo ano começou a diminuir, chegando a menos de 27/100.000, sendo responsável por aproximadamente 1,8 milhões de mortes em 2007 (CATANEO, 2009). O crescimento populacional nas periferias das grandes cidades contribuiu para o aumento do número de casos no país, tendo como agravante a associação da tuberculose com HIV; no Brasil 8% dos pacientes com tuberculose também tem HIV (MUNRÓ, 2008).

Aproximadamente 9,27 milhões de casos novos ocorreram em 2007 no mundo, desses 14,8% (1,37 milhão) são co-infectados pelo HIV. Um grupo de 22 países é responsável por 80% da transmissão da TB, entre eles Índia, Indonésia, Nigéria, e África do Sul ocupam as cinco primeiras posições. (HIIJAR et al., 2005).

A Região das Américas é responsável por 4% das notificações de TB a nível mundial, sendo notificados, em 2003, 227.551 casos por todas as formas, com taxa de 26/100.000 habitantes. (VENDRAMINI et al., 2007). O Brasil e Peru contribuem com 50%, somando Bolívia, Equador, Haiti, Guiana, México, Nicarágua, e Republica Dominicana, chegando a um percentual de 75% dos casos estimados (HIJJAR et al., 2005). A estimativa de incidência de TB para o Brasil, calculado pela OMS, estava ao redor de 110.000 casos/ano, e os detectados ficavam em torno de 80.000; em 2004, entretanto com as mudanças no sistema de notificação feitas pelo ministério da saúde neste mesmo ano, as estimativas de incidência e caso detectados diminuíram, ficando na casa de 92.000 novos casos em 2007, e notificados pouco mais de 70.000 casos (CATANEO, 2009). A taxa de incidência da TB por regiões variou aproximadamente em 30 casos/100.000 habitantes nas regiões sul e centro-oeste para aproximadamente 50 casos/100.00 nas regiões norte, nordeste e sudeste (J. BRAS. PNEUMOL, 2009).

Dados da SVS 2009, (Secretaria de vigilância Epidemiológica), ao analisar a incidência de TB ao longo dos anos, verifica-se uma redução, passando de 56 casos por 100.000 habitantes em 1995 para 38 casos por 100.00 habitantes em 2007 em todas as formas.

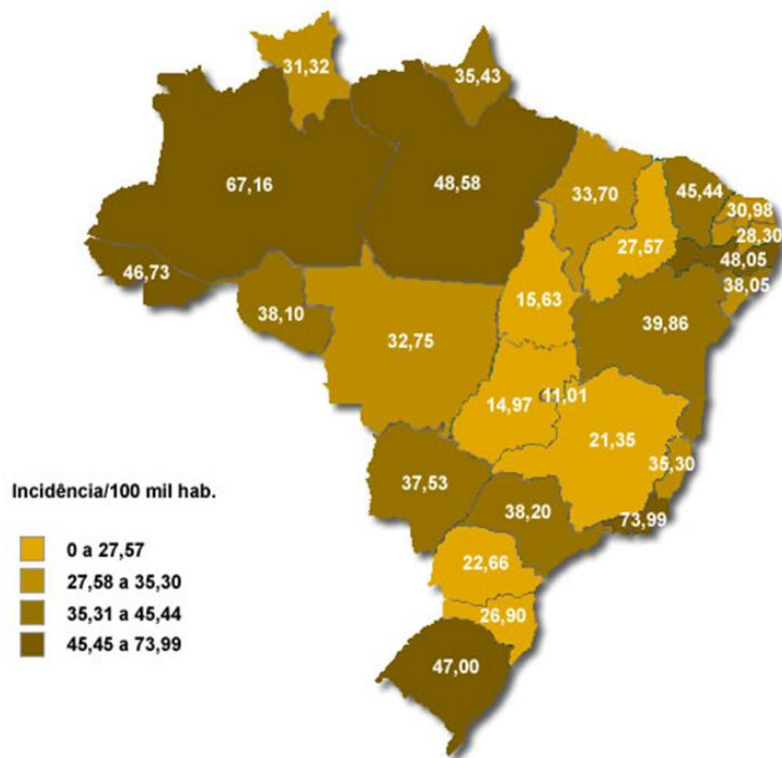


Figura 1. Taxa de incidência de tuberculose por unidade da federação (casos por 100.00 hab.)

Fonte: MS/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. (Brasil, 2009).

Enquanto que para os casos com BAAR+ (Bacilo Álcool Acido Resistente), esse indicador cai de 28 casos por 100.000 habitantes em 1995 e para 20 em 2007, revelando uma queda de 32,1% para todas as formas e 28,6% para BAAR+ neste período. O Brasil ocupa o 13º em incidência, com índice de 129.000 casos por ano e, entre eles apenas 90.000 mil são notificados (OLIVEIRA et al., 2008). Na sociedade brasileira, várias são as causas que contribuem para a propagação da doença: desemprego elevado, habitação precária, desnutrição e fome endêmica em níveis elevados (CASTELAN, 2006).

2.3 PATOGENIA

O *M. tuberculosis* é um bacilo ácido-álcool resistente, patogênico intracelular facultativo, particularmente dotado para penetrar nos macrófagos, possui grande capacidade de desenvolver mutantes resistentes, em ambientes desfavoráveis, cresce intermitentemente ou permanece dormente durante muito tempo (ALBUQUERQUE, 2007).

Esses bacilos são relativamente resistentes aos procedimentos convencionais de coloração. As células coradas com carbol fucsina não podem ser descoradas com ácido ou álcool e por isso são classificadas como ácido álcool resistente (LOPES, 2010). É um patógeno, que estabelece sua infecção, preferencialmente no pulmão, tem ação regulada pelo sistema imune do hospedeiro e, na maioria das vezes, é condicionado a um estado de latência (CASTELAN, 2006). No entanto quando transportado pelo sangue ou sistema linfático, os bacilos podem infectar quase todas as partes do corpo e geralmente afeta os gânglios linfáticos, articulações, ossos, rins, podendo também aparecer como tuberculose pulmonar e extrapulmonar. (CASTELAN, 2006).

O *M. tuberculosis* é um patógeno de multiplicação lenta e alta proporção de mutantes resistentes, com quatro mecanismos pelos os quais dão resistência às bactérias os quais são: conjugação, transformação, transdução e mutação. O microrganismo adquire resistência aos fármacos apenas por mutação (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007). O principal reservatório do bacilo da tuberculose é o homem, em algumas regiões o rebanho bovino doente e, em raras ocasiões, os primatas, aves e outros mamíferos também podem servir como reservatório, a principal fonte de transmissão é uma pessoa com a forma pulmonar, que elimina bacilos para o exterior, portanto sendo considerada bacilífera (MUNRÓ, 2008).

O bacilo pode ser inalado na forma de partículas expelidas pela saliva de um indivíduo infectado através da tosse ou espirro, podendo alcançar os alvéolos pulmonares desenvolvendo assim a infecção. A patogenia do *M. tuberculosis* depende de sua capacidade de sobreviver e crescer dentro dos macrófagos alveolares, inibindo a fusão vesicular com os lisossomos através dos sulfolípídeos (PANDOLFI et al., 2007). A transmissão por vias aéreas é a mais importante, pois

propaga rapidamente, sendo estimado que uma pessoa infectada, antes mesmo do diagnóstico e tratamento da doença, pode transmiti-la para mais cinco pessoas (CAMPOS; PIANTA, 2001). O período de incubação é de quatro a doze semanas após a infecção, com desenvolvimento de reação tuberculínica positiva, maioria dos casos novos ocorrem entre seis a doze semanas após o período de incubação, sendo transmissível enquanto o doente estiver eliminando bacilos (MUNRÓ, 2008).

Para que o microrganismo possa eclodir em uma pessoa são necessários alguns fatores intrínsecos como, indivíduos autoimunes, epidemia da AIDS, doenças genéticas, e extrínsecos como envelhecimento e crescimento da população, má condições de vida, o injusto acesso aos serviços de saúde e a sociedade menos assistida, esses fatores contribuem diretamente para o aumento da infecção. (MOREIRA et al., 2004). Figuram ainda como colaboradores da morbidade da tuberculose, a deterioração dos serviços públicos de saúde, a falha na distribuição de medicamentos para tratamento da tuberculose e a falta de pessoal treinado e capacitado para diagnóstico, a notificação e o acompanhamento do paciente tuberculoso (MASCARENHAS; ARAÚJO; GOMES, 2005).

A prevenção depende intimamente que os gestores de saúde realizem de modo eficiente as atividades de identificação dos novos casos como: rápida intervenção em grupos com maior risco (incluindo pessoas sem-abrigo e toxicod dependentes), controle adequado ao tratamento e prevenção do óbito principalmente nas áreas com maior transmissão da doença (BIERRENBACHI et al., 2007).

2.4 DIAGNOSTICO

A investigação da tuberculose deve ser conduzida pela anamnese buscando sempre a história pessoal, informações sociais, doenças anteriores, históricos familiares, contato com indivíduos portadores de tuberculose associado ao exame físico, conduzindo para a formulação da hipótese de diagnósticos, que serão quantificadas com exames complementares (CAMPOS, 2006). A investigação epidemiológica deve incluir o exame das pessoas que têm convivência com o doente, como o objetivo de descobrir a fonte de infecção. Vale ressaltar que a

melhor forma de prevenção da doença é a descoberta e cura de casos bacelíferos, sendo a baciloscopia um dos indicadores epidemiológicos de maior relevância, usado atualmente para expressar a magnitude do problema da tuberculose e sua tendência em uma sociedade (GAZETTA et al., 2008).

Os métodos de diagnóstico da doença dividem-se em bacteriológico, histopatológico, imunológicos e radiológicos (CAMPOS, 2006).

