



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

WALTERLENE DE CARVALHO GONÇALVES

**PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE EM
PACIENTES ATENDIDOS NOS SERVIÇOS DE SAÚDE NO ESTADO DO PIAUÍ**

FORTALEZA

2012

WALTERLENE DE CARVALHO GONÇALVES

**PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE EM
PACIENTES ATENDIDOS NOS SERVIÇOS DE SAÚDE NO ESTADO DO PIAUÍ**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão

Coorientadora: Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra

FORTALEZA

2012

WALTERLENE DE CARVALHO GONÇALVES

**PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE EM
PACIENTES ATENDIDOS NOS SERVIÇOS DE SAÚDE NO ESTADO DO PIAUÍ**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovado em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Danielle Silveira Macêdo
Universidade Federal do Ceará - UFC

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à Deus,
razão de tudo o que somos e fazemos
e à minha filha Ana Lívia com o meu amor
e como incentivo para a sua vida.*

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À Deus, fonte da minha inspiração, por sua infinita graça, impulsionando-me rumo a essa trajetória em busca de um sonho, que muitas vezes hesitei, achando que não iria realizá-lo, esquecendo quão forte e poderoso Ele é.

Aos meus pais, Antônio Sobreira Gonçalves (*in memoriam*) e Ana de Carvalho Gonçalves pela sabedoria de sempre ensinar aos filhos a importância do estudo;

Ao meu esposo José Leite de Brito Neto pelo incentivo e apoio;

À minha irmã Elemir de Carvalho pela ajuda incondicional em todos os momentos;

Aos meus irmãos: Assis, Luzia, Luzilene, Lecy, Edmilson e João pelo apoio em todas as etapas da minha vida;

Às minhas amigas Lucy, Luciana, Élide pela intensa colaboração na realização deste trabalho;

Aos professores da UFC por compartilhar seus conhecimentos ampliando meus horizontes;

À Gisela Costa Camarão pela atenção, paciência e disponibilidade de sua orientação.

À professora Dra. Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante, pela grande ajuda na realização deste trabalho;

Aos funcionários do LACEN pela presteza em colaborar com esta pesquisa.

À Teresinha de Jesus Uchôa Caldas, Teresinha de Jesus Silva Rodrigues e Maria de Jesus Moreira Neres, que tanto me ajudaram com a realização dos exames;

À Débora Cássia Vieira Gomes pela ajuda na elaboração deste trabalho;

Ao meu amigo Antônio Carlos Carvalho pela amizade e solidariedade;

À Fábria Beserra, Maria Teresa Rocha, Flávia Martins e Aura Rhanes pela amizade, delicadeza e presteza dispensadas em todo decorrer dos anos.

Ao Roberto Lima pela contribuição na realização deste trabalho.

Aos colegas da Vigilância Sanitária e do CEREST, pelo afeto e amizade transmitidos no decorrer da caminhada.

À Dra. Tatiana Vieira Souza Chaves, pelo grande incentivo na realização deste Mestrado;

À Secretaria do Estado da Saúde do Piauí pelo apoio institucional.

A FINEP, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

EPÍGRAFE

*“De tudo o que se tem ouvido, a suma é:
teme a Deus e guarda os seus mandamentos;
porque isto é o dever de todo homem.
Porque Deus há de trazer a juízo todas as obras,
até as que estão escondidas,
quer sejam boas, quer sejam más.”
(Eclesiastes 12:13-14)*

RESUMO

PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE EM PACIENTES ATENDIDOS NOS SERVIÇOS DE SAÚDE NO ESTADO DO PIAUÍ. Walterlene de Carvalho Gonçalves. Orientadora: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 2012.

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa, que persiste ao longo da história mundial como um sério problema de saúde pública. É causada pelo Complexo *Mycobacterium tuberculosis*. O Ministério da Saúde considera a tuberculose como uma doença prioritária no Brasil, pois o mesmo ocupa o 17º lugar entre os 22 países em desenvolvimento, responsáveis por 80% dos casos mundiais dessa enfermidade. Têm-se verificado um aumento no número de casos de resistência bacteriana às drogas antituberculose. Este estudo teve caráter descritivo e foi retrospectivo dos anos de 2005 a 2007 e prospectivo de 2008 a 2009, tendo por objetivo avaliar o diagnóstico da tuberculose e o perfil de resistência às drogas antituberculose em 563 exames de pacientes atendidos nos Serviços de Saúde do Estado no LACEN-PI, através da cultura e teste de sensibilidade de variadas espécimes biológicas. De 563 casos encontrados avaliados, 123 apresentaram cultura positiva, dos quais cerca de 91,8 % apresentaram a forma pulmonar da doença, sendo 65 % da população avaliada do sexo masculino. A média da idade em anos foi de $43,97 \pm 16,81$ (1-89). Em todos os anos, os casos tratados superaram em 92,6% os casos novos. Identificou-se qualquer resistência em 68 casos (55,3%). A taxa de resistência primária e adquirida foi, 3% e 97%, respectivamente. Foi encontrado 39 casos (31,7%) de multirresistência, 15 casos (12,1%) de monorresistência, 14 casos (11,3%) de polirresistência. Conclui-se que os níveis de resistência encontrados são elevados. Dessa forma, faz-se necessários o monitoramento dos níveis de resistência, o controle adequado dos casos de tuberculose no Piauí, com a ampliação dos exames de cultura e teste de sensibilidade para o diagnóstico precoce. Também deve ser encorajado o desenvolvimento de mais pesquisas para padronização de novos testes de diagnósticos que sejam prático, rápido, de fácil execução, baixo custo que reúna alta especificidade e sensibilidade para a doença.

Palavras-chave: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, resistência às múltiplas drogas

ABSTRACT

ABSTRACT

PROFILE OF RESISTANCE TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS PATIENTS TREATED IN HEALTH SERVICES IN THE STATE OF PIAUÍ.

Walterlene de Carvalho Gonçalves. Master Advisor: Dr. Gisela Costa Camarão. Master's Dissertation. Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, UFC, 2012.

Tuberculosis is an infectious and contagious disease which persists throughout world history as a serious public health problem. It is caused by the complex *Mycobacterium tuberculosis*. The Ministry of Health considers tuberculosis a priority disease in Brazil, because the country occupies the 17th place among 22 developing countries, all together responsible for 80% of the worldwide cases of this disease. There has been an increase in the number of bacterial resistance cases to antituberculosis drugs. This study was descriptive and retrospective study of the years 2005 to 2007 and prospective from 2008 to 2009, aiming to assess the diagnosis of tuberculosis and the profile of antituberculosis drug resistance tests in 563 patients treated in the Health Services of the State in LACEN -PI, through culture and sensitivity testing of various biological specimens. From 563 cases, 123 were positive to culture, of which about 91.8% had the pulmonary form of the disease, being 65% of the population in focus consisting of male sex individuals. The mean age in years was 43.97 ± 16.81 (1 - 89). In all years, the cases treated exceeded in 92.6% the new cases. No resistance was identified in 68 cases (55.3%). The rate of primary and acquired resistance was 3% and 97% respectively. It was found 39 cases (31.7%) of multi-drug resistance, 15 cases (12.1%) of single drug resistance, and 14 cases (11.3%) of full range drug resistance. The conclusion is that levels of resistance found are high. Thus, it is necessary to monitor the resistance levels, in addition to adequate control of tuberculosis cases in PiauÍ, by expanding the culture testing and sensitivity testing for early diagnosis. It should also be encouraged to develop more research to standardize new diagnostic tests that are practical, fast, easily run, low cost and possessing high specificity and sensitivity for the disease.

Keywords: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, resistance to multiple drugs

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxa estimadas de incidência de tuberculose no mundo -----	25
Figura 2. Prevalência de tuberculose TMDR e XDR no mundo-----	26
Figura 3. Micrografia eletrônica do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	30
Figura 4. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> corado pelo método ácido resistente(Zieh-Neelsen)-----	31
Figura 5. Mapa circular do cromosso de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv-----	33
Figura 6. Estrutura Molecular da Isoniazida-----	44
Figura 7. Representação esquemática do envelope celular de micobactérias-----	45
Figura 8. Estrutura Química da Rifampicina-----	46
Figura 9. Estrutura química do Pirazinamida-----	47
Figura 10. Estrutura química da Etambutol-----	48
Figura 11. Estrutura Química da Estreptomicina-----	49
Figura 12. Principais locais de coleta de amostras para os diagnósticos por cultura no Piauí,anos de 2005 a 2009(A- E)-----	65/68
Figura 13. Tipos de materiais biológicos usados para os diagnósticos por cultura nos diversos locais de coleta do Piauí, anos de 2005 a 2009-----	69
Figura 14. Identificação de Micobactérias por meio da cultura de escarros e de outras amostras positivas em exames realizados no Lacen-PI, anos de 2005 a 2009-----	72
Figura 15. Níveis de resistências aos fármacos antituberculose evidenciados no Lacen, anos de 2005 a 2009-----	75
Figura 16. Distribuição percentual dos tipos de resistência encontrados nos exames de cultura de Tuberculose realizados no Lacen, 2005 a 2009-	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos de TBMR no Brasil 2001- 2010-----	27
Tabela 2. Esquemas de Tratamento para tuberculose-----	41
Tabela 3. Características da população que realizou cultura para identificação de micobactérias no Lacen, anos de 2005 a 2009-----	63
Tabela 4. Distribuição de diagnósticos por cultura realizados no LACEN-PI, anos de 2005-2009-----	64
Tabela 5. Resultados dos diagnósticos por baciloscopia em escarros feitos no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009.-----	70
Tabela 6. Diagnóstico da cultura associado à baciloscopia em exames de identificação de micobactérias no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009-----	71
Tabela 7. Prevalência de resistência combinada aos fármacos antituberculose no Laboratório Central do Estado do Piauí, 2005-2009-----	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ACP	Acyl Carrier Protein
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG	Bacilo de Calmette Guérin
BK	Bacilo de Koch
CDC	Center for Disease Control
DOTS	Directly Observed Treatment
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DR	Direct Repeat
EMB	Etambutol
FAS I	Fatty Acid Synthetase I
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HGV	Centro de Referência de Pneumologia Hospital Getúlio Vargas
INH-	Isoniazida
IS	Sequências de Inserção
LJ	Löwenstein- Jensen
MDR	Multidroga Resistente
MNT	Micobactéria Não Tuberculose
MIC	Concentração Inibitória Mínima
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
PB	Pares de Base
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PNCT	Plano Nacional de Controle da Tuberculose
PNB	p-nitrobenzoato
PZA	Pirazinamida
RFLP	Restriction Fragment Length polymorphism
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
RNA	Ácido ribonucléico
SAS	Secretaria de Assistência a Saúde
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO -----	
ABSTRACT -----	
LISTA DE FIGURAS-----	
LISTA DE TABELAS-----	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS-----	
1.INTRODUÇÃO -----	23
1.1 Histórico -----	23
1.2 Epidemiologia -----	25
1.3 Características Gerais da Tuberculose -----	28
1.4 Agente etiológico -----	29
1.4.1 Classificação taxonômica-----	29
1.4.2 Características bacteriológicas-----	30
1.4.3 O genoma do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	33
1.5 Transmissão -----	35
1.6- Imunologia e Associação TB/HIV -----	36
1.7- Diagnóstico -----	37
1.7.1 Baciloscopia-----	37
1.7.2 Cultura-----	38
1.7.3 Diagnóstico Molecular-----	39
1.8 Tratamento -----	41
1.9 Resistência -----	43
1.9.1 Classificação da resistência-----	43
1.9.2 Mecanismos de resistência aos fármacos antimicrobianos-----	44
1.9.2.1 Resistência a Isoniazida-----	44
1.9.2.2 Resistência a Rifampicina-----	46
1.9.2.3 Resistência a Pirazinamida-----	47
1.9.2.4 Resistência a Etambutol-----	49
1.9.2.5 Resistência a Estreptomicina-----	50
1.9.3-Cepas XDR-TB-----	51
1.10 Definições -----	51
1.11 Ações para controle da tuberculose -----	52