- ✓ Bacteriológicos: A bacteriologia ocupa um papel fundamental, permitindo, por meio do conhecimento dos vários aspectos da biologia do bacilo, a sua correta identificação, sendo um método prioritário para diagnóstico da tuberculose; considerado um dos mais utilizados na rotina dos serviços públicos de saúde, por ser mais rápido e de menor custo, porém, tem baixa sensibilidade, o que poderá prejudicar a precisão do resultado.(PAIVA, PEREIRA, MOREIRA, 2011).
- ✓ Prova Tuberculínica: No Brasil, a tuberculina usada é a PPD RT2, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml, equivalente a 2UT (unidade de tuberculina), após realização da injeção intradérmica esta produz uma pequena área de limites precisos, pálido com aspecto pontilhado como casca de laranja (MARTINS, 2006). O teste da tuberculina tem grande importância, sobretudo na detecção da infecção pelo bacilo e não na determinação da atividade da doença, a prova tuberculina positiva, isoladamente, indica apenas infecção e não necessariamente tuberculose doença (VENDRAMINI et al., 2003).
- ✓ Histopatológico: Este método é empregado principalmente na investigação das formas extrapulmonares. A lesão se apresenta como um granuloma geralmente com necrose de classificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas. Como estas apresentações ocorrem em outras patologias, o achado de BAAR na lesão é fundamental para auxiliar o diagnóstico da doença (PANDOLFI et al., 2007).
- ✓ Radiológicos: O exame radiológico permite a identificação de pessoas portadoras de imagens sugestivas de tuberculose ou outras patologias, no momento que o paciente apresenta baciloscopia positiva, sua função principal é permitir ou não, a exclusão de outra doença pulmonar associada, além de

avaliar a evolução radiológica do paciente, sobretudo aqueles que não respondem à quimioterapia (FERREIRA;GLASENAPP;FLORES, 2011).

- ✓ Técnica de Biologia molecular: O desenvolvimento de técnica de biologia molecular tem alterado profundamente a medicina moderna. Nos últimos anos, a análise de nucleotídeos específicos têm demonstrado ser de grande importância no diagnóstico de doenças genéticas, infecciosas, neoplásicas e causadas por bactérias (SPIES, 2007). Os novos métodos de diagnósticos vêm sendo desenvolvidos no intuito de substituírem os métodos diretos e o cultivo, sendo o teste ideal, pois apresenta alta especificidade, rapidez no resultado e redução dos custos (LIMA et al., 2008). O mecanismo genômico associado à resistência do *M. tuberculosis* geralmente envolvem mutações nos genes que codificam determinadas proteínas que são inibidas pelas drogas que as metabolizam. Através de métodos moleculares estas mutações podem ser detectadas com maior rapidez, alta sensibilidade e especificidade (FREITAS; SIQUEIRA; ALBANO, 2009). A reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR) vem ganhando destaque no campo da ciência, surgindo como uma ideia promissora da técnica de biologia molecular, diagnosticando rapidamente as doenças infecciosas (ASSIS et al., 2007).

2.5 TRATAMENTO

O tratamento da tuberculose é largamente dependente da aderência do paciente ao esquema a ser seguido. O esquema terapêutico atualmente em uso é altamente efetivo e cedido gratuitamente, com capacidade para curar praticamente todos os casos (CAMPANI; MOREIRA; TIETBOHEL, 2011). Apesar dos fármacos antituberculosos combaterem de maneira eficaz o microrganismo eles podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis, como: intolerância gastrointestinal que pode advir de qualquer fármaco usado levando ao aparecimento de inapetência, náuseas, azia, dor epigástrica e abdominal (ROSA, 2006). Os efeitos colaterais principalmente os mais graves, estão relacionados a uma taxa maior de abandono do tratamento, uma vez que acarretam maior tempo de terapia e maior número de hospitalização, consultas ambulatoriais e domiciliares (VIEIRA; GOMES, 2008). Uma

das medidas terapêuticas para a prevenção, em indivíduos contaminados pelo *M. tuberculosis* e com risco de adoecer é a quimioprevenção, que é definida como o uso de drogas capazes de impedir que um indivíduo contaminado pelo microrganismo venha desenvolver a doença (PAULA, 2009).

Os esquemas de tratamento da tuberculose no Brasil são padronizados desde 1979 pelo Ministério da Saúde (ARBEX et al., 2010). Na última norma técnica, publicada em outubro de 2009, o tratamento indicado para todos os novos casos de tuberculose pulmonar, extrapulmonar, assim como para todos os casos de recidiva e de retorno após o abandono do tratamento, é a utilização de quatro drogas: pirazinamida e etambutol, isoniazida e rifampicina (ARBEX et al., 2010).

Um esquema de tratamento para TB é adequado no momento em que oferece elevadas taxas de cura, poucos efeitos adversos e baixa resistência da doença. Com a associação da rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida, esses parâmetros são alcançados desde que os medicamentos sejam administrados nas doses corretas e pelo tempo adequado. Assim, podem alcançar taxas terapêuticas próximas a 100%, taxas de trocas de esquema por toxicidades menores do que 5% e taxas de recidivas também inferiores a 5% (PICON et al., 2007).

2.5.1 Drogas Anti-TB

As principais drogas de uso no tratamento da tuberculose são conhecidas como de primeira linha que envolve a associação dos fármacos Isoniazida (INH), rifampicina (RMP) e a pirazinamida (PRZ) por um período de seis meses. O etambutol (ETB) também é utilizado no tratamento quando não há resposta adequada ao esquema inicial. Durante o período de tratamento, o paciente recebe doses diárias dessas drogas, administradas em formulações separadas, sendo tomado um de cada vez, uma vez ao dia (ROSA, 2006).

2.5.2 Rifampicina

A rifampicina é um composto semi-sintético produzido a partir da rifamicina B, obtida pela fermentação do *Streptomyces mediterranei*. Essa rifamicina apresenta baixa atividade antibacteriana, no entanto, após transformação química ou enzimática, pode-se produzir a rifamicina SV que é muito mais potente que o seu precursor, a rifamicina B. Devido a esse resultado, a indústria farmacêutica produziu grande quantidade de análogos da rifamicina SV, sendo a rifampicina o que apresentou melhor atividade antibacteriana com ótima disponibilidade oral (LEAL, 2010).

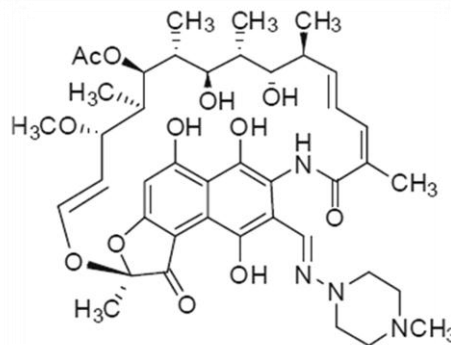


FIGURA 02. ESTRUTURA QUÍMICA DA RIFAMPICINA

FONTE: LIMA et al., 2011.

O mecanismo de ação do fármaco é baseado durante a fase de crescimento do microrganismo unindo-se ao RNA polimerase, bloqueando assim, a síntese de RNA mensageiro que produzirá proteínas essenciais para a informação genética do microrganismo. Tem como metabolito ativo o desacetilrifamicina, transformado rapidamente e liberado na circulação entero-hepática (SOUZA, 2005).

A rifampicina é uma droga potente contra o *M. tuberculosis* e atua semelhantemente em outros patógenos do mesmo gênero, incluindo *M. leprae*, *M. Kansassi*, *M. phlei*. A biodisponibilidade após administração oral é próxima a 100% mantendo concentrações séricas terapêuticas ativas por 12 a 16 horas (BISAGLIA et

al., 2010). O tratamento com rifampicina pode induzir a disfunção hepatocelular no início do tratamento. A rifampicina é um indutor potente do sistema hepático CYP450 aumentando assim o metabolismo de muitos outros compostos. A rifampicina interage também com outros fármacos antirretrovirais e afeta os níveis plasmáticos dessas drogas, causando maior hepatotoxicidade (TOSTMANN et al., 2009).

2.5.3 Isoniazida

A isoniazida (INH) é uma hidrazida do ácido isonicotínico, descoberto em 1952, pó cristalino branco ou cristais incolores solúveis facilmente na água, ligeiramente solúveis no álcool e muito pouco solúveis no éter (Lima et al., 2011). A isoniazida é um pro-fármaco originado de um metabolito potente, ligando-se a proteína ACP redutase NADH-específico capaz de oxidar os grupos protéicos que iriam atuar na síntese do ácido micólico, sendo assim, com a depredação do mesmo ocorrerá à morte bacteriana. A monoterapia com isoniazida tem sido empregada para tratamento da TB latente (TIBOLA, 2009).

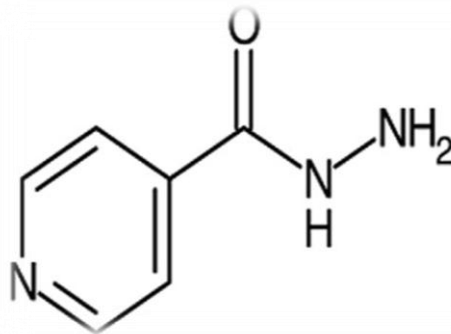


FIGURA 03. ESTRUTURA QUÍMICA DA ISONIAZIDA

FONTE: LIMA, et al., 2011

A (INH) tem rápida absorção no trato gastrointestinal e apresenta ampla distribuição pelos tecidos e líquidos corporais têm boa penetração no tecido caseoso, e sua concentração é inicialmente mais elevada no plasma e no músculo

que no tecido infectado, porém este último retém o fármaco por longo período de tempo, em quantidades bem acima das necessidades para ação bacteriostáticas (LEAL, 2010).

A (INH) é empregada tanto para o tratamento como para a prevenção da TB. É administrada por via oral, atingindo concentração plasmática máxima de uma a duas horas após a administração sem interrupção. Por ser um medicamento de excreção pelos rins, requer ajuste da dose, se administrado a pacientes com insuficiência renal (BISAGLIA et al., 2010) . A isoniazida é a droga eleita para a quimioprevenção da TB após três horas de sua administração a concentração inibitória mínima no sangue é de 50 a 90 vezes maior do que o necessário para eliminar o bacilo da tuberculose. Além do mais, tem forte poder bactericida, sendo o fármaco com maior número de reações adversas descritas, além de apresentar baixo custo (TIBOLA, 2009).

2.5.4 Pirazinamida

A Pirazinamida (PRZ) é um pó cristalino branco, ligeiramente solúvel na água, pouco solúvel no álcool, éter e no cloreto de metila. Sua síntese foi descoberta pela primeira vez em 1936, a sintética é baseada na esterificação do ácido pirazinóico, com ácido clorídrico em metanol, que leva a obtenção do pirazinoato de metila, que após sofre uma reação de substituição por adição de **NH₃** à carbonila é eliminado com a produção da PRZ (LIMA et al., 2011)

A PRZ tem habilidade de inibir a população dos bacilos semi-dormentes residindo em meio ácido, e que não são efetivamente mortos quando administrado outra droga antimicrobiana. Por esta droga possuir atividade frente ao bacilo, a adição desta no esquema de tratamento da TB possibilitou a redução de nove para seis meses de tratamento (SPIES, 2007).

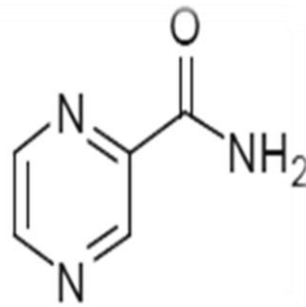


FIGURA 04. ESTRUTURA QUÍMICA DA PIRAZINAMIDA

FONTE: LIMA et al., 2011.

A PRZ possui ação bactericida para bacilos intracelulares, mas se utilizada isoladamente, leva ao rápido desenvolvimento de resistência, administração por via oral, é bem absorvido pelo trato gastrointestinal (BISAGLIA, 2010). O fármaco possui mecanismo de ação não completamente esclarecida, porém acredita-se que sua metabolização seja hepática, aproximadamente 70% do fármaco é excretada pela urina (3% de formação não metabolizada), principalmente por filtração glomerular, com meia-vida de 9-10hs, mas pode atingir até 26h em paciente com insuficiência renal se não houver a correção da dose (ARBEX et al., 2010).

2.4.5 Etambutol

O etambutol (ETB) é um composto sintético, que possui atividade bacteriostática com baixa solubilidade em água sendo rapidamente absorvido após a administração oral. É uma droga amplamente utilizada no esquema primário de tratamento da tuberculose, pois atua diretamente sobre a síntese do *M. tuberculosis* e outras microbactérias (LIMA, 2011).

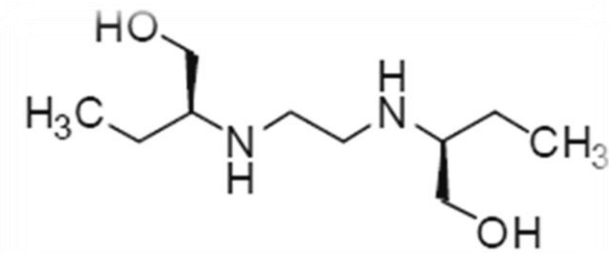


FIGURA 05. ESTRUTURA QUÍMICA DA ETAMBUTOL

FONTE: LIMA, et al., 2011

Utilizado no tratamento da tuberculose, atuam sobre os bacilos intracelulares e extracelulares, normalmente os de multiplicação rápida, sua ação é bacteriostática nas doses usuais, apresentando poucos efeitos colaterais (ARBEX et al., 2010). É bem absorvido por via oral e excretado por via renal, devendo ter doses corrigidas na insuficiência renal, tem sido a droga de escolha para associar ao esquema I (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) quando se deseja uma segurança maior em evitar resistência aos fármacos, ou abandono do tratamento com nova iniciativa e tratamento em regiões onde a dificuldade de monitoramento da quimioterapia (NADER, 2008).

2.6 TRATAMENTOS DIRETAMENTE OBSERVADO DE CURTA DURAÇÃO (DOTS)

DOTS compreende tratamento diretamente observado de curta duração. A estratégia do DOTS caracteriza-se pelo monitoramento dos pacientes em uso de medicamento e observação da administração adequado do mesmo. Constitui-se por um corpo de medidas que se completam, constituído pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como cinco componentes importantes (MUNIZ, 2006): 1) detecção de casos por baciloscopia entre os que apresentam sintomas respiratórios característico com a doença; 2) tratamento padronizado, diretamente observado e monitorado; 3) fornecimento regular de medicamentos; 4) Registro e informação que assegure a avaliação do tratamento; 5) prioridades entre as políticas publicam de saúde (SÁ et al., 2008).

Em 1998, ocorreu à implantação do Plano Nacional de controle da Tuberculose (PNCT) no Brasil definindo a tuberculose como prioridade entre as

políticas pública de saúde, estabelecendo diretrizes para ações, e fixa metas para o alcance de seus objetivos (SOUZA, 2005). Segundo Villa, (2010) as estratégias consistem em aumentar as taxas de cura acima de 95% até mesmo nos países mais pobres, prevenindo novas infecções por indivíduos com possível desenvolvimento de resistência a drogas em uso.

No Brasil, a estratégia DOTS foi adotada em 1998 no Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Em 1998 a estratégia DOTS estava disponível apenas para 3% da população. Com aumento de 34% em 2003 e atualmente cobre 75% da população brasileira (PAULA, 2009). O paciente em DOTS não fica só com a responsabilidade de adesão ao tratamento, os profissionais de saúde, secretarias governamentais, e a comunidade também compartilharam com a responsabilidade, e a estratégia fornece uma série de serviços de suporte que o doente necessitava para continuar o tratamento sem interrupção (GONZALES et al., 2008).

Para um efetivo controle da tuberculose é necessário organizar os serviços de saúde, considerando a flexibilidade das equipes no acompanhamento do paciente, podendo a supervisão ocorrer no próprio domicílio ou mesmo no local de trabalho, além de poder ser realizada por alguém treinado, responsável que o paciente aceite (PAULA, 2009).

Diante do quadro de persistência e crescimento da tuberculose no Brasil, os maiores desafios do PNCT, consistem em ampliar suas metas que são: o Tratamento Supervisionado (TS), cobertura das ações de controle da TB, diminuir o número de abandono e incrementar a taxas de cura (SOUZA, 2010). Anualmente, cerca de 75.000 casos de TB são notificados no Brasil. O Ministério da Saúde propôs um novo sistema de tratamento para a doença, à partir de 2009. Basicamente, as mudanças promovem: alteração das dosagens de pirazinamida e Isoniazida; introdução de uma quarta droga, o etambutol, nos dois primeiros meses de tratamento; e formulações dos quatros princípios ativos em um único comprimido melhorando a aceitação do paciente (SIQUEIRA, 2010). Segundo, a Secretaria de Vigilância em saúde (SVS, 2009), O acréscimo do etambutol no tratamento aumentara significativamente a proteção contra a expressão fenotípica de possíveis mutações genéticas do *M. tuberculosis* especialmente a multirresistência. A escolha da droga para compor o novo esquema deve-se a sua ampla e longa utilização na maioria dos países afetados pela tuberculose, demonstrando elevada eficácia e

segurança. Os medicamentos para tratamento da tuberculose é distribuído pela rede pública de saúde, totalmente gratuito e segue-se um esquema terapêutico que combina várias drogas (SPIES, 2007).

Tratamento padrão para a TB primária

Fármaco	Tempo de uso	Ação principal
Isoniazida	6 meses	Bactericida
Rifampicina	6 meses	Bactericida
Pirazinamida	2 meses	Esterilizante
Etambutol	2 meses	Prevenir a resistência

FONTE: Revista Virtual Química 2011

No Brasil o esquema medicamentoso para tratamento da TB é padronizado de acordo com a forma clínica e a história de tratamento anterior. Qualquer que seja o esquema adotado, a posologia é de uso diário. (SOUZA; SILVA, 2010).

A terapêutica ainda é longa (seis meses), e seu abandono ou irregularidade de administração são frequentes, constituindo ainda hoje no século XXI, um dos maiores desafios para os gestores de saúde (WENDLING; MODENA; SCHALL, 2012). Entre os principais aspectos relacionados à dificuldade de aderência ao tratamento medicamentoso da tuberculose estão à terapia prolongada e o aparecimento de efeitos adversos como desconforto abdominal, anorexia, astenia e náuseas, com ou sem vômitos, podendo-se observar icterícia, apresenta ainda intolerância gastrointestinal que pode aparecer de qualquer um dos fármacos administrados (ROSA, 2006). Outro efeito adverso comum no uso medicamentos para tratamento da tuberculose é a hepatotoxicidade. A maioria das drogas administrada é metabolizada no fígado tornando este órgão vulnerável a lesões hepáticas, acarretando sintomas indesejáveis levando ao abandono do tratamento (TOSTMANN et al., 2009). Elevação das transaminases hepáticas sem apresentação clínica é um episódio comum após o tratamento anti-TB, mas a hepatotoxicidade sintomática pode ser fatal se não houver intervenção. A partir da primeira linha de anti-tuberculástico administrado, isoniazida, rifampicina e

pirazinamida, já poderá haver potencial comprometimento do fígado (KHALILI, 2009). O abandono do tratamento é comum entre os que aderem à terapia, caso isto ocorra, é necessário o reinício do tratamento e a utilização de outros fármacos, devido ao aparecimento de cepas resistentes (SOUZA, 2005).

A forma clínica da doença caracterizam-se por 60,7% pulmonares com baciloscopia positiva, 24,9% pulmonares sem confirmação bacteriológica e 14,4% extrapulmonares (pleurais e ganglionares periféricas principalmente). A TB no Brasil predomina no sexo masculino, na relação de 2 para 1, em relação o sexo feminino (HIJJAR, 2005). Assim como em qualquer outra doença infectocontagiosa, a suspeita da TB começa com a presença de um quadro clínico arrastado de febre baixa, sudorese noturna, indisposição astenia e perda de peso, podendo vir acompanhada ainda de vários outros sintomas. Quando a lesão é pulmonar, pode haver tosse produtiva acompanhada de sangramento respiratório. Nas formas extrapulmonares, os sinais e sintomas dependerão do órgão afetado. (CAMPOS, 2006). O diagnóstico tardio da TB pode resultar apresentações mais grave da doença, com maiores sequelas em longo prazo, maior mortalidade e perpetuação da cadeia de transmissão, os sinais e sintomas precoces e o pronto início do tratamento medicamentoso são fundamentais para um efetivo controle da doença. O conhecimento dos fatores associados ao atraso no diagnóstico pode ser importante para apontar possíveis estratégias para redução desse atraso (Machado et al., 2011). Fatores relacionados ao doente bem como aos serviços de saúde podem contribuir para essa demora na realização do diagnóstico da tuberculose muitos desses estão interligados à organização dos serviços de saúde seja eles público ou privados (OLIVEIRA et al., 2010). O fato de os indivíduos infectados não terem acesso aos serviços de saúde contribui para que muitos casos não sejam diagnosticados, contribuindo assim uma desigualdade em saúde. A deterioração dos serviços público de saúde vem resultando em dificuldades de acesso a esses serviço, dificuldades de acesso a informação, falha na distribuição de fármacos anti-tuberculose e recursos humanos treinados, notificação e acompanhamento do paciente com TB, figurando obstáculo para o controle da doença (SCATENA et al., 2008).