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	55
3.OBJETIVOS	56
3.1-Gerais	57
3.2-Específicos	57
4.METODOLOGIA	58
4.1 Tipo de Estudo	59
4.2 Local do Estudo	59
4.3 Aspectos éticos	59
4.4 Coleta dos dados	60
4.5 Critérios de Inclusão	60
4.6 Critérios de Exclusão	60
4.7 Técnicas e Métodos laboratoriais	61
4.8 Análise Estatística	62
5. RESULTADOS	63
6. DISCUSSAO	77
7. CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS E APENDICE	93
APÊNDICE I –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	94
ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	96
ANEXO B – TERMO DE AQUIESCÊNCIA	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A Tuberculose (TB) é uma enfermidade antiga que persiste ao longo da história mundial como um sério problema de saúde pública. Existem documentos arqueológicos que registram indícios de TB em restos ósseos humanos no período neolítico (5.000 a 4.000 a.C.) (Moorman, 1862-1870), e no Egito Antigo. Foram encontrados na Índia os primeiros relatos escritos sobre a tuberculose, datados de 700 a.C. Hipócrates, famoso médico grego, usou a palavra “*phthisis*” para a referida doença, que significa: “derreter”, “liquefazer”, “consumir” “esvair-se”, fazendo referência ao aspecto debilitado e caquético dos doentes, dando a base etiológica para os termos “tísico” e “tísio”. Aristóteles foi um dos primeiros a escrever sobre o aspecto contagioso da doença. Surgiu assim a **Tisiologia**, um importante ramo da medicina que estuda as doenças pulmonares (ENGEL et al., 2004).

Em 1882, Robert Koch descreveu o agente etiológico da tuberculose, mudando drasticamente a história da doença (KAUFMANN, 2003). Neste mesmo ano, Paul Ehrlich descobriu a propriedade que o bacilo da TB, o *Mycobacterium tuberculosis*, tem em resistir à descoloração pelo álcool-ácido e propôs um método de coloração que foi aperfeiçoado por Franz Ziehl e modificado por Friedrich Neelsen, dando origem à coloração conhecida por Ziehl-Neelsen (BEEK, 2000).

Alguns autores sugerem a existência de tuberculose nas Américas antes da colonização. No entanto, é consenso geral que foram os europeus que a trouxeram durante as expedições, causando milhares de mortes nas populações indígenas (LEITE; TELAROLLI, 1997).

A transmissão do bacilo da tuberculose aos índios foram em decorrência de vários colonizadores jesuítas que chegaram doentes ao Brasil. Acredita-se que o Padre Manoel da Nóbrega, que chegou ao Brasil em 1549 tenha morrido dessa enfermidade (LEITE; TELAROLLI, 1997).

No século XIX, durante a Revolução Industrial e a urbanização, a tuberculose por ser uma doença infecciosa teve uma disseminação muito rápida nas cidades européias. No Brasil, assim como na Europa não foi diferente, pois a epidemia nas grandes cidades tornou-se comum. Em 1855, as estimativas apontaram que a mortalidade por TB no Brasil era de 1/150 habitantes (LEITE; TELAROLLI, 1997).

Os serviços de saúde durante o século XIX eram muito deficientes, sendo de responsabilidade das autoridades locais a higiene e urbanização das grandes cidades. A saúde pública visava somente interesses econômicos e políticos das classes dominantes, já a população carente dependia de entidades filantrópicas ligadas à igreja católica. Até 1920, a prática sanitária limitava-se somente ao Rio de Janeiro, visando o controle da doença que poderia afetar a força de trabalho e a expansão econômica capitalista (COSTA, 1983). As casas de misericórdia foram responsáveis pela assistência aos tubérculos desde a colonização até a fundação de sanatórios e dispensários (HIJJAR, 1994).

Camille Guerin e Albert Calmette desenvolveram a vacina contra a tuberculose conhecida como BCG (Bacilo de Calmette e Guerin), usando cepas do bacilo de *Mycobacterium bovis* na qual retiraram toda a virulência e conservaram suas propriedades antigênicas e imunitárias. A primeira administração da vacina em humanos ocorreu em 1921 (MAC DOWELL, 1949).

A partir de 1927, começava a vacinação de recém-nascidos nas maternidades do Rio de Janeiro, sob o monitoramento da Liga Brasileira Contra a Tuberculose. Em seguida, a vacina BCG ocasionou o interesse em outros centros nacionais. Em São Paulo e no Rio Grande do Sul, foram organizados laboratórios para produção e distribuição da vacina (MAC DOWELL, 1949).

Os primeiros métodos utilizados na profilaxia da TB foram: aeração, dieta alimentar, o internamento em dispensários, os sanatórios e os abrigos ou colônias agrícolas. O objetivo era evitar o convívio familiar do paciente. Os agentes de saúde visitavam regularmente a família do paciente para averiguar outro possível contágio (FAILLACE, 1948).

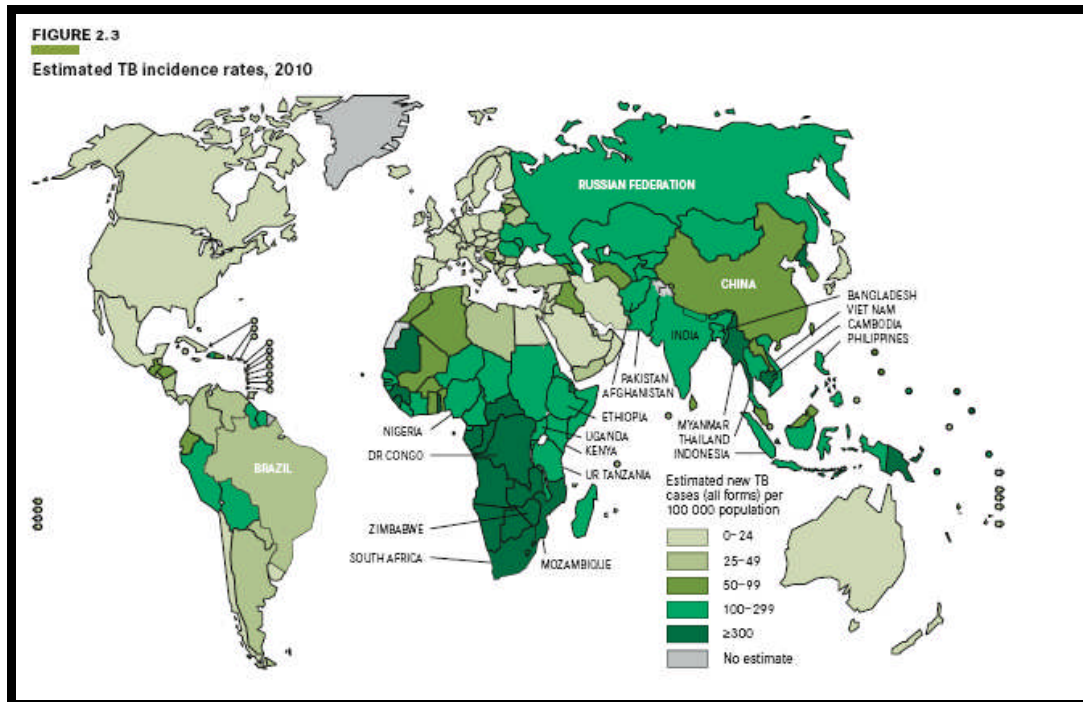
Nos Estados Unidos, no final da década de 1980, a forma clínica da tuberculose com bacilos resistentes à rifampicina (RPM) e à isoniazida (INH) foi designada de *multidrug resistant tuberculosis* (MDRTB) ou Tuberculose Multidroga Resistente (TBMR) nos Estados Unidos. Entre 1982 e 1986, em decorrência do aumento expressivo de formas resistentes, foi reconhecida como problema de saúde pública revelando o impacto da epidemia da AIDS. Foram relatados surtos de transmissão de TBMR, nos início dos anos de 1990 em hospitais de Nova York, todos caracterizados por diagnósticos tardios, uso de esquemas terapêuticos inadequados, alta mortalidade e alta taxa de transmissão, principalmente por se tratar de população hospitalizada e portadora de imunodeficiência por AIDS (DALCOMO, et al.,2007).

1.2 Epidemiologia

Desde a década de 80, a incidência de TB está aumentando em várias regiões do mundo (ROZMAN et al., 2007). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que entre 2002 e 2020, aproximadamente um bilhão de pessoas serão infectadas com o bacilo da tuberculose, ocorrendo mais de 150 milhões de doentes e 36 milhões de óbitos por tuberculose (WHO, 2003).

O Ministério da Saúde considera a TB como uma doença prioritária no Brasil, pois o mesmo ocupa o 17º lugar entre os 22 países em desenvolvimento, responsáveis por 80% dos casos mundiais dessa enfermidade. A **Figura 1** mostra os 22 países que são responsáveis por 80% de casos de TB no mundo.

Figura 1. Taxas estimadas de incidência de tuberculose no mundo.