A prevenção da doença depende intimamente que os gestores de saúde realizem de modo eficiente as atividades de identificação dos novos casos como:

rápida intervenção em grupos com maior risco (incluindo pessoas sem-abrigo e toxicodependentes), controle adequado ao tratamento e prevenção de novos casos principalmente nas áreas com maior transmissão da doença (BIERRENBACH, 2007).

2.7 CUIDADOS FARMACÊUTICOS AOS PACIENTES COM TUBERCULOSE.

Por mais conhecida que seja a tuberculose, sua forma de transmissão e como evitar o contágio, ainda falta informações para o paciente em fase de tratamento. Pois muitos deixam de tomar os medicamentos receitados, logo após os primeiros dias de tratamento, quando já esta surgindo diminuição dos sintomas e pequena melhora no quadro clínico da doença. Isso é grave, porque a interrupção causa resistência das bactérias aos medicamentos administrados e ineficiência do tratamento (DALENOGARE, 2009). Quando a terapia aplicada é interrompida pelo doente, os bacilos evoluem rapidamente para forma mais resistente, a chamada resistência adquirida ou multirresistência as drogas. Deixando de fazer o tratamento adequado os sintomas da tuberculose voltam a se manifestar, então o doente terá que reiniciar o tratamento, mas o bacilo já estará mais resistente aquele medicamento usado de início, necessitando então de medicamentos mais potentes, mais raros e mais caros e com uma terapia mais longa.

O Farmacêutico tem a responsabilidade de acompanhar constantemente o paciente em fase de tratamento da tuberculose, avaliar a utilização de medicamentos, evitar usos incorretos e, ainda, educar a população e informar aos profissionais das Equipes de Saúde da Família sobre o uso racional das drogas anti-TB por intermédios de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e uso (BRASILEIRA, 2008). Além de acompanhar o tratamento da tuberculose, é dever do farmacêutico informar à população sobre a transmissão e orientar quanto seus efeitos adversos causados, pois poucos têm informação sobre os efeitos colaterais dos medicamentos usados no tratamento, que levam muitos a desistirem do tratamento aja visto que estes efeitos adversos causam reações indesejadas no início do tratamento, mas que é passageiro, porém algumas drogas podem evoluir

para a chamada resistência medicamentosa podendo levar o organismo a desenvolver mutagenicidade deriva de qualquer uma das drogas (SANTOS, 2012).

2.8 AGENTES MUTAGÊNICOS

A ingestão de alimentos e medicamentos é uma das principais vias de exposição do homem a diferentes compostos, visto que uma mistura complexa de agentes químicos é encontrada nos alimentos e medicamentos. Algumas das substâncias presentes podem ter efeitos mutagênicos e/ou carcinogênicos isto é podem induzir a mutações no DNA, e podem favorecer o desenvolvimento de tumores enquanto outras podem atenuar ou anular tais efeitos (ANTUNES; ARAÚJO, 2000). Algumas alterações provocadas por agentes químicos, físicos ou biológicos são prejudiciais às células, uma vez que afetam processos vitais como a duplicação e a transição gênica. As alterações também podem causar mutações e aberrações cromossômicas, fenômeno esse que pode levar ao aparecimento de câncer e até a morte celular (BARBOSA et al., 2008).

Uma substância é considerada mutagênica quando tem a capacidade de reagir com o DNA diretamente ou após sua ativação metabólica, produzindo danos em sua estrutura ou função. Ocorrendo a mutação (BARBOSA et al., 2008).

As microbactérias produzem enzimas hidrolíticas ou fármaco-modificadores como as β -lactamases entre os fatores acetiltransferase. Estes fatores explicam a resistência natural de muitas espécies de microbactérias aos antibióticos usados frequentemente no tratamento da TB. Quando exposto ao tratamento medicamentoso, estas drogas criam uma pressão seletiva para mutantes resistentes (ROSSETTI, 2002).

2.9 TESTES DE MICRONÚCLEOS.

O micronúcleo é um núcleo adicional e separado do núcleo principal de uma célula durante a divisão celular por cromossomos ou fragmentos de cromossomos que se atrasam em relação aos demais. Resulta de alterações estruturais

cromossomas espontâneos ou experimentais induzidos, ou ainda de falhas no fuso celular, são menores que o núcleo principal (KERN, 2006).

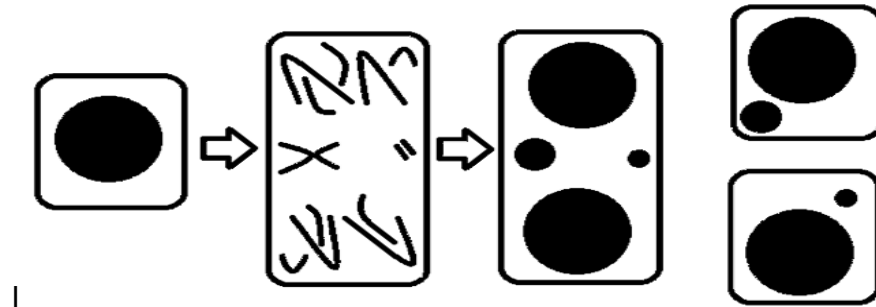


FIGURA 06. Formação de micronúcleos.

Fonte: Fão et al., 2012

Os efeitos mutagênicos podem ser observados por meio da formação de micronúcleos, que são pequenos corpos contendo DNA (ácidos desoxirribonucleicos), localizados no citoplasma, resultantes de quebras cromossômicas, formando fragmentos acêntricos, como cromossomos inteiros que não se predem ao fuso mitótico e se atrasam durante a anáfase do ciclo celular (FÃO et al., 2012). O teste de micronúcleo é um teste realizado no intuito de detectar substâncias mutagênicas que quebram os cromossomos ou interferem na formação do fuso mitótico, alterando a distribuição equitativa dos cromossomos durante a divisão celular (FLORES; YAMAGUCHI, 2008).

Vários estudos têm comprovado a eficácia do teste de micronúcleo como indicador de danos citogenéticos em células do epitélio de revestimento oral, brônquico e esofágico. Um elevado aumento da frequência de micronúcleos na mucosa oral é indicativo de elevação das taxas de mutação e esta intimamente relacionada com o desenvolvimento de carcinomas de mucosa oral (CARVALHO et al., 2002). O aspecto mais importante do Teste de Micronúcleo é que permite identificar eventuais aumentos na frequência da mutação em células que são expostas a uma gama de agentes genotóxicos, por isso capaz de expressar os danos no cromossomo. Assim o teste de micronúcleo é originalmente, entre os testes citogênicos o que fornece uma medida de confiança da perda do cromossomo e da ruptura (FLORES; YAMAGUCHI, 2008).

O teste de micronúcleo é um teste considerado um procedimento, rápido, barato, não invasivo, podendo ser repetido várias vezes, para prevenção e monitoramento de pessoas que fazem uso abusivo de álcool, tabaco, medicamentos e/ou outras substâncias mutagênicas (CARVALHO et al., 2002).

Os anti-tuberculásticos são fármacos que agem no sentido mais genuíno do termo, *farmakon*, do grego, que significa aquilo que é simultaneamente veneno e remédio, com potencial de cura, mas também de provocar efeitos adversos de variável natureza e gravidade, alguns dos quais podendo ser fatal (BISAGLIA et al., 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Identificar a frequência de micronúcleosem células bucais de indivíduos em fase de tratamento por drogas antituberculáticas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular diferenças celulares entre indivíduos normais e tuberculosos durante o tratamento antituberculástico.
- Monitorar danos genéticos em portadores de tuberculose;
- Caracterização social e demográfica dos pacientes com tuberculose pulmonar;
- Favorecer um controle saudável associado à idade, gênero e renda familiar.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAL E MÉTODOS

4.1.1 Populações Amostradas

Este trabalho foi desenvolvido com a participação dos portadores de tuberculose pulmonar atendidos no Posto de Saúde do (setor 2) do município de Ariquemes-RO.

Após receber parecer favorável do comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Luterano de Manaus – CEULM / ULBRA, (anexo 1) foram selecionados aleatoriamente 5 voluntários que compareceram no Posto de Saúde supracitado com diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- a) Possuir idade superior a 18 anos;
- b) Ambos os gêneros;
- c) Possuir tuberculose pulmonar primária;
- d) Ter iniciado o tratamento de tuberculose de primeira linha ou esquema 1 (RHZE) por no mínimo 30 dias;
- e) Estar ciente e de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Como critérios de exclusão serão considerados:

- a) Uso de medicamentos que não sejam Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida ou Etambutol;
- b) Estiver realizado tratamento fitoterápico para qualquer enfermidade;
- c) Possuir ulcerações ou outras lesões na cavidade oral;
- d) Uso de enxaguante bucal diariamente;
- e) Portadores de HIV-1, neoplasias ou doenças auto-imunes.

4.1.2 Controle

Para o grupo controle foram selecionados aleatoriamente (no pátio) 5 voluntários, acadêmicos da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA), que não possuíam história de tuberculose (pulmonar ou não) de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- a) Possuir idade superior a 18 anos;
- b) Ambos os gêneros;
- c) Não possuir ou ter possuído tuberculose pulmonar;
- d) Estar ciente e de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Como critérios de exclusão serão considerados:

- a) Tratamento medicamentoso ou fitoterápico para qualquer enfermidade nos últimos seis meses;
- b) Possuir ulcerações ou outras lesões na cavidade oral;
- c) Uso de enxaguante bucal diariamente;
- d) Portadores de HIV-1, neoplasias ou doenças auto-imunes.

4.1.3 Procedimentos Gerais

Este trabalho compreendeu sucessivamente a acolhida e apresentações: TCLE e (Apêndice 1), avaliação e aplicação de um questionário simples objetivo (Apêndice 2), retirada (por esfoliação) da mucosa oral, preparação de lâminas e contagem e identificação de alterações celulares.

4.1.4 Avaliação e Questionário

Os voluntários tuberculosos foram avaliados individualmente no Posto de Saúde do setor 2 ou em sua própria residências (apenas no caso dos mesmos não poderem se deslocar até o local da coleta). Os acadêmicos voluntários (controle) foram avaliados no laboratório de Parasitologia da FAEMA. Para todos os

voluntários (tuberculosos e controle)foi aplicado um questionário simples e objetivo. (Apêndice 2).

4.1.5 Procedimentos para Amostragem

Todos os voluntários (controle e tuberculosos) realizaram enxágue bucal com água destilada (em três repetições) para remover restos de saliva e mucosas de superfície. Em seguida foram realizada esfoliação no interior de ambas as bochechas para maximizar a amostra celular e eliminar qualquer viés desconhecidos que podem ser causados por amostragem em apenas uma face.



Figura 7- Escova de amostragem (Papanicolau)

Fonte:Cralplast, 2011.

Conforme Thomas et al., (2009) a esfoliação foi obtida utilizando uma escova de amostragem descartável semelhante a utilizada para o exame Papanicolau, realizando 10 rotações da escova em movimentos circulares contra a parede das bochechas, iniciando no centro das bochechas e aumentando gradativamente a circunferência produzindo um efeito de espiral para aumentar a amostragem de uma área maior e evitar a erosão contínua em uma única região.

4.1.6 Armazenamento e Transporte da Amostra

Após a esfoliação, a cabeça da escova foi colocada em um recipiente (tubo de ensaio) com uma solução tampão contendo: 0,01 M Tris Hidroclorato (tris-HCL), 0,1 M Ácidoetilenodiaminotetracético (EDTA) e 0,02 M Cloreto de sódio (NaCL) com pH 6,8, girando de modo que as células ficaram desalojadas e liberadas na borda interna do recipiente, em seguida os tubos foram vedados firmemente a fim de evitar o extravasamento de células (durante o transporte para o laboratório) e em seguida agitados para dissolver a esfoliação.

4.1.7 Preparação das Lâminas

No laboratório de Bioquímica da FAEMA os tubos foram centrifugados a 10.000rpm por 10 minutos, em seguida, o sobrenadante foi descartado e 5 ml da solução tampão foi adicionada para mais uma "lavagem" em vórtex das células favorecendo a remoção de bactérias. Esse procedimento foi repetido mais duas vezes, totalizando três lavagens. Na última lavagem, foi acrescentado uma mistura homogênea de triarilmetano a 0,1 % e xantenos a 0,1% (primeiro e segundo frasco do Kit Panótico Rápido LB) em proporção a três quartos do pellet branco ao fundo do tubo e em seguida novamente suspenso em vórtex.

Em sequência, para o preparo das lâminas, foi retirado a solução do tubo e pingado 3 gotas em lâminas pré aquecidas à 37°C com auxílio de uma pipeta de Pasteur (Figura 8) e colocadas para secar em temperatura ambiente durante 10 minutos.



Figura 8 - Pipeta de Pasteur

Fonte: Pro-analise, 2011.

Após a secagem as lâminas foram inseridas em uma solução de tiazinas a 0,1 % (terceiro frasco do Kit Panótico Rápido LB) sendo mergulhadas 10 vezes no recipiente com submersão de 1 segundo de duração. Posteriormente, as lâminas foram lavadas em água destilada para retirar o excesso de corantes e secas à temperatura ambiente.

4.1.8 Critérios de Identificação e Contagem

Em cada lâmina foram contabilizados fragmentos extra-cromossômicos de DNA citoplasmáticos que serão contados como micronúcleos.

A análise das células foi feita com auxílio de um microscópio comum, binocular com lente objetiva de 100X e oculares de 10X.

Para os critérios de marcação e identificação dos tipos de celulares serão utilizadas as metodologias utilizadas por Thomas *et al.*, 2009; Tolbert *et al.*, 1991.

Conforme Thomas *et al.*, (2009), as células com micronúcleos (MN) foram caracterizadas pela presença de dois núcleos, sendo um núcleo principal e um núcleo menor (variação entre 03/01 e 16/01).

Foram contabilizadas 1.000 células por indivíduos e identificado o número de MN em 1.000 células.

Após a variável em questão (micronúcleo) ter passado pelo teste estatístico (Biostat 5.0) de normalidade Shapiro-Wilk, aplicou-se o teste t de Student para verificar se havia diferença estatística entre as medias dos grupos supracitados.

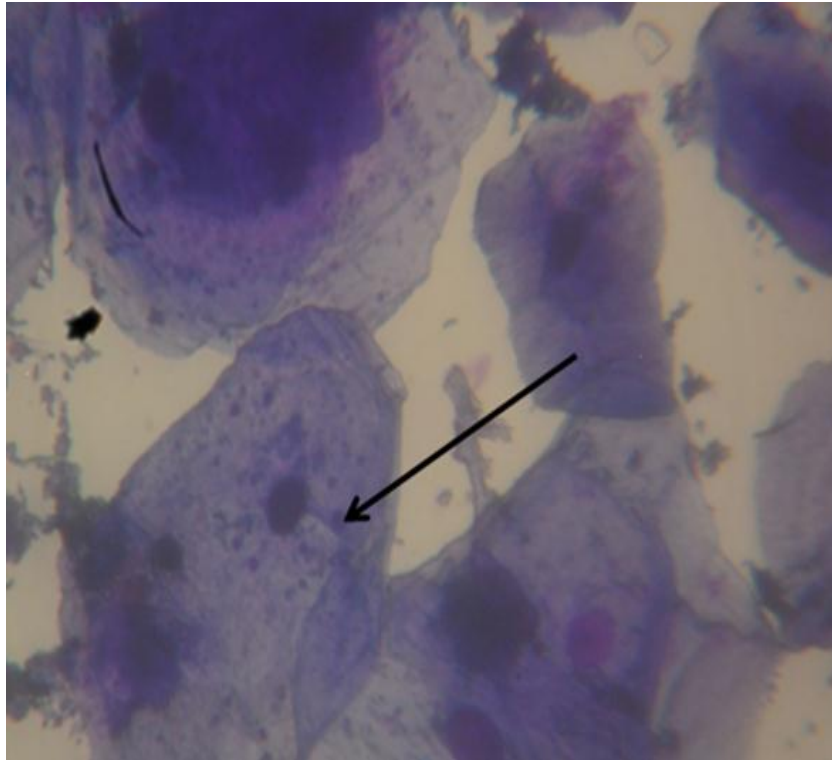


FIGURA9 – MICRONUCLEO

Fonte: o autor

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISES DE MICRONÚCLEO

Os resultados obtidos por meio da análise mutagênica das células esfoliadas da mucosa oral estão representados na (tabela 1)

Tabela 1. Número e média de Micronúcleo (MN) em células bucais no grupo dos voluntários em uso de drogas antituberculínicas e voluntários do controle negativo a cada 1000 células por lâminas.

Controle Negativo		Em Tratamento	
Voluntários	MN	Voluntários	MN
1	16	1	26
2	10	2	32
3	8	3	36
4	5	4	57
5	13	5	38
6	9	6	22
7	13	7	29
8	16	8	42
Total	90		282
Média	11,2		35,2

Observando os dados da tabela acima, nota-se a média de 11,2 micronúcleos por 1000 células no grupo controle, ou seja, mostrando que a mesma encontra-se dentro dos valores de normalidade para o presente trabalho.

O grupo em tratamento antituberculínico obteve uma média de 35,2 ($P < 0.001$) micronúcleos por 1000 células, apresentando significância estatística quando comparadas com o controle negativo, mostrando que os indivíduos que fazem uso de drogas anti-TB possuem um fator de risco para mutações das células bucais.

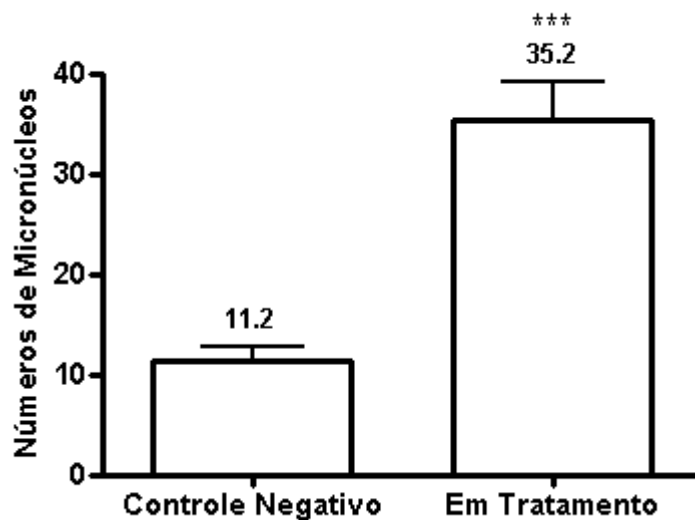


GRAFICO 1 - Média de números de micronúcleo encontrados em 1000 células bucais. Significativo para *** ($P < 0.001$).

A população humana esta constantemente exposta a agentes tóxicos e estes em sua grande maioria são mutagênicos, agentes quimiopreventivos capazes de agir concomitantes contra estes agentes seria a melhor estratégia de prevenção de neoplasias. Porém é extremamente delicado fazer esta estimativa visto que os agentes mutagênicos estão livres no ambiente.