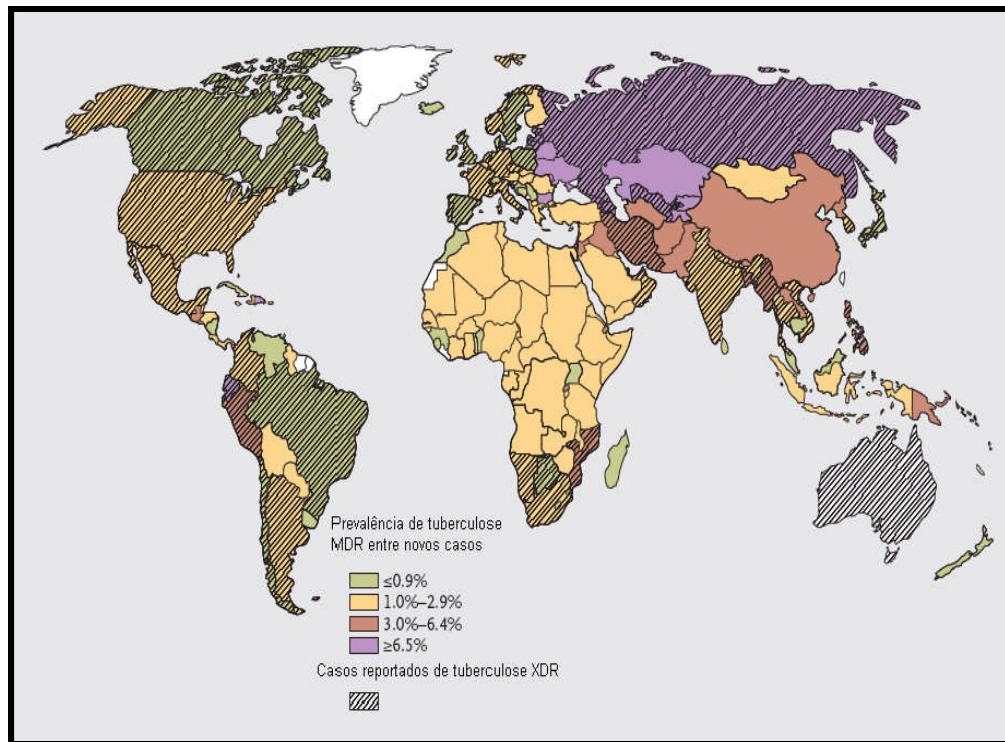


Fonte: WHO, 2011

Além do aumento da incidência da tuberculose desde 1988, também tem sido verificado um aumento no número de casos de resistência bacteriana às drogas antituberculose, inclusive nos países desenvolvidos, com alta prevalência entre os pacientes com HIV-AIDS (ROZMAN et al., 2007).

A Tuberculose Multirresistente (TBMR) está presente em 63 dos 72 países que participaram do inquérito mundial realizado no período de 1994-1999. Caso a gravidade deste quadro não se reverta, teme-se que, até 2020, um bilhão de pessoas seja infectado, 200 milhões adoçam e 35 milhões possam morrer (NATAL, 2002). A **Figura 2** mostra a prevalência de novos casos de tuberculose multirresistente no ano de 2007 e países com pelo menos um caso relatado de tuberculose XDR (Tuberculose Extensivamente Resistente) até dezembro de 2008 (OMS; DEUTSCHENDORF, 2010)

Figura 2. Prevalência de tuberculose TMDR e XDR no mundo.



Fonte: DEUTSCHENDORF, 2010

A ocorrência de TBMR segundo o critério internacional - resistência combinada à rifampicina e à isoniazida - foi avaliada por inquérito mundial promovido pela OMS, no período de 1994 a 1999. No Brasil, observaram-se resistência primária (encontrada nos casos nunca tratados anteriormente) de 1,1%, resistência adquirida de 8,2% e resistência combinada de 2%, números que ainda são considerados baixos (NATAL, 2002).

No mundo existem focos de TBMR primária extremamente preocupante: na Estônia 14%, na Letônia e na Rússia (Ivanovo e Tomsk) percentuais próximos a 10% (BATES; STEAD, 1993). Outros países como Irã, Moçambique, Peru e Argentina apresentaram, no inquérito mundial, percentuais acima de 3%. Em 1998, o sistema de informação de mortalidade registrou no Brasil, 6.029 mortes por tuberculose: 3.107 no Sudeste, 1.688 no Nordeste, 653 no Sul, 313 no Norte e 268 no Centro-Oeste. A tendência da mortalidade foi declinante na década de 70 e meados da década de 80, estabilizando-se até os dias atuais. O coeficiente de mortalidade em 1998 foi de 3,7/100.000 habitantes. De qualquer forma, os números

do Brasil são extremamente preocupantes, seja considerando a situação do país como um todo ou apenas por regiões. Em 2000 foram notificados 82.249 casos novos: sendo 38.690 no Sudeste; 23.196 no Nordeste; 9.281 no Sul; 5.901 no Norte e 3.522 no Centro-Oeste (NATAL, 2002).

A Tabela 1 mostra o número de casos de tuberculose multirresistente no Brasil nos anos de 2001 a 2010, na qual observa-se um aumento crescente dos casos de TBMR principalmente nos últimos 5 anos.

Tabela 1. Casos de TBMR no Brasil 2001-2010

ANO	TOTAL
2001	334
2002	336
2003	322
2004	319
2005	391
2006	331
2007	347
2008	365
2009	412
2010	607

Fonte: MS/CRPHF/SV/TBMR

1.3 Características Gerais da Tuberculose

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa, que acomete principalmente os pulmões, mas pode ocorrer em outros órgãos. Entre as formas extrapulmonares, encontram-se as pleurais, ganglionares periféricas, oculares, tuberculose-meningite e a tuberculose miliar. Os sintomas gerais da TB pulmonar são: febre, calafrios, sudorese noturna, tosse prolongada com duração de mais de três semanas, dor no peito, hemoptise, perda de peso e cansaço (KRITSKI et al., 2000).

Os sinais e sintomas da TB extrapulmonar nos pacientes não imunodeprimidos dependerão do órgão infectado pelo bacilo. Os locais mais frequentes são: pleura, sistema nervoso central, rins e ossos (BLOOM, 1994). O diagnóstico da TB extrapulmonar apresenta maiores dificuldades, pois podem

envolver sítios relativamente inacessíveis e, dependem da natureza destes bacilos, nas quais pequenas quantidades do mesmo, podem ocasionar sérios problemas ao indivíduo infectado (KRITSKI et al., 2000).

Para evitar a resistência bacteriana é necessária a adesão do paciente ao tratamento fazendo uso de associações de medicamentos, da dosagem correta e respeitando o tempo necessário para a eliminação do bacilo (MARQUES et al., 2010).

1.4 Agente Etiológico

1.4.1 Classificação taxonômica

As micobactérias pertencem ao gênero *Mycobacterium*, família Mycobacteriaceae, subordem Corynebacteriacea e ordem Actinomycetales. O gênero *Mycobacterium* compreende cerca de 100 espécies, a maioria saprófitas de vida livre (BRASIL, 2002).

A tuberculose humana e animal é causada pelo **Complexo *Mycobacterium tuberculosis***, que é constituído de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium microti* (BRASIL, 2002).

No Brasil, quase todos os casos de TB tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* conhecido como Bacilo de Koch (BK) e, muito raramente, a doença tem sido relacionada ao *Mycobacterium bovis*. As espécies *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* e *Mycobacterium canetti* têm sido identificadas em outras partes do mundo. Além das espécies do **Complexo *Mycobacterium tuberculosis*** existem pelo menos 81 outras espécies classificadas como Micobactérias atípicas, ambientais, ou não causadoras de tuberculose (MNT) encontradas no meio ambiente, bem como na água, solo, animais e inclusive em instrumentos cirúrgicos que não foram esterilizados, assim como também em soluções desinfetantes. Ainda não foi demonstrada a transmissão dessas

micobactérias não tuberculosas (MNT) pessoa a pessoa, supondo-se assim que a infecção se dá por origem ambiental (BRASIL, 2005; ARAÚJO et al., 2009).

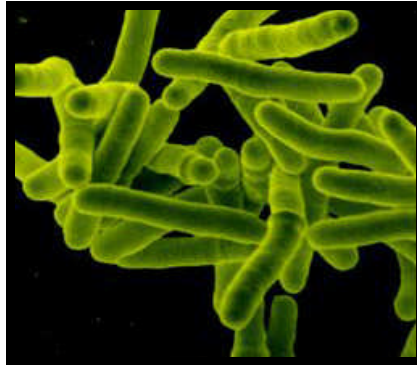
A presença das sequências genéticas IS 6110, IS 1081 e mpb 70, a ausência de pigmentação das colônias, a ausência de crescimento na presença de 500 g/mL p-nitrobenzoato (PNB), 5% de cloreto de sódio, catalase termoestável e arilsulfatase e a ausência de crescimento a 45°C são características que permitem diferenciar os membros do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* das outras micobactérias (BRASIL, 2002).

Existem outras espécies patogênicas ou potencialmente patogênicas, não pertencentes ao Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, pouco isolados em nosso meio, entre elas encontra-se o Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium scrofulaceum*, causando principalmente doença pulmonar ou ganglionar (BRASIL, 2002).

1.4.2 Características bacteriológicas

As micobactérias do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* são bacilos retos ou ligeiramente curvos, medindo 0,2 a 0,6µm de diâmetro e 1 a 10µm de comprimento (**Figura 3**). São imóveis, não esporulados, não capsulados, não produzem toxinas, sendo considerado como um parasita intracelular facultativo e aeróbio estrito.

Figura 3. Micrografia eletrônica do *Mycobacterium tuberculosis*.

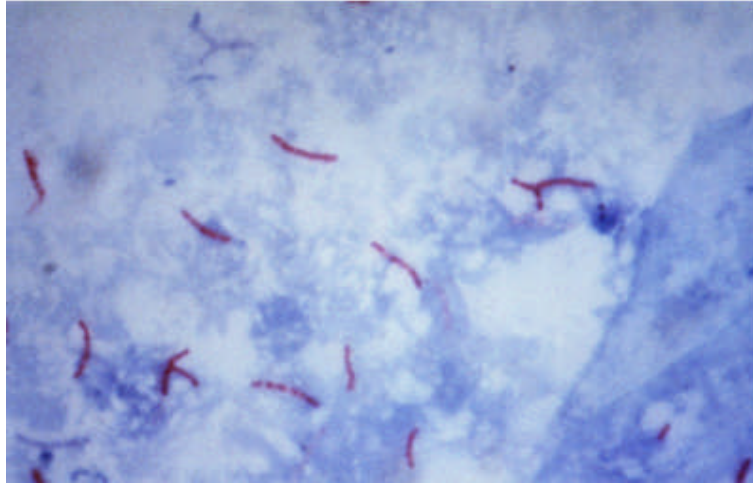


Fonte: Disponível em: <http://medicineworld.org/images/blogs/11-2007/mycobacterium-tuberculosis-299290.jpg>. Acesso em 05-03-2012.

Difícilmente essas micobactérias podem ser coradas pelo método de Gram, mas são considerados como Gram positivos pelas características de sua parede celular. É protegido da ação de agentes químicos em decorrência do alto teor lipídico na parede celular. No entanto, são facilmente destruídos por agentes físicos, como o calor, luz solar e radiação ultravioleta, dessa forma o mesmo só consegue sobreviver no meio externo por algumas horas fora do parasitismo (BRENNAN; NIKAIDO, 1995; BRASIL, 2002).