Comparando os resultados acima, os valores apontam prevalência maior de micronúcleos no grupo em tratamento, estes aumentos justificam a correlação positiva entre os indivíduos em tratamento com drogas antituberculosa, onde os mesmos poderão desenvolver mutações genicas. Em consonância com Flores; Yamaguchi et al., (2008), é preocupante o aumento da ação mutagênica, pois muitas se manifestaram após anos, aumentando os danos causados no organismo, trazendo sérias consequências ou malformações congênitas, caracterizando os chamados efeitos cumulativos, o que contribui para a exposição a agentes genotóxicos. Alguns voluntários em tratamento faz uso de outras substancias, tais como cigarro e hipertensivos, sendo considerado um fator importante para aumentara exposição aos agentes mutantes.

De acordo com Rickes et al., (2010), Algumas variáveis sócio demográficas, hábitos de vida e algumas doenças influenciam diretamente sobre a incidência de micronúcleos, também corroboram para tal alterações idade e exposição a agentes

tóxicos. Em relação à idade, o voluntário em tratamento com maior idade apresentou maior número de micronúcleos em relação aos outros voluntários.

Dentre os voluntários em tratamento anti-TB apenas um fazia uso crônico de tabaco, sendo que o mesmo apresentou maior número de micronúcleos em relação ao voluntário com maior idade. Segundo Furtado, 2002, pessoas em uso de cigarros apresentam maiores complicações pulmonares, fumantes tem 70% maior risco de morte por câncer, doenças cardiovasculares, quando comparada a não-fumantes, com diagnósticos confirmados para tuberculose os problemas pulmonares se tornam maiores, visto que a mesma acomete principalmente os pulmões.

Em consonância com Lima et., 2011, os fármacos para tratamento da TB resistente preconizado pela Organização Mundial de Saúde, tem duração que varia entre 18 e 24 meses, mais potente que os de primeira escolha, e melhor tolerado pelo paciente, porém algumas desvantagens contribuem para o fracasso do esquema terapêutico. Esses fármacos são extremamente tóxicos podendo causar danos irreversíveis ao organismo.

CONCLUSÃO

Conclui-se com o presente estudo que os pacientes em tratamento com drogas anti-TB apresentaram efeito mutagênico ($P < 0.001$) quando comparadas com o controle negativo. Observou-se também que os voluntários em tratamento e que fazem uso frequente de tabaco tiveram as concentrações maiores de micronúcleo quando comparadas ao grupo controle, sendo consideradas prováveis referências malélicas para efeitos mutagênicos em células da mucosa oral em humanos, outro fator importante observado no estudo foi o aumento de micronúcleos nos voluntários em tratamento com maior idade, visto que a velhice contribui para o aparecimento da doença, pois o bacilo permanece por muito tempo na forma dormente.

Devido à grande eficácia do teste de micronúcleo para identificar danos mutagênicos em células esfoliadas da mucosa oral a metodologia aplicada foi satisfatória para o presente trabalho. Sugerem-se novos estudos com diferentes concentrações a fim de eliminar possíveis fatores limitadores, tanto em células humanas como também em células vegetais. Sugerem-se ainda novas pesquisas excluindo tabagistas, diferenças exorbitantes entre idades e etilistas crônicos a fim de evitar fatores que possam falsear o resultado ou apresentar falsos positivos.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. I. C. Formulação em pediatria: Preparação e avaliação de uma forma magistral líquida oral de pirazinamida, Dissertação (Mestrado) em Farmácia Hospitalar Universidade Lisboa. 2007. Disponível em:<http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/225/1/17696_Tese_Mestrado_Pirazinamida_2007.pdf>. Acesso em 16 jun. 2012.

ARAUJO, G. D. **Representações sociais da tuberculose construídas por paciente em regime profissional.** Universidade do Estado de Minas Geras-UEMG, 2009. 101 p. Dissertação (Mestrado) – Fundação Educacional de Divinópolis, FUNEDI, Divinópolis - MG, 2009. Disponível em:<<http://www.funedi.edu.br/files/mestrado/dissertacoes2010/pt-br.php>>. Acesso em 23 de fev. 2012.

ANTUNES, J. L. F; WALDMAN, E. A; MORAES, M. A tuberculose através do século: ícones canônicos e signos do combate à enfermidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, SP, v.5, n.2, p.367-379, Departamento de Odontologia Social, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo 2000. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/csc/v5n2/7101.pdf>>. Acesso em 26 de fev. 2012.

ASSIS, N. C. S. et al. **Diagnóstico molecular da tuberculose pulmonar.** J. Bras. Pato. Med. Lab. v. 43, n. 1, p. 1-7, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia da Universidade Federal do Pará (UFPA). Pará fev. 2007. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n1/a03v43n1.pdf>> .acesso em 21 de jan. 2012.

ARAKAKI, D. et al. **Informe Técnico de Tuberculose, Novo sistema de tratamento da tuberculose para adultos e adolescentes no Brasil 2010:** SVS (Secretaria de Vigilância Epidemiológica) Brasil 2010. Disponível

em:<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>.
Acesso em 22 jan.2012.

ANTUNES, L. M. G; ARAÚJO, M. C. P. Mutagenicidade e antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos. **Rev. Nut**,v.13, n.2, p. 81-88,Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Campinas-SP, mai/ago, 2000. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rn/v13n2/7910.pdf>>.
Acesso 23 fev. 2012.

ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: Interação medicamentosas; efeitos adversos e utilização em situações especiais: Parte 1: Fármacos de primeira linha.**J. Bras. Pneumol.**, v.36, n.5, p. 626-640,São Paulo-SP, jun. 2010.Disponível em:<http://www.jornaldepneumologia.com.br/portugues/artigo_detalhes.asp?id=1638>. Acesso em 25 fev. 2012.

BISAGLIA, J. B. et al. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos.**Bol. Pneumol. Sanit**, v,11, n. 2, 2010. Disponível em:<http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103460X2003000200008&lng=pt>. Acesso em 8 fev. 2012.

BURGAZ, S. et al. Micronucleus frequencies in lymphocytes and buccal epithelial cells from patients having head and neck cancer and their first-degree relatives.**Mutagenesis** vol. 26 n. 2 pp. 351–356, 2011 diponivelem: <<http://mutagens.oxfordjournals.org/advance/advance-access-publication>> 19.jun 2012.

BRASILEIRA, P. A tuberculose e os cuidados farmacêuticos. Ministério da Saúde. Jornalista VeruskaNarikawa, da assessoria de Imprensa do CFF,32- p. 32-33 ,mar/abril 2008. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/4/032a033_tuberculose.pdf>.
Acesso 19, abr. 2012.

BRITO, R. C. et al. **Resistencia aos fármacos tuberculosos me cepas de Mycobacterium em seis hospitais da região metropolitana do estado do Rio de**

Janeiro-Brasil. Rio de Janeiro: [s.n.], 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30n4/v30n4a07.pdf>>. Acesso 28 fev. 2012.

BIERRENBACH, A. L. et al. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004: **Rev. Saúde Pública** 2007; v.41, n. (Supl. 1), p.24-33, Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, jan.2007, Brasília, DF, Brasil. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6490.pdf>>. Acesso dia 28 fev. 2012

BARBOSA, D. B. Avaliação da atividade antimicrobiana, antioxidante e análise preliminar da mutagenicidade do extrato aquoso das folhas de *Anacardium Humile* St. Hill (Anacardiaceae). Pós – Graduação em Genética e Bioquímica. Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia – MG. 2008. <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v16n4/a14v16n4.pdf>>. Acesso em 23 jun. 2012

Cralplast. Disponível em: <http://www..com.br/index.php?secao=produtos&id_categoria=146>. Acesso em: 18 mar. 2011.

CAMPOS S. H. **Diagnostico da tuberculose.** Pulmão, v. 15, n.2, p.92-95, Rio de Janeiro, Brasil, fev.2006. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/revista/2006_15_2/07.pdf>. Acesso em 29 fev. 2012.

CAMPOS, R. PIANTA, C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul-Brasil. **Bol. da Saúde**, v. 15, n. 1, p 61-71 2001. Disponível em: <http://www.sumarios.org/sites/default/files/pdfs/v15n1_06tuberculose.pdf>. Acesso em 29 abr. 2012.

CLEMENTINO, F. S. et al. Tuberculose: Desenvolvimento conflitos pessoais e sociais. **Rev. Enfer.** UERJ, out/dez; v.19, n.4, p. 638-43. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v19n4/v19n4a23.pdf>>. Acesso em 02 jun.2012.

CASTELAN, J. A. **Avaliação dos Fatores de risco para hepatotoxicidade relacionados aos fármacos RHZ no tratamento da TB**, p. 1-75 Canoas2006. Disponível em: <http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=116037>. Acesso 21 de mar.2012

CARVALHO, M. B. et al. Correlação entre a evolução clínica e a frequência de micronúcleos em células de pacientes portadores de carcinomas orais e da orofaringe. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2002; v.48, n.4, p. 317-22, Heliópolis- São Paulo – SP. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v48n4/14201.pdf>>. Acesso em 13 mar. 2012.

CATANEO, D. C. et al. Tuberculose ativa em pacientes cirúrgicos com baciloscopia negativa no pré-operatório **Bras. Pneumol.** Brasil; v.35, n.9, p.892-898 Botucatu (SP) 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S180637132009000900011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em 16 mar. 2012.

CAMPOS, H. S. **Diagnóstico da tuberculose**; v.15, n(2), p.92-99, Rio de Janeiro-RJ: [s.n.], 2006. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/revista/2006_15_2/07.pdf>. Acesso em 13 mar. 2012.

CAMPANI, S. T. A. et al. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre. **J. Bras. Pneumol.** 2011. v.37, n.6, p.776-782, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumologias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v37n6/v37n6a11.pdf>>. Acesso em 13 mar.2012

CAMPOS, H. S; MELO, F. A. F. Efetividade do esquema 3 (3SZEET/9EET) no retratamento da tuberculose na rotina das unidade de saúde. **Boletim de Pneumologia Sanitária** v. 8, n. 1, São Paulo, jan/jun – 2000. Disponível

em:<http://scielolab.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103460X2000000100002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 mar. 2012>

DALCOLMO, M. P. et al. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev. Saúde Pública**, v.41, n (Supl. 1), p.34-42,Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2007. Disponível em<<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6570.pdf>> . Acesso em 13 mar. 2012.