Essas bactérias têm multiplicação lenta com um tempo de geração perto de 24 horas e levam de três a oito semanas para formar colônias em meio de cultura dependendo da oferta de oxigênio, nutrientes e do pH do meio (KENT; KUBICA, 1985a, 1985b). Esse crescimento lento é responsável pela evolução crônica da doença (KRITSKI et al., 2000). Outra característica peculiar ao Complexo *Mycobacterium tuberculosis* é o agrupamento dos bacilos formando ramos alongados e tortuosos, conhecido como cordas (**Figura 4**) (BRASIL, 2002).

Figura 4. *Mycobacterium tuberculosis* corado pelo método ácido resistente (Ziehl-Neelsen).



Fonte: phil.cdc.gov

As micobactérias possuem um envelope celular altamente hidrofílico que serve de barreira de permeabilidade para muitos componentes e possui um sistema de efluxo de fármacos bem desenvolvido. As mesmas produzem enzimas hidrolíticas ou fármacos-modificadores como β -lactamases, aminoglicosídeos acetiltransferases, sendo esses considerados um dos fatores responsáveis pela resistência natural de muitas micobactérias aos antibióticos usados no tratamento dessa enfermidade (ROSSETTI et al., 2002).

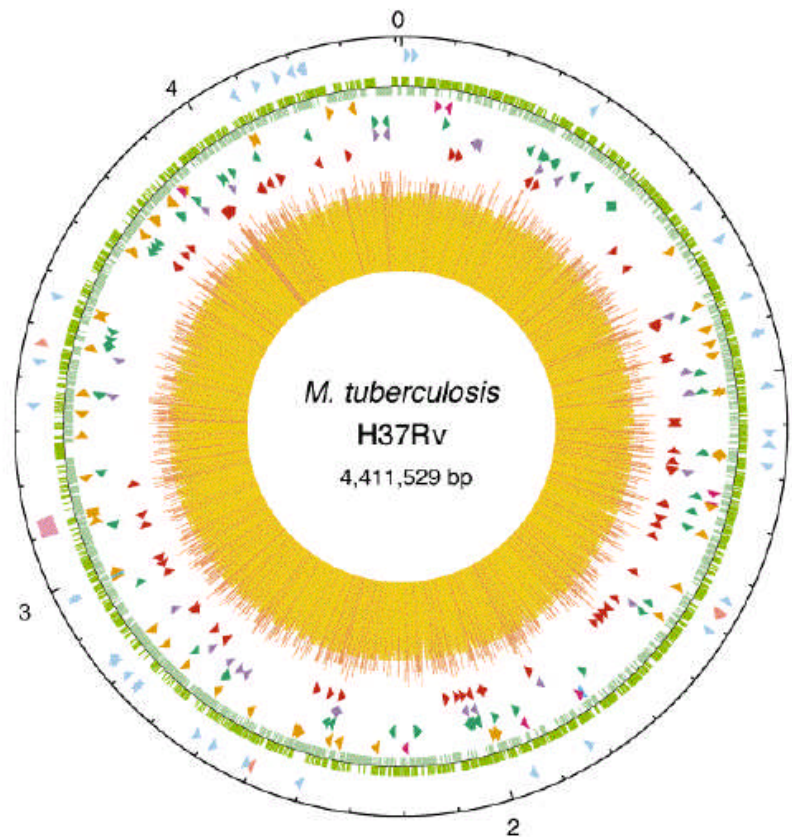
As micobactérias pertencentes ao gênero *Mycobacterium* apresentam em sua parede celular, ácidos micólicos de alto peso molecular (60 a 90 carbonos), ácido desoxirribonucléico (DNA) com 61% a 71% de teor de guanina e citosina (G+C) e são consideradas bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) quando expostos a coloração tintorial pelo Ziehl-Neelsen (GOODFELLOW; MAGEE, 1998).

1.4.3 O genoma do *Mycobacterium tuberculosis*

A sequência completa do genoma da cepa de referência do *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294), foi publicado em 1998, por Cole et.al. Em 2002 Fleischmann, *et al.*, sequenciou o genoma completo de uma segunda cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, (CDC1551, cepa Oshkosh), isolada de um trabalhador de uma fábrica de roupas da cidade de Kentucky, Tennessee, nos Estados Unidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/223>).

O genoma de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv consiste de 4.411.532 pares de base (pb) e contendo aproximadamente 4.000 genes (**Figura 5**). Apresenta 91% do genoma com capacidade codificante, sendo que ainda se desconhece a função de 606 genes e foram identificados 6 pseudogenes. Aparentemente, a maior parte da recombinação gênica ocorre através de transposons, que são elementos inerentemente instáveis e têm o potencial de causar muitos tipos de rearranjos tais como transposições, deleções, inversões e duplicações. Os transposons mais simples são sequências de inserção (IS) sendo que mais de 14 tipos diferentes de IS já foram identificadas no genoma de *Mycobacterium tuberculosis* (COLE et al.,1998; MOSTRÖM et al., 2002).

Figura 5. Mapa circular do cromossomo de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.



O círculo externo mostra a escala em Megabases, com o número “0” representando a origem de replicação. O anel mais externo denota as posições dos genes de RNA estáveis (tRNAs são azuis e os outros em rosa) e uma região de repetições diretas – DRs (cubo rosa); o segundo anel demonstra a sequência codificante por fita (sentido horário, verde escuro; sentido anti-horário, verde claro); o terceiro anel retrata sequências de DNA repetidas (sequências de inserção, laranja; família REP13E12, rosa escuro; prófagos, azul); o quarto anel mostra as posições dos membros da família PPE (verde); o quinto anel mostra os membros da família PE (roxo, excluindo PGRS); e o sexto anel mostra as posições das sequências PGRS (vermelho escuro). O histograma no centro representa o conteúdo de G+C, com < 65% de G+C em amarelo e >65% de G+C em vermelho (COLE et al., 1998).

Fonte: Disponível em: <http://www.clcbio.com/index.php?id=953>. Acesso em 05-03-2012.

Grande parte da capacidade codificadora é direcionada à produção de enzimas envolvidas no metabolismo de lipídeos, refletindo a dependência da micobactéria da degradação de lipídeos do hospedeiro para obtenção de nutrientes e precursores de constituintes da parede micobacteriana (BRASIL, 2002).

1.5 Transmissão

A TB é normalmente transmitida por via aérea. Ao tossir, espirrar e falar, o doente expele milhares de gotículas, cada uma das quais contendo de 1 a 4 bacilos capazes de permanecerem várias horas em suspensão no ar (TARANTINO et al., 1997). Após o contágio, o bacilo se aloja no pulmão, podendo disseminar-se para outros órgãos. Os doentes com a forma pulmonar bacilífera, especialmente as cavitárias, constituem a principal fonte de disseminação da doença, pois eliminam gotículas ou partículas (núcleo de Wells) de até 10 µm de diâmetro. Um paciente pulmonar bacilífero pode contaminar de 10 a 15 pessoas. As gotículas são estáveis e quando chegam aos alvéolos pulmonares se multiplicam. As gotículas maiores com grandes quantidades de bacilos não constituem fonte de infecção, pois logo se depositam no solo, não formando aerossóis. Os bacilos depositados na pele intacta não conseguem invadir o tecido (BATES; STEAD, 1993; STEAD; DUTT, 1989).

A probabilidade de transmissão da doença em questão é dependente diretamente da relação dos doentes pulmonares bacilíferos e dos contatos, que são as pessoas que moram ou que tenham um contato direto com o doente, uma vez que o número de bacilos eliminados por uma pessoa é estimado em 10^2 a 10^4 nas lesões sólidas, podendo chegar a 10^7 a 10^8 em lesões cavitárias (CANETTI, 1965). A concentração dos bacilos no ar, determinada pelo volume do espaço e sua ventilação, o tempo de exposição e a condição imunológica da pessoa exposta, também interferem na transmissão da doença (SMITH; MOSS, 1994; ATS, 2000; TRUJILLO; KRITSKI, 2001).

É necessária a introdução de um tratamento antimicrobiano eficaz, para que haja a quebra da cadeia de transmissão com a descoberta precoce dos doentes bacilíferos entre os sintomáticos respiratórios com outros grupos de riscos (ATS, 2000; TRUJILLO; KRITSKI, 2001).

1.6 Imunologia e Associação TB/HIV

Nas pessoas que possuem um sistema imunológico eficiente, a doença não se desenvolve, pois o bacilo fica aprisionado nas células de defesa, os macrófagos, podendo ficar latente por toda a vida. A disseminação linfática e hematológica ocorre antes do desenvolvimento de uma resposta imune efetiva, constituindo novos focos no organismo. Esta infecção é chamada de tuberculose primária, é geralmente assintomática, entretanto podem ocorrer lesões mínimas dos tecidos pulmonares (ANDREOLI et al.,1997).

Os linfócitos TCD4 são responsáveis pela formação de granuloma, morte dos bacilos, contenção da lesão, produção de lisozima, necrose tecidual, disseminação através do sistema linfático aos linfonodos (complexo primário), assim atingindo corrente sanguínea chegam aos sítios mais distantes (HOPEWELL; BLOOM, 1994; KRITSKI et al.,1998; ATS, 2000 apud VERZA, 2008).

A doença se manifesta nas pessoas que estão com o sistema imunológico comprometido, aparecendo os sintomas pulmonares. Esta infecção é chamada de tuberculose pós-primária, nesse caso os sítios com bacilos viáveis que estavam em latência são reativados a partir de um segundo contato com pessoas doentes. Dessa forma o indivíduo sofre segunda infecção, com reativação endógena (TUBERCULOSE, 1999).

Nas pessoas coinfectedas pelo bacilo da TB e o vírus HIV, o sistema imunológico não consegue limitar a multiplicação do *Mycobacterium tuberculosis*, que ocorre nos estágios iniciais da infecção, aumentando desse modo a probabilidade da progressão acelerada da doença (MARIANI et al., 2001). O risco anual de uma pessoa infectada somente pelo bacilo da tuberculose vir a desenvolver a doença é de 10%. Todavia, em pessoas coinfectedas com TB/HIV, o risco pode excede 10% (CORBETT et al., 2002, 2003; AARON, 2004 apud VERZA, 2008). Em uma pessoa com HIV, os linfócitos T estão debilitados e por esse motivo o organismo fica suscetível a infecções oportunistas, com isso os macrófagos não desempenham suas funções pelo declínio de linfócitos T, com também a insuficiência de fatores ativadores de macrófagos, tal como o interferon gama (γ)

(PIANTA; CAMPOS, 2001). Considerando que muitos dos doentes possam estar coinfetados com bacilos da TB em dormência, este é um momento em que a infecção pode ser reativada (WAHL et al., 1999).

1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da TB é baseado nos seguintes exames:

- Exames clínicos: baseiam-se nos sintomas e ausculta pulmonar (BRASIL, 2001);
- Exames radiológicos do tórax: revela imagens do pulmão sugestivo de Tuberculose, entretanto não é suficiente para confirmar a doença (BRASIL, 2001);
- Prova ou Reação Tuberculínica: também conhecida como PPD (Purified Protein Derivative- derivado purificado de fração proteica antigênica do bacilo) ou reação de Mantoux , é uma reação intradérmica que apenas revela se o indivíduo teve ou não contato com o bacilo (BRASIL, 2001);
- Diagnóstico laboratorial: baseia-se na baciloscopia e cultura de espécimes biológicos em meio seletivo para micobactérias. Não é muito comum; alguns laboratórios utilizam o método molecular para o diagnóstico da TB (BRASIL, 2001).

1.7.1 Baciloscopia

O método clássico para o diagnóstico da TB pulmonar é a baciloscopia direta, que consiste na pesquisa de BAAR em esfregaços das amostras, preparados e corados com metodologia padronizada. A técnica utilizada para a coloração é o Ziehl-Neelsen, que está baseado na capacidade das micobactérias em reter fucsina e não se deixar descorar pelo álcool-ácido, onde o bacilo se apresenta como bastonetes delgados, corados em vermelho com fundo azul (BLOOM, 1994; BRASIL, 2001).

A baciloscopia é um exame básico para o diagnóstico bacteriológico da TB, especialmente da forma pulmonar. É um exame de fácil e rápida execução e de baixo custo. Esse exame tem uma importante atuação na interrupção da cadeia de transmissão, pois identifica a principal fonte de infecção (BRASIL, 2005). É utilizada para acompanhar a eficácia do tratamento, através da verificação da redução bacilar e negatização do escarro em exames mensais, enquanto o paciente estiver expectorando (BRASIL, 2005).

1.7.2 Cultura

A cultura é o método bacteriológico mais sensível e específico disponível até o momento para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar, sendo considerado o "padrão-ouro". Enquanto o diagnóstico pela baciloscopia requer a presença de 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de escarro, a cultura pode detectar a partir de 10 a 100 bacilos viáveis por amostra. Entretanto, a baciloscopia de escarro é considerada de maior importância para programa de Controle da Tuberculose, pois o mesmo visa à detecção dos casos bacilíferos (BRASIL, 2005).

A cultura possibilita diagnosticar mais precocemente os casos novos de Tuberculose pulmonar, nos quais não foi possível a detecção pela baciloscopia, além de que é possível a realização do Teste de Sensibilidade, identificando assim o tipo de micobactéria. É indicado para o diagnóstico das formas paucibacilares da TB pulmonar, bem como para as formas extrapulmonares e de coinfectados com o vírus HIV (BRASIL, 2005). É indicado também para os suspeitos de tuberculose pulmonar persistentemente negativo ao exame direto e para os casos de suspeita de resistência antimicrobiana (BRASIL, 2002^b).

O meio utilizado para identificação de micobactérias através da cultura pode ser sólido e/ou líquido, como o Löweinstein-Jensen, sendo esse o mais utilizado e os meios que utilizam o Agar. O crescimento bacteriano só é notável após 3^a a 8^a semanas de inoculação (KENT; KUBICA, 1985a, 1985b).

Quando os espécimes biológicos utilizados na cultura não forem estéreis, como é o caso do escarro, urina e secreção de cavidade aberta, é necessária a

descontaminação dos mesmos para a eliminação da flora bacteriana associada, que contamina o meio e impede a multiplicação dos bacilos. O método de descontaminação mais utilizado é o hidróxido de sódio e/ou acetil-L-cisteína/NaOH (KENT; KUBICA, 1985a, 1985b).

1.7.3 Diagnóstico Molecular

Existem quatro mecanismos conhecidos pelos quais uma bactéria torna-se resistente: conjugação, transformação, transdução e mutação. A resistência adquirida do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos se dá apenas por mutação. Recentes estudos envolvendo técnicas de biologia molecular têm sido de grande importância, tanto para a compreensão de mecanismos de transmissão e virulência do bacilo como para a abertura de novos caminhos para o diagnóstico e terapias (SILVA et al., 2007; TELENTI; ISEMAN, 2000).

Os mecanismos genômicos associados à multirresistência do *Mycobacterium tuberculosis* geralmente envolvem mutações em genes que codificam determinadas proteínas, que são inibidas pelas drogas ou que as metabolizam. As mutações podem produzir trocas de aminoácidos que geram uma proteína com menos atividade ou afinidade pela droga, ou modificar a ação dos promotores dos genes, alterando a expressão gênica. Cada droga apresenta, pelo menos, uma proteína envolvida em seu metabolismo, que pode ser modificada por mutações genéticas. Os métodos moleculares são importantes para detectar essas mutações com rapidez, alta sensibilidade e especificidade (FREITAS et al., 2009).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) tem sido muito utilizada em biologia molecular por possuir elevada rapidez e eficácia. A PCR é uma técnica na qual uma curta região de um gene de um determinado DNA é copiada muitas vezes pela enzima DNA polimerase (POROCA et al., 2009). Para o diagnóstico de TB em material de escarro, esta técnica possui média sensibilidade (65%) e grande especificidade (acima de 90%), podendo ser realizada em poucas horas. Possui algumas limitações como a possibilidade de contaminação da amostra gerando um resultado falso positivo, a presença de proteínas inibidoras da reação, que geraria um resultado falso negativo e o alto custo da técnica. A sensibilidade do método se

dá pelo número de bacilos presentes no escarro. Quando o escarro é positivo na pesquisa de BAAR (presença de 5 mil a dez mil bacilos por mililitro), a reação de PCR é positiva e sua sensibilidade cai com o menor número de bacilos existentes no material analisado. De acordo com o CDC (*Center for Disease Control and Prevention*), se a pesquisa BAAR de um paciente apresentar resultado negativo, deve ser realizada duas PCRs. Sendo os dois resultados positivos, o diagnóstico de tuberculose é determinado; sendo um positivo e outro negativo, é necessário que se repita o procedimento e sendo os dois negativos, o diagnóstico de TB é descartado. Todavia, se a pesquisa de BAAR apresentar resultado positivo, e a reação de PCR positiva, confirma-se o diagnóstico específico de *Mycobacterium tuberculosis* e sendo negativa, a PCR é repetida. Esta segunda PCR, ao apresentar novamente resultado negativo, aponta para duas possibilidades: a presença de inibidores na reação ou a presença de *Mycobacterium não tuberculosis* no paciente (FREITAS et al., 2009).

Um teste que está sendo usado para o diagnóstico de mutações é o IS6110-RFLP (*restriction fragment length polymorphism*). Este possibilita uma análise genotípica e, conseqüentemente, o entendimento da epidemiologia da tuberculose. A seqüência de inserção IS6110 está presente no genoma de muitas cepas do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, em várias cópias. A análise por RFLP com o IS6110 provou ser um método confiável para diferenciação de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, sendo considerado o método “padrão-ouro” na genotipagem molecular do *Mycobacterium tuberculosis*, pois possui um alto poder discriminatório (VAN EMBDEN et al., 1993).

Outra técnica utilizada para tipagem molecular é o método de *Spoligotyping*, que se baseia em PCR, possibilitando a utilização de menor quantidade de DNA. Este procedimento, além de ser mais rápido, facilita a investigação epidemiológica em tempo real, tornando mais rápida a tipagem molecular. O *Spoligotyping* avalia o polimorfismo presente no locus DR (*Direct Repeat*) encontrado exclusivamente no genoma das micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e tem sido utilizado em diversos estudos filogenéticos (KAMERBEEK et al., 1997). Uma particularidade do *Spoligotyping* é classificar as

cepas de *Mycobacterium tuberculosis* em famílias, a partir do padrão encontrado (FILIOLO et al., 2002).

Existe uma técnica usada para identificar espécies e subespécies de micobactérias conhecida como PRA – PCR, que consiste na análise do padrão de restrição (PRA - Restriction *Enzyme Pattern Analysis*) de produtos da amplificação de um fragmento de 439 pares de bases do gene *hsp65*. Após o gene amplificado, realiza-se a restrição dos fragmentos amplificados através da digestão com as enzimas *Bst*II e *Hae*III. A interpretação do padrão de bandas gerado por esta digestão permite a identificação de espécies e subespécies de micobactéria. Esta técnica possui alta acurácia, sendo mais rápida e menos dispendiosa que a identificação fenotípica convencional, realizada por meio de reações químicas (FREITAS et al., 2009).

1.8 Tratamento

Apesar de a tuberculose ser uma doença grave, se o tratamento for seguido corretamente, obtêm-se a cura em todos os casos novos. Para interromper a cadeia de transmissão do bacilo da tuberculose e evitar resistência antimicrobiana, são indispensáveis à associação medicamentosa adequada, doses corretas e o uso por tempo suficiente, com supervisão da tomada dos medicamentos (TUBERCULOSE, 2002).

A erradicação dos bacilos nos diversos ambientes dentro do organismo do hospedeiro é o objetivo da quimioterapia antituberculosa. A maior carga bacilífera é representada pelos bacilos extracelulares que se multiplicam nas paredes das cavidades e meio líquido necrótico. No entanto, é necessário combater os bacilos extracelulares encontrados em material caseoso e os bacilos no interior dos macrófagos, ambos de crescimento lento. Os bacilos em estado latente não podem sofrer a ação dos quimioterápicos convencional, até que iniciem o processo de multiplicação (CUNHA et al., 2007).

A utilização de mais de um fármaco no tratamento da doença é necessário para combater o bacilo em diferentes ambientes do organismo, uma vez que cada um deles possui um espectro de ação específico. Porém, a razão principal consiste na prevenção de cepas resistentes a um ou mais fármacos, pois a ação combinada de dois ou mais destes agentes resulta em rápida destruição dos bacilos em seus vários estágios evolutivos (CUNHA et al., 2007).

A Divisão nacional de Pneumologia Sanitária/Ministério da Saúde em 1979 normatizou para todo o país um Programa de Controle da Tuberculose (PCT), tendo como base o tratamento quimioterápico, mostrado no quadro a seguir:

Tabela 2. Esquemas de Tratamento para Tuberculose

Sem tratamento anterior, recidiva depois de curado (> 5 anos)	Esquema I	2 meses: RMP/ INH/ PZA / EMB 4 meses: RMP / INH
Recidiva após abandono, recidiva após cura (< 5 anos)	Esquema I Reforçado	2 meses: RMP / INH / PZA / EMB 4 meses: RMP / INH / EMB
Meningite Tuberculosa	Esquema II	2 meses: RMP / INH / PZA / EMB 7 meses: RMP / INH
Falência do E1, E1-R ou E2	Esquema III	3 meses: SM / ETH / PZA 9 meses: ETH / EMB
TMBR		6 meses: SM / EMB / PZA / Levofloxacina / Terizidona 12 meses: EMB / Levofloxacina / Terizidona

Fonte: Tuberculose, 2002; Brasil, 2009.

1.9 Resistência

Define-se como cepa resistente aquela que é capaz de se multiplicar na presença de um antibiótico a concentrações mais altas que as dose terapêuticas. O laboratório de microbiologia detecta a presença de resistência, toda vez que aparece um novo antibiótico (GARCIA, 2003).