DALENOGARE. M. M. Assistência Farmacêutica no controle da tuberculose: Planejamento versus execução da Programação de medicamentos. Universidade Federal de Rio Grande do Sul. Dissertação (Mestrado) Ciências Farmacêuticas. Porto Alegre RS. Disponível em:<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17703/000723008.pdf?sequence=1>> acesso em 21 jun. 2012

III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Comissão de Tuberculose da SBPT1, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. **J Bras. Pneumol.** 2009; v.35, n.10, p.1018-1048. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n10/v35n10a11.pdf>>. Acesso em 13 mar. 2012.

ESPINOZA, J. N. N. IDÉIAS E PRÁTICAS MÉDICAS: luta contra a tuberculose nas cidades de Lima e Rio de Janeiro 1882-1919, Dissertação (mestrado) Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde Rio de Janeiro. histórica, v XXXIII.1, n.(2009): p.43-64 2009. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ppghcs/media/dissertacaojulionestor.pdf>>. Acesso em 14 mar. 2012.

FREITAS, F. A. D. Métodos moleculares no diagnostico da tuberculose na resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas. **Pulmão**; v.18, n.2, p. 96-101, RJ 2009. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/revista/2009_18_2/06.pdf>. Acesso em 12 mar. 2012.

FERREIRA, S. R. S. et al. Tuberculose na Atenção Primária à Saúde, Ministério da saúde Grupo hospitalar Conceição centro federal de ensino e pesquisa em saúde serviço de saúde comunitária. **1ª ed. ampliada** – mar. de 2011 Hospital Nossa Sandra Rejane Soares Ferreira, Porto Alegre – RS. Disponível em: <<http://www2.ghc.com.br/gepnet/publicacoes/tuberculosenaatencao.pdf>> acesso em 16 mar. 2012.

FÃO, F. et al. Análise do potencial mutagênico da seiva da casca de cróton lecleri (MülArg), no Estado de Rondônia, Amazônia Ocidental. **Rev. Saúde e Biol.**, v.7, n.1, p.91-98, jan./abr., 2012. Disponível em: <<http://revista.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/viewFile/1137/414>>. Acesso em 16 mar. 2012

FLORES, M; YAMAGUCHI, M. U. Teste de micronúcleo: Uma triagem para avaliação genotóxica. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 1, n. 3, p. 337-340, Maringá-PR, set./dez 2008. Disponível em: <<http://www.cesumar.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/view/907/702>>. Acesso em 16 mar. 2012.

GONZALES, R. I. C. et al. Desempenho de serviços de saúde no Tratamento Diretamente Observado no domicílio para controle da tuberculose. **Rev. Esc. Enfer. USP**;v.42(4), p.628-34, Ribeirão Preto/SP, dez.2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342008000400003&script=sci_arttext> acesso em 16 mar. 2012

GONÇALVES, J. A. A. Tuberculose no Estado do Acre: Série Histórica de 1996 a 2000. **Gazeta Médica da Bahia**; n.76, v.2, p.3-1, Bahia 2006. Disponível em: <<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/316/306>> acesso em 13 mar. 2012.

GAZETTA, C.E. et al. Controle de tuberculose no Brasil: Revisão de literatura (1984-2004). **Rev. Latino-am. Enfe.** mar/abril; v.16, n.2, São José do Rio Preto SP, 2008.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692008000200021&script=sci_arttext&lng=pt>. Acesso em 12 jan. 2012

GONÇALVES, H. **A tuberculose ao longo dos tempos**. Hist. cienc. saúde-Manguinhos v.7, n.2, p. 303-25 Rio de Janeiro jul/out. 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702000000300004>>. Acesso em 12 jan. 2012

GILL, L. A. Historia sobre uma doença e seus enfermos: a tuberculose e tuberculoso em Pelotas (RS) Brasil, 1930-1960. Doutora em História, 2006. Disponível em: <<http://www.historiaoralargentina.org/attachments/article/eho2007/TRABAJOS/Almeida%20Gill,%20Lorena.pdf>>. Acesso em 09 jun. 2012.

KHALILI, H. et al. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. Factors DARU v. 17, n. 3, p. 163 -167, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. July 2009. Disponível em: <http://journals.tums.ac.ir/upload_files/pdf/_/14332.pdf> Acesso em 12 jan. 2012.

HIJJAR, M. A. et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. **Pulmão RJ**, v.14. n 4, p.310-314.[s, n] 2005. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/1.pdf>>. Acesso em 23 jan. 2012.

HIJJAR, M. A. et al. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública** 2007. v 41, n.(Supl. 1), p.50-58, Janeiro, RJ, Brasil, mar. 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6489.pdf> >. Acesso em 13 jan. 2012.

KANUNFRE, K. A. **Tuberculose pulmonar: aumento da eficiência diagnóstico pela associação de métodos microbiológicos e imunológicos para pesquisa de anticorpos IgG anti Mycobacterium tuberculosis por Western Blatin e interferon-gama**, São Paulo; [s.n] ; 2007. p. 125 disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-24012008-143132>>. Acesso em 12. Fev. 2012

KEERS.R.Y. Pulmonary tuberculosis: **a journey down the centuries**. London: Baillere-Tindall, 1978. p.422, 2003. Disponível em:<<http://medind.nic.in/ibr/t05/i2/ibr05i2p63.pdf>>. Acesso em 23 jun. 2012.

KERN, R. Avaliação de micronúcleo em células epiteliais bucais de estudantes de odontologia. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa-PR, p. 09-63, 2006. Disponível em:<<http://www.uepg.br/mestrados/mestreodonto/dissertacoes/0028.pdf>>. Acesso em 12 mar. 2012.

LIMA, C. H. S. et al. Pirazinamida: Um Fármaco Essencial no Tratamento da Tuberculose. **Rev. Virtual Quim.** 2011, v. 3, n.(3), p.159-180. Rio de Janeiro, RJ, Brasil Disponível em <<http://www.uff.br/rvq>>. Acesso em 12 jun. 2012.

LOURENÇO, J. A. et al. Ausência de mutagenicidade e antimutagenicidade do extrato obtido das flores doipê roxo [Tabebuia impetiginosa (Mart. ex DC.) Standl.]. **Ver Bras PI Med.** Botucatu, v.12, n.4, p.414-420, Ribeirão Preto-Brasil, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-05722010000400003&script=sci_arttext>. Acesso em 26 jan. 2012

LIMA, S. S. S. et al., Métodos convencionais e moleculares para o diagnóstico da tuberculose pulmonar: um estudo comparativo. **J. Bras. Pneumol.** 2008; v.34, n.(12), p.1056-1062; Belo Horizonte (MG) Brasil. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n12/v34n12a11.pdf>>. Acesso em 23 jan. 2012.

LOPES, A. O. **Tuberculose um problema de Saúde Pública: causas do abandono do tratamento.** p.11-63 Graduação em Enfermagem, Centro Universitário São Camilo. São Paulo 29 de Maio de 2010. Disponível em: <<http://www.didinho.org/TuberculoseumproblemadesaudepublicaCausasdoabandonodotratamento.pdf>>. Acesso em 25 jan. 2012.

LEAL, M. G. **Novos fármacos e alternativas terapêuticas para o tratamento da tuberculose**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Curso de Farmácia. Porto Alegre, RS, jun. [s,n], 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/26843>>. Acesso em 23 jan. 2012.

MOREIRA, A. C. et al. A prevalência da tuberculose no Estado do Acre. **Rev. BrasEnferm**, 2004 nov/dez; v.57, n.6, p.691-7, Brasília (DF). Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v57n6/a12.pdf>>. Acesso em 23 jan. 2012.

MACHADO, A. C. F T. et al. Fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado do Rio de Janeiro. **J. Bras. Pneumol**. 2011, vol.37, n.4, pp. 512-520. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180637132011000400014&script=sci_arttext>. Acesso em 14 jan. 2012.

MIRANDA, S. S. Tratamento da tuberculose em situações especiais. Pulmão RJ, v.21, n.(1), p.68-71. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil, 2012. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/revista/2012_21_1/16.pdf. Acesso 12 jun. 2012.

MUNRÓ, L. J. A tuberculose e os trabalhadores de enfermagem do Hospital Nossa Senhora da Conceição o conhecimento como fator de proteção. **Fundação Oswaldo Cruz**. p. 05-38 Porto Alegre, RS, jun. de 2008. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/3153/2/Lorena.pdf>>. Acesso em 23 jan. 2012.

MATINS, C. M. **Fatores associado à falha terapêutica em pacientes portadores**. Universidade do extremo Sul Catarinense – UNESC Curso de Medicina. Santa Catarina RS 2006. Disponível em: <http://200.18.15.7/medicina/tcc/2006_2/2006_2_t57.pdf>. Acesso em 11 fev. 2012.

MASCARENHAS, M. D. M. et al. Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no Município de Piripiri. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**; v. 14,

n.1p. 7-14, já/mar. Teresina-PI 2005. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/1artigo_perfil_epi_tuberculose.pdf.>
 Acesso em 02 fev. 2012.

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.** v. 32, v.(6), p.529-34,Ribeirão Preto (SP) Brasil2006. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180637132006000600010&script=sci_abstract&lng=pt> acesso em 03 fev. 2012.

MENEZES, A. M. B. et al. Incidência e fatores de risco para tuberculose em Pelotas, uma cidade do Sul do Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.** v.1, n. 1, p. 50-59 1998,Pelotas, RS - Brasil. Disponível em:
<http://www.scielosp.org/pdf/rbepid/v1n1/06.pdf>>. Acesso em 09 mar. 2012.

NUNES, L. G. Prospecção fotoquímica e avaliação de mutagenicidade em vitro de três espécies vegetais: StrycenspseudoquinaA.St-Hil, couteareahexandro (Jacq-) K. schum e Balhysacuspidata (A. St.Hil.).Koch. DissertaçãoPrograma de Pós-Graduação em Bioquímica Agrícola, universidade Federal de viçosa. . Viçosa, MG, Brasil, 2008. Disponível em:
http://www.tede.ufv.br/tedesimplificado/tde_arquivos/28/TDE-2009-06-30T083119Z-1727/Publico/texto%20completo.pdf.> Acesso em 03 fev. 2012.