A mutação casual pode ocorrer a bacilos nunca expostos a fármacos, sendo que essa resistência não possui normalmente importância prática, pois os bacilos resistentes a um fármaco são sensíveis aos outros, de modo que com a associação de dois ou mais fármacos antituberculose, os bacilos resistentes são exterminados (ALVAREZ, 2009).

1.9.1 Classificação da Resistência

Resistência Natural: decorrente de mutação espontânea, independente de exposição prévia a fármacos e diretamente proporcional ao número de bacilos (DALCOMO et al., 2007);

Resistência primária: descrita com aquela encontrada em pacientes que nunca receberam drogas antituberculosas. A infecção é resultado da transmissão de um paciente que eliminava bacilos já resistentes por um tratamento inadequado, ou à presença de germes naturalmente resistentes na população inicial (FARGA,1992; DALCOMO et al., 2007);

Resistência secundária ou adquirida: é a que resulta de esquemas terapêuticos inadequados, levando ao surgimento de linhagens resistentes (STEWART et al., 1962).

Multidroga resistência: Internacionalmente, é definida como resistência à Rifampicina e à Isoniazida. No Brasil, entretanto, de acordo com o I Consenso Nacional em Tuberculose (1997) e o Manual de Normas para o Controle da Tuberculose (2000) define-se com multidroga resistência “qualquer forma clínica da doença na qual o exame bacteriológico detecta resistência *in vitro* à, pelo menos, rifampicina, isoniazida e a mais uma ou mais das drogas componentes do Esquema

1 ou esquema 3". Certamente, a resistência é o resultado de variadas mutações diferentes e independentes, e não fruto de um evento único (CAMPOS, 1999).

Análises genéticas e moleculares de bacilos resistentes sugerem que a resistência é usualmente adquirida por alterações no alvo do fármaco como consequência de mutações no gene que codifica esse alvo. Existe uma pressão seletiva para mutantes resistentes durante uma exposição do *Mycobacterium tuberculosis*. As linhagens multidroga resistente (MDR) surgem após uma sequência de mutações nos diferentes genes envolvidos com cada um dos fármacos (ROSSETTI, 2002).

1.9.2 Mecanismos de resistência aos fármacos antimicrobianos

Para desenvolver resistência aos antimicrobianos, as bactérias usam diferentes estratégias. Dessa forma, os mecanismos de defesa são divididos em três grupos (CAMPOS, 1999):

Mecanismo “barreira” – capacidade da micobactéria em variar a permeabilidade da parede celular a diferentes compostos;

Degradação ou inativação de enzimas (ex. β -lactamases)- as micobactérias produzem enzimas que degradam ou modificam fármacos;

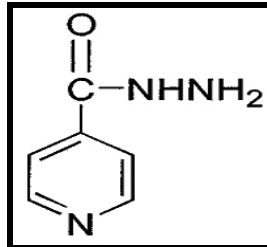
Modificação do “alvo” do fármaco – modifica espontânea e previsivelmente cromossomos de genes alvo das drogas.

1.9.2.1 Resistência à Isoniazida

O mais antigo fármaco sintético efetivo contra a TB é a Isoniazida (INH) ou Hidrazida do ácido isonicotínico. Sua fórmula química é $C_6H_7N_3O$ (**Figura 6**). É um dos principais quimioterápicos de primeira linha no tratamento da doença, sendo reconhecida em 1952, como potente agente contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A Concentração Inibitória Mínima (MIC) é muito baixa, sendo de 0,02- 0,05 $\mu\text{g/mL}$, o que contribui para sua eficácia. Outro fator positivo para sua potência pode ser o fato de que a droga age em diversos alvos na célula micobacteriana. Sabe-se hoje que a

toxicidade da INH resulta de uma reação peroxidativa catalisada pela catalase peroxidase, a qual é codificada pelo gen KatG (ROSSETTI et al., 2002; CAMPOS, 1999).

Figura 6. Estrutura Molecular da Isoniazida

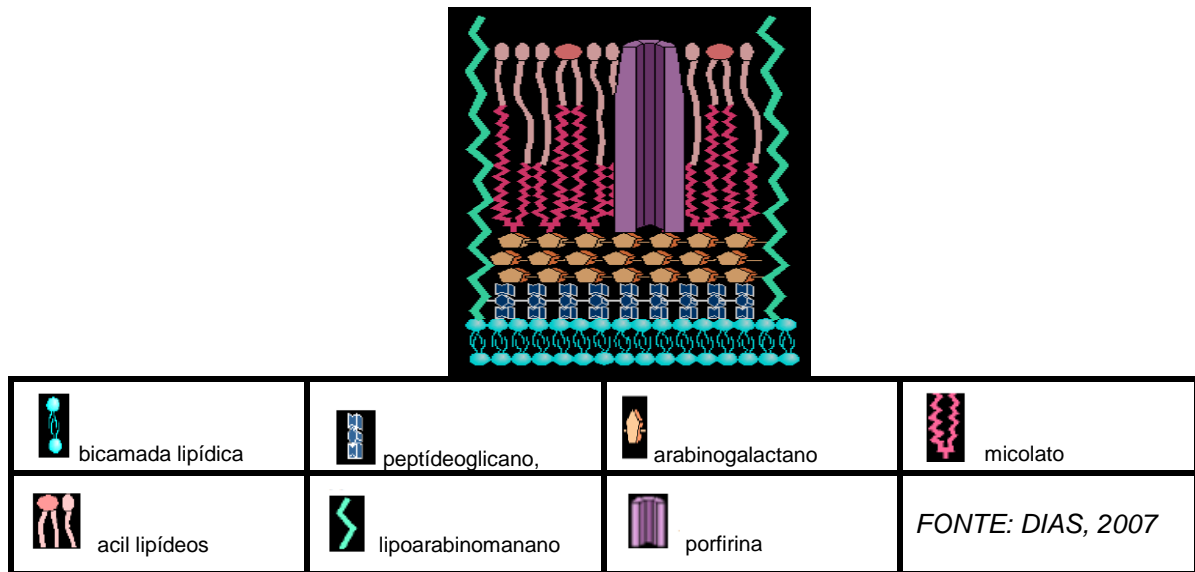


O mecanismo de ação da INH é complexo e ainda pouco entendido, assim como o que confere a resistência. Evidências sugerem que esse fármaco inibe a biossíntese dos ácidos micólicos que compõem a parede celular da bactéria, tornando-a suscetível aos radicais de oxigênio e a outros fatores do meio (ROSSETTI et al., 2002).

A enzima dependente da NADH, 2 trans enoil-ACP (acyl carrier protein) redutase (inhA), é uma das mais estudadas para o desenvolvimento de drogas antituberculose, que é alvo da isoniazida. Ela exibe alta especificidade para ácidos graxos de cadeia longa (C8>C16) com grupo enoil tioester, que é consistente com o envolvimento desta enzima na biossíntese de ácidos micólicos (QUERMAD et al., 1995).

Ácidos micólicos, que por sua vez são ácidos graxos α -alquil- β -hidróxil, são os principais componentes da parede celular de micobactérias (BRENNAN; NIKAIDO, 1995). Esta parede celular ou envelope celular é uma característica única das micobactérias, apresentando um alto teor de lipídeos, constituindo uma barreira composta de ácidos micólicos ancorados a moléculas de arabinogalactano, ligados ao peptídeoglicano da membrana celular da bactéria (**Figura 7**) (MOLLE et al., 2006). Essa parede é um grande obstáculo para a penetração de novas drogas na célula das micobactérias (DIAS, 2007).

Figura 7. Representação esquemática do envelope celular de micobactérias.



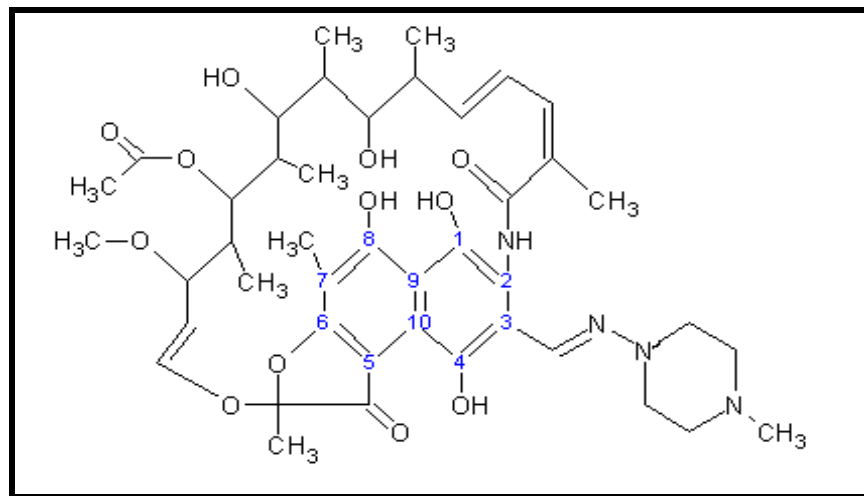
Recentemente, dois outros genes foram ligados a resistência à INH, o *inhA* e o *mabA*. Mutações nesses genes resultam em menor nível de resistência tanto em micobactéria de crescimento rápido como nas de crescimento lento, e é acompanhado de resistência cruzada a outro fármaco, a etionamida, que aparentemente tem o mesmo alvo da INH. Cerca de 10 a 20% dos isolados resistentes a INH não apresentam mutações nos genes *KatG* e a *inhA*. Na busca por genes adicionais, chegou-se a outra mutação genética relacionada à INH. Ela se daria no gene *ahpC*, que regula a aqui-hidróxido redutase C. Embora os mecanismos determinantes da resistência por esse gene ainda sejam desconhecidos, acredita-se que aquela enzima retire o poder tóxico do intermediário ativo da INH (CAMPOS,1999).

Resumindo:os mecanismos genéticos determinantes da resistência à INH se dariam em três níveis: 1) Bloqueio da ativação da droga (*KatG*); 2)Inativação tóxica (para a bactéria) da INH (*ahpC*) e 3) Bloqueio da biossíntese do ácido micólico (*mabA* e *inhA*) (CAMPOS,1999).

1.9.2.2 Resistência a Rifampicina

A Rifampicina (RMP) é um derivado semissintético da rifamicina B, molécula caracterizada por conter uma cadeia alifática formando uma ponte entre duas posições não adjacentes de um núcleo aromático. Sua fórmula química é $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ (**Figura 8**). Foi descoberta em 1957, a partir do cultivo de uma cepa *Streptomyces mediterranei*. Foi introduzida em 1970 no tratamento da TB, sendo um antibiótico muito efetivo e de amplo espectro de ação. Além do efeito bactericida sobre as células do *Mycobacterium tuberculosis* metabolicamente ativas, a RMP também possui ação esterilizante excelente frente às bactérias em estado de latência, por isso a mesma fez com que a terapia frente a TB reduzisse de 12-18 meses para seis meses. A MIC da rifampicina é de 0,1 $\mu\text{g/mL}$ a 0,2 $\mu\text{g/mL}$ (CARVALHO et al., 2007; ROSSETTI et al., 2002).

Figura 8. Estrutura química da Rifampicina

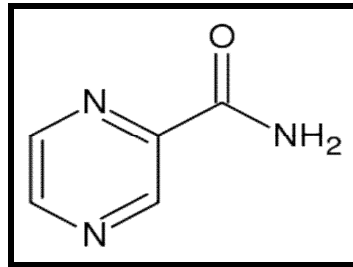


A RMP atua inibindo a transcrição do DNA em RNAm através da ligação com a subunidade β da enzima RNA polimerase. A resistência resulta de mutações em uma região bem definida de 81 pb (27 códons) da região central do gene que codifica a subunidade β do RNA polimerase, o gene *rpoB* (CARVALHO et al., 2007).

1.9.2.3 Resistência a Pirazinamida

A Pirazinamida (PZA) é um análogo estrutural da nicotinamida (**Figura 9**); ela tem sido usada juntamente com a INH e RMP, devido ao seu forte sinergismo com esses fármacos. A adição desse fármaco ao esquema de tratamento fez com que este fosse reduzido de nove para seis meses (ROSSETTI et al., 2002).

Figura 9. Estrutura química da Pirazinamida



Pirazinamida tem atividade *in vivo* em meio ácido (pH= 5,5), tendo grande influência no ataque de bacilos semidormentes localizados nos focos inflamatórios dos macrófagos (SCORPIO et al., 1997). A atividade desse fármaco é altamente específica para *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando pouco ou nenhum efeito em outras micobactérias, como o *Mycobacterium bovis*, que demonstra um alto nível de resistência intrínseca ao fármaco (ROSSETTI et al., 2002). É um pró-fármaco, convertendo-se em sua forma ativa em ácido Pirazinóico, pela enzima Pirazinamidase, presente nos bacilos susceptíveis, porém marcadamente reduzida na maior parte das cepas resistentes. Esta enzima é codificada pelo gene *pncA* e mais de 70% dos isolados de *Mycobacterium tuberculosis* PZA resistente apresentam mutações neste gene (ZHANG, 2005; ROSSETTI et al., 2002).

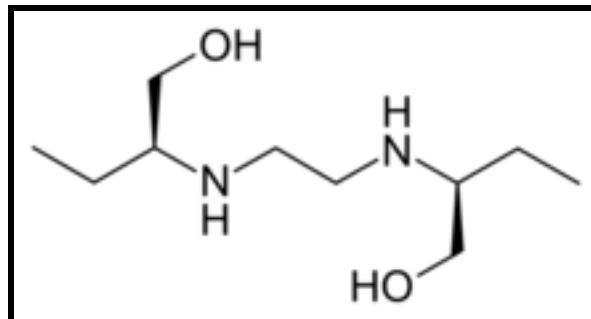
A PZA se difunde para o interior do macrófago, convertendo-se em ácido pirazinóico, que se acumula no interior da célula, pois o *Mycobacterium tuberculosis* tem um sistema de efluxo deficiente para este ácido. O ácido pirazinóico atua sobre a enzima alvo, FAS I (Fatty Acid Synthetase I), Acidificando o pH intracelular abaixo do tolerado pela enzima, inibindo, assim, a síntese de ácidos graxos. Porém há linhagens resistentes a PZA sem alterações no gene *pncA*. Nestas linhagens a

resistência é ocasionada por outros mecanismos relacionados com a permeabilidade e o efluxo. A MIC para linhagens sensíveis é de 20µg/mL (COLL, 2003).

1.9.2.4 Resistência a Etambutol

O Etambutol (EMB), quimicamente denominado de dextro-etilenodiiimino-di-1-butanol-diidroclorito (**Figura 10**), é utilizado no esquema de tratamento primário da TB, pois atua inibindo a biossíntese de lipoarabinomananos e arabinogalactanos que são importantes polissacarídeos da parede celular micobacteriana, causando a acumulação de ácidos e a morte celular. É ativo somente contra bactérias em multiplicação (ROSSETTI et al., 2002; AÏNSA et al., 2001).

Figura 10. Estrutura química do Etambutol



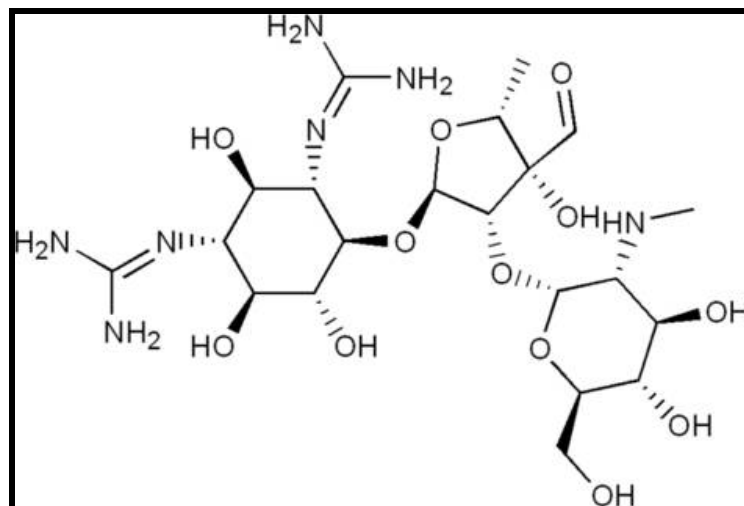
A resistência ao EMB está associada a mutações, na maioria das cepas no operon embCAB, que codifica a enzima arabinosil transferase, relacionada com a síntese de componentes da parede celular (COLL, 2003). Mutações em embB, identificadas em mais de 65% dos isolados clínicos, são associadas com alto nível de resistência. Baixos níveis de resistência, achados em cerca de 35% das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a EMB, não apresentam mutações no gene embB (ZHANG; TELENTI, 2000). A MIC para linhagens sensíveis é de 1 a 5µg/mL (COLL, 2003).

1.9.2.5 Resistência a Estreptomicina

A estreptomicina (SM) é um aminoglicosídeo de largo espectro (**Figura 11**). Foi o primeiro antibiótico disponível para o controle da TB e o seu uso em monoterapia levou ao surgimento de cepas resistentes (COLE; TELENTI, 1995).

O sítio de ação da SM é na subunidade menor do ribossomo (30s), especificamente na proteína S12 e no RNA ribossômico (RNAr) de 16s. Ela bloqueia a tradução do RNA mensageiro (RNAm) em seu início, tanto pela incorporação de novos aminoácidos na cadeia polipeptídica como pela facilitação de uma revisão ineficiente pelo ribossomo (HOBBIE et al., 2006; ZHANG; TELENTI, 2000).

Figura 11. Estrutura química da Estreptomicina



O mecanismo de resistência se dá por mutações no alvo do fármaco, os ribossomos. O principal sítio de mutações é no gene *rpsL*, que codifica a proteína ribossomal S12. Outro mecanismo de resistência ocorre por alterações no gene *rrs*, que codifica o RNA 16S. Há também um terceiro mecanismo de resistência que pode estar relacionada à troca na entrada do fármaco para o interior da célula

bacteriana. A MIC (Concentração inibitória mínima) para linhagens sensíveis é de 8µg/mL (ROSSETTI et al., 2002).

1.9.3 Cepas XDR-TB

A classificação da XDR-TB pela OMS é a resistência à, pelo menos, rifampicina, isoniazida, uma quinolona (ofloxacino) e a um medicamento injetável de segunda linha (amicacina, por exemplo). O aparecimento dessa cepa deve ser fruto de tratamento para TBMR realizados de forma inadequada. Pelo inquérito desenvolvido pela OMS, essas formas de TB-XDR foram identificadas em 35 países, dentre eles os Estados Unidos, Canadá, México, todos os países do G8 e o Brasil (ROCHA et al., 2008).

Foram publicados em 2006 os primeiros trabalhos revelando a chamada “XDR-TB” (extensively drug-resistant tuberculosis), ou tuberculose extensivamente resistente a drogas, identificada a partir uma epidemia na província de Kwa Zulu-Natal, na África do Sul, com letalidade de 98% dos pacientes infectados, com sobrevida de menos de um mês após o diagnóstico. Denominadas de KZN e Beijing, as cepas predominantes mostraram resistência à rifampicina, à isoniazida, à pirazinamida, ao etambutol, aos aminoglicosídeos (estreptomicina, kanamicina e amicacina) e a todas as quinolonas.

1.10 Definições

Para a classificação dos casos analisados, foram utilizadas algumas definições da Direção Geral da Saúde (DGS) em Maio de 2000. Consideram-se:

Caso novo: doente com diagnóstico atual de tuberculose e sem história anterior de tratamento para TB por tempo igual ou superior a 30 dias;

Monorresistência: quando resistente a um único fármaco antituberculose;

Multirresistente: quando existe resistência simultânea à isoniazida e à rifampicina, com ou sem resistência a outros fármacos;

Polirresistência: quando existe resistência a mais de um fármaco antituberculose que não isoniazida e rifampicina;

Com base na história clínica, consideram-se ainda:

Resistência primária: presença de bacilos resistentes em doentes nunca tratados anteriormente por tempo igual ou superior a 30 dias (caso novo);

Resistência adquirida: resistência que surge num doente que tenha efetuado tratamento para tuberculose por um período superior a 30 dias.

O critério internacional considera como multidroga resistência a resistência *in vitro* à rifampicina e à isoniazida simultaneamente (Marques, 2010). No Brasil considera-se multirresistente o bacilo que apresenta resistência *in vitro* à rifampicina, à isoniazida e a uma terceira droga dos esquemas padronizados, sendo este último o critério utilizado neste estudo.

1.11 Ações para controle da tuberculose

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) está integrado na rede de serviços de saúde. É desenvolvido através de um programa unificado, executado em conjunto com as esferas federal, estadual e municipal. Dentre suas ações, está a garantia de distribuição de medicamentos e insumos até ações preventivas e de controle do agravamento da doença (BRASIL, 1997).

O PNCT estabeleceu como meta para os anos de 2001 a 2005 a implantação de cultura de micobactérias de amostra de escarro para os casos com suspeita de TB com baciloscopia negativa, e também a realização do cultivo e teste de sensibilidade às drogas do esquema terapêutico nos casos de retratamento e nos coinfectados com HIV (CUNHA et al., 2009).

Em 1996, foi lançado um plano Emergencial para o Controle da Tuberculose, mas somente em 1999, foi oficializado pelo Ministério da Saúde, através do PNCT(Programa Nacional de Combate a Tuberculose), implantando a estratégia DOTS (Directly Observed Treatment Short Course). Esta estratégia tem como finalidade a cura de 85% dos doentes, além de diminuir a taxa de abandono, evitando surgimento de cepas resistentes e possibilitando um efetivo controle da tuberculose no país. DOTS significa tratamento diretamente observável de curta duração e compreende um conjunto de medidas, como:

a) Detecção de casos por microscópio;

b) Tratamento diretamente observável e monitorado, que consiste na administração direta do fármaco por uma segunda pessoa que entrega, observa e registra a ingestão de cada dose do medicamento;

c) Provisão regular dos fármacos;

d) Sistema eficiente de registro de dados;

e) Compromisso político no controle da tuberculose (MUNIZ, 2001).