NADER, L. A. **A Presença do Anti-HCV como Fator de Risco para Hepatotoxicidade pelo Uso de Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (RHZ) em Pacientes Hospitalizados com Tuberculose.** p,1-55 São Paulo 2010.Porto Alegre-RS, 2008. Disponível em:
http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=121533.> acesso em 02 fev. 2012.

OLIVEIRA, D. C. etal. Recursos fisioterapêuticos em tuberculose. **Saúde, Santa Maria**, vol. 34, n 1-2: p 9-11, 2008Ribeirão PretoSP. Disponível em:
[http://w3.ufsm.br/revistasaude/2008/34a\(1-2\)9-11,%202008.pdf](http://w3.ufsm.br/revistasaude/2008/34a(1-2)9-11,%202008.pdf)> . Acesso em 03 mar. 212.

OLIVEIRA, M. F. et al. A porta de entrada para o diagnóstico da tuberculose no Sistema de Saúde de Ribeirão Preto/SP. **Rev. Esc. Enf. USP** 2011; v.45, n.4, p.898-904, Ribeirão Preto – SP, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n4/v45n4a15.pdf>> Acesso em 03 mar. 2012.

PÔRTO, Â. Representações sociais da tuberculose: estigma e preconceito. **Rev. Saúde Pública** 2007; 41(Supl. 1). p.43-49. Rio de Janeiro, RJ, Brasil 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6493.pdf>> Acesso em 04 mar. 2012.

PANDOLFI, J. R. et al. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apli.** v. 28, n.3, p. 251 - 257, Araraquara, SP, Brasil 2007. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/236/231>. Acesso em 09 mar. 2012.

PEREIRA, E. C. **Mortalidade relacionada à tuberculose no município de São Paulo-SP 2002 a 2004**, Tese de Doutorado p. 11-110, São Paulo-SP[s.n.], 2007. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde.../Tese>. Acesso em 23 mar. 2012.

PAIVA, V. S. PEREIRA, V. MOREIRA, J. S. Perfil epidemiológico da tuberculose pulmonar em Unidade Sanitária de referência em Porto Alegre, RS, **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 55, n.(2): p. 113-117, abr.-jun. 2011. Disponível em: <http://www.amrigs.com.br/revista/55-02/008-PG_113117_727_perfil%20epidemiologico....pdf> Acesso em 04 jan. 2012.

PAULA, D. G. **A informação em saúde no planejamento das ações de controle da tuberculose nos centros municipais de saúde da área de planejamento.** Núcleo de Pesquisa de Enfermagem em Saúde Coletiva da Escola de Enfermagem Anna Nery da Universidade Federal do Rio de Janeiro, v.118 f. II, p. 97 – 103. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em:

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=BDENF&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=22404&indexSearch=ID>.

Acesso em 05 abr. 2012

PICON, P. D. et al Fatores de risco para a recidiva da tuberculose. **J. Bras. Pneumol.** 2007; v.33, n. 5, p.572-578. Porto Alegre RS Brasil, fev. 2007. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132007000500013&script=sci_arttext.> Acesso em 04 abr. 2012.

Pró-análise. Disponível em: < http://www.pro-analise.com.br/produtos/7086/pipeta_de_pasteur_2ml_grad_2_0_5ml_em_pe_ld>.

Acesso em: 18/03/2011.

ROSA, H. J. **Efeitos da rifampicina na farmacocinética e hepatotoxicidade da isoniazida.** p 1-97, [s.n.]Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Análises Clínicas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas,UNESP.Araraquara – SP, 2006. Disponível em: <<http://www.posgraduacao.fcfar.unesp.br/biociencias/Disertacoes/2006>>. Acesso em 09 abr. 2012

RICKES, L. N. Increased micronucleus frequency in exfoliated cells of the buccal mucosa in hairdressers. *Genetics and Molecular Research*, v. 9, n. (3), p. 1921-1928 2010. Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS. Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2010/vol9-3/pdf/gmr941.pdf>. Acesso em 23 jun. 2012

ROSSETTI, M. L. R. et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Rev. Saúde Pública** 2002; v.36, p.4, p.525-32, Porto Alegre, RS, Brasil, 2002. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n4/11774.pdf>>. Acesso em 09 abr. 2012.

SCATENA, L. M. et al. Dificuldades de acesso a serviços de saúde para diagnóstico de tuberculose em municípios do Brasil. **Rev. Saúde Pública** 2009; v.43, n.3, p.389-

97, Ribeirão Preto, SP, Brasil 2008. Disponível em:<
<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n3/248.pdf> >. Acesso em 12 abr. 2012.

SPIES, F. S. Características das mutações envolvidas na resistência de isolados clínicos de *Micobacterias Tuberculosis* à estreptomicina e sua relação como sistema de fluxo. Dissertação Programa de Pós-Graduação em genética e Biologia Molecular Universidade federal do Rio Grande do Sul UFRGSPorto Alegre, [s,n], 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541729> >. Acesso em 10 abr. 2012

SVS, Secretaria de Vigilância em Saúde, ano 9, n.2, jun. 2009, Boletim eletrônico epidemiológico. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1498>. Acesso em 23 abril 2012.

SOUZA, M. V. N; VACONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: Passado, presente e futuro. **Quim. Nova**, vol. 28, n. 4, p. 678-682, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n4/25117.pdf> >. Acesso em 21 abr. 2012.

SÁ, L. D. et al. Implantação da estratégia DOTS no controle da Tuberculose na Paraíba: entre o compromisso político e o envolvimento das equipes do programa saúde da família (1999-2004).**Ciência & Saúde Coletiva**, 2011, set. 2008, v.16, n.9, p. 3917-3924. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n9/a28v16n9.pdf>. > Acesso em 21 abril. 2012.

SIQUEIRA, H. R. et al. O tratamento atual da tuberculose (para Adolescentes e Adultos) comentado. **Revista Hospitalar Universitário Pedro Ernesto**, UERR, Infecções Respiratórias, p. 61 -71, jan. 211 - Ano 9, jul/dez, 2010. Disponível em: <http://www.lampada.uerj.br/revistahupe/images/revista/Ano9_JulDez2010/artigo_6.pdf>. Acesso em 24 abr. 2012.

SANTOS, Y. S. M. F. Assistência Farmacêutica na tuberculose. **Instituto Sales**, [s,n], Abril de 2012. Disponível

em:<<http://www.institutosalus.com/arquivos/artigos/18641123974f7cd8fad583d7.46487094.pdf>> aceso em 21 jul. 2012.

SOUZA, M. J. K. et al. Abandono do tratamento de tuberculose e relações de vínculo com a equipe de saúde da família, USP, São Paulo **Rev. Esc. Enfermagem**, n. 44, p 904-911, abr. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v44n4/07.pdf>>. Acesso em 02 mai. 2012.

SOUZA, S. S. SILVA; M. G. V. Passando pela experiência do tratamento para tuberculose. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, 2010 out/dez.v.19, n.4, p. 636-43. Santa Catarina, Brasil, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v19n4/05.pdf>>. Acesso em 02 mai. 2012.

TUBERCULOSE, V. S. /MS. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Caderno 7. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_tuberculose.pdf> . Acesso em 09 mai. 2012.

THOMAS, P; HOLLAND, N BOLOGNESI, C., KIRSCH-VOLDERS, M., BONASSI, S., ZEIGER, E., KNASMUELLER, S., FENECH, M. Buccalmicronucleuscytomeassay. **Nature Protocols**, 4: 825-837, 2009.

TOLBERT, P.E., SHY, C.M., ALLEN, J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. **American Journal of Epidemiology**, 134: 840-850, 1991.

TOSTMANN, A. et al. **Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is uncommon in**. *Tropical Medicine and International Health* 2009, v. 15, n. 2, pp 268–272, Tanzanian Africa, february 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409289>>. Acesso em 12 mai. 3012

TIBOLA, A. P. O. V. **Estudo de compatibilidade a isoniazida e excipientes farmacêuticos**. Dissertação (mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Ciências

farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2009. Disponível em: <<http://www.dominiopublico.gov.br/>>. Acesso em 08 jan. 2012.

VANDRAMINI, S. H. F. et al. Aspectos epidemiológicos atuais da tuberculose e o impacto da estratégia DOTS no controle da doença. **Rev Latino-am Enfermagem**; v.15, n. 1,2007 jan./fev. disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n1/pt_v15n1a25.pdf>. Acesso em 21 mai. 2012.

VENDRAMINI, S. H. F. et al. Tuberculose no idoso: análise do conceito.**Rev. Latino-am Enfermagem**jan/fev; n.11, vv1, p.96-103, Ribeirão Preto/SP, 2003. Disponível em: Silvia Helena Figueiredo Vendramini. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n4/pt_01_02pdf>. Acesso em 21 jun. 2012.

VILLA, T. C. S. et al. Cobertura do Tratamento observado (DOST) da Tuberculose no Estado de São Paulo.**Rev. Esc. Enferm. USP**, v.44, n. p.904-11, São Paulo-SP2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n4/pt_01.pdf>. Acesso em 03 jun. 2012

VIEIRA, D. E. O; GOMES, M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. **J Bras. Pneumol.** 2008, vol. 34, v. 12, p.1049-1055. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n12/v34n12a10.pdf>>. Acesso em 03 jun. 2012

WENDLING, A. P. B. et al. O abandono do tratamento da tuberculose sob a perspectiva dos gerentes de diferentes Centros de Saúde de Belo Horizonte MG, Brasil, **Texto Contexto Enferm.**v.21, n(1), p.77-85.Florianópolis, 2012 Jan-Mar Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=618530&indexSearch=ID>>. Acesso em 08 jun. 2012.

WATANABE, A; RUFINO. A. N. O perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados em Hospital Terciário Ribeirão Preto São Paulo. **Boletim de Pneumologia Sanitária** – Vol. 9, Nº 1 – jan/jun – 2001. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-460X2001000100004&lng=es&nrm=iss. Acesso em 16 jun. 2012.

APENDICE 1	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
APENDICE 2	QUESTIONÁRIO