Frente aos novos desafios, a OMS lançou mão de uma nova estratégia- “Plano Global de Combate a Tuberculose - STOP-TB”, como o objetivo de reduzir drasticamente a incidência da TB até 2015, reduzindo em 50% a prevalência e as mortes decorrentes da TB e, até 2020, eliminar a TB como problema de saúde pública, além da expansão do DOTS, com o desenvolvimento de fármacos mais eficazes, uma vacina mais efetiva, novos diagnósticos e uma detecção rápida da resistência (ROCHA et al., 2008).

Muitos obstáculos ainda precisam ser vencidos, mesmo diante de todos os esforços das entidades responsáveis, pois existem muitos problemas inerentes à doença, como: o surgimento de linhagens resistentes aos fármacos utilizados no tratamento, a alta correlação da incidência da doença em populações pobres e com o HIV, que causa imunodepressão, sendo essas condições ideais para tornar a TB uma doença oportunista (BRASIL, 2002a).

RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A tuberculose é uma das doenças mais nociva que afeta a saúde humana. Tal importância deve-se ao fato do aumento da quantidade de casos a cada ano com um aumento da resistência às drogas utilizadas no seu tratamento. No Brasil, no ano de 2010, 71.000 casos de TB foram notificados, com 4.600 mortes por ano, com 607 casos de tuberculose multirresistente, sendo a 4ª causa de mortes por doença infecciosas e a 1ª causa de mortes dos pacientes com Aids (WHO, 2011). No Piauí, nos anos de 2005 a 2008, foram notificados 5.635 casos de tuberculose, o que corresponde a uma prevalência de 2,3 casos/1000 habitantes/ano (ARAÚJO et al., 2009). Segundo Natal (2002), do total de casos novos de tuberculose estimados pela OMS, menos da metade são notificados, situação que traduz a insuficiência das políticas de controle da doença.

Atualmente existem muitas linhagens resistentes, que deve-se tanto ao abandono do tratamento como também por mutações intrínsecas da bactéria. A ameaça do avanço desta multirresistência bacteriana põe em risco o controle da doença, tornando o tratamento mais tóxico e muito mais caro (DYE et al., 2002). Os pacientes infectados com cepas resistentes apresentam menor chance de cura, pois atrasa o diagnóstico, podendo continuar transmitindo a TBMR para outros indivíduos, através de contatos sociais ou em ambientes fechados (ESPINAL; DYE, 2005).

Baseado no que foi exposto, os principais motivos para a realização deste trabalho foram devidos a uma tentativa de avaliar a situação da TB atualmente no Piauí, uma vez que não existem informações pertinentes à TBMR no Estado, como também pela baixa oferta do Teste de Sensibilidade, somente realizados no LACEN. Dessa forma, este trabalho justifica-se pela necessidade da conscientização por parte dos responsáveis pela saúde pública, bem como gestores e profissionais da saúde quanto à necessidade de uma ação mais efetiva e conjunta dos mesmos. Portanto, faz-se necessário a detecção destes casos, a fim de notificar, informar e realizar um tratamento adequado a esses pacientes, para que se quebre a corrente de transmissão, minimizando um possível aumento da quantidade de casos resistentes da doença.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Avaliar através da análise retrospectiva (2005-2007) e prospectiva (2008 - 2009) de exames de cultura e baciloscopia o diagnóstico laboratorial da tuberculose e o perfil de resistência às drogas antituberculose em pacientes atendidos nos Serviços de Saúde do Estado do Piauí no Laboratório Central (LACEN-PI).

3.2 Específicos

Caracterizar a população através das variáveis: ano, sexo, idade;

Relacionar os resultados encontrados nos exames de Baciloscopia e Cultura;

Identificar as micobactérias dos espécimes biológicos;

Determinar a resistência primária e adquirida;

Verificar qual fármaco ou associações de fármacos estão mais relacionados à resistência;

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Este é um estudo de perfil retrospectivo (2005 – 2007) e prospectivo (2008 – 2009) com análise descritiva de dados secundários de casos de TB com cultura positiva para micobactéria e avaliação da resistência às drogas antituberculosas por meio de teste de sensibilidade.

4.2 Local do estudo

As informações referem-se a dados obtidos no livro de registro de exames para tuberculose de pacientes atendidos no Laboratório de Saúde Pública do Piauí (LACEN/SESAPI-PI), entre 2005 a 2009, em indivíduos com suspeita de tuberculose pulmonar e extrapulmonar atendidos na rede de saúde pública. Estes serviços são os únicos do Estado que oferecem teste de sensibilidade em suas rotinas, sendo referência para todo o Estado do Piauí.

No período de 2005 a 2008, o LACEN realizou o teste de sensibilidade de material proveniente de todo o Estado, de casos já suspeitos de resistência bacteriana, oriundos de unidades de saúde e hospitais. No ano de 2009, entretanto, foram realizados a cultura e o teste de sensibilidade de todas as amostras de escarro de todos os sintomáticos respiratórios atendidos no Centro de Pneumologia do HGV, visando quantificar a resistência primária e adquirida. Foi considerada TBMR primária quando se identificou bacilo multirresistente proveniente de paciente que nunca foram tratados e TBMR adquirida quando se identificou bacilo proveniente de paciente com história de tratamento anterior.

4.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, intitulado “Perfil da Resistência aos Fármacos Antituberculose em Pacientes Atendidos nos Serviços de Saúde no Estado do Piauí”, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) –

Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Ministério da Saúde (MS) para análise quanto aos princípios éticos. Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 196/96 do CNS, a Declaração de Helsinque (OMS) (1965) e suas revisões. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará em 22 de Agosto de 2008, sob protocolo COMEPE nº 149/08 (Anexo A).

4.4 Coleta dos dados

Os exames de laboratório avaliados referiam-se a amostras clínicas (escarro, líquor, secreções, urina, sangue e outros) provenientes de 563 pacientes atendidos nas Unidades de Saúde do Estado do Piauí com suspeita e caso confirmado de tuberculose pulmonar e/ou extrapulmonar.

4.5 Critérios de inclusão

Exames de cultura e baciloscopia de todos os pacientes sintomáticos respiratórios que foram encaminhados ao Centro de Referência de Pneumologia do Hospital Getúlio Vargas e analisados pelo LACEN;

Pacientes com suspeita de Tuberculose extrapulmonar.

4.6 Critérios de exclusão

Exames de pacientes sintomáticos respiratórios oriundos de outros estados atendidos no Centro de Referência de Pneumologia do HGV;

Pacientes que tiveram suas amostras contaminadas e que não foi possível o contato com o mesmo.

4.7 Técnicas e Métodos Laboratoriais

Para a consecução dos objetivos desta pesquisa levamos em conta os seguintes métodos e técnicas de realização de diagnóstico, através da baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade:

Para a realização da baciloscopia foi utilizado o método de coloração de Ziehl-Neelsen, que está baseado na capacidade das micobactérias em reter a fucsina após coloração e não se deixar descorar pela ação do álcool-ácido. É um método amplamente utilizado em todo o mundo.

A utilização de cultura para isolamento de micobactéria é realizada através do meio de Löwenstein-Jensen. Alguns espécimes utilizados para o isolamento de micobactérias podem estar contaminados, isto é, aqueles que apresentam flora microbiana associada como: escarro, lavados, aspirados, urina, material de cavidade aberta e espécimes não contaminados como os líquidos orgânicos, etc.

Espécimes contaminados devem ser tratados com a finalidade de eliminar os microorganismos contaminantes, que por se desenvolverem antes que as micobactérias, impedem a multiplicação das mesmas. Nos espécimes não contaminados, não é necessário a descontaminação, desde que os mesmos tenham sido colhidos assepticamente.

Dentre os tipos de métodos de descontaminação importantes para o teste de sensibilidade, citam-se:

- 1) Método do Lauril sulfato de sódio;

- 2) Método de Corper & Storer modificado, entre outros. No LACEN-PI o método utilizado é o Lauril sulfato de sódio.

No caso de urina, centrifugou-se todo o volume, em vários tubos. Juntou-se os sedimentos e procedeu-se a descontaminação.

A sensibilidade de *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos pode ser avaliada pelo método das concentrações absolutas, método da relação de resistência e pelo método das proporções, sendo este último o método bacteriológico utilizado pelo LACEN-PI. O método das proporções consiste em detectar a proporção de bacilos resistentes em uma amostra de *Mycobacterium tuberculosis*, frente a uma concentração da droga que é capaz de inibir o desenvolvimento das células sensíveis, mas não das células resistentes à “concentração crítica”. Para cada droga foi definida uma proporção de mutantes resistentes em uma população bacilar, igual ou acima da qual é considerada resistente a “concentrações críticas” das drogas (0,2 µg/mL para isoniazida, 2 µg/mL para etambutol, 40 µg/mL para rifampicina e 4 µg/mL para estreptomicina).

4.8 Análise estatística

Importou-se a base de dados dos resultados de cultura e de teste de sensibilidade processados de 2005-2009 do LACEN-PI para o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 13.0, para a análise de variância com o teste One - way ANOVA não paramétrico e para as correlações Spearman's rho entre os diversos parâmetros, Adotou-se níveis de significância de * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ e *** $p < 0,0001$. As variáveis analisadas foram: faixa etária, sexo, material biológico, resultado da baciloscopia, resultado da cultura, tipo de bactéria encontrada, tipo de resistência (primária ou adquirida), resistência aos fármacos (rifampicina, estreptomicina, isoniazida e etambutol) das cepas do “Complexo *Mycobacterium tuberculosis*”.

5 RESULTADOS

As características da população estão apresentadas na Tabela 2. Nos anos de 2005 a 2009, no LACEN-PI, foi possível mapear cerca de 563 pacientes que fizeram cultura para a identificação de micobactérias e teste de sensibilidade, no caso dos indivíduos com resultados positivos. Cerca de 91,8% da população com resultado positivo para micobactérias apresentaram a forma pulmonar da doença, sendo 65 % da população em foco do sexo masculino em relação ao sexo feminino ($p < 0,001$). Em relação à idade, a média foi de $43,97 \pm 16,81$, com variações de 1 ano de idade a idade de 89 anos.

Tabela 3. Características da população que realizou cultura para identificação de micobactérias no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009

ANO	SEXO		IDADE
	MASCULINO N (%)	FEMININO N (%)	
2005	47 (66,2)	24 (33,8)	42,42 ± 17,93 (1- 76)
2006	57 (63,3)	33 (36,7)	45,64 ± 16,47 (11- 80)
2007	60 (66,7)	30 (33,3)	42,96 ± 16, 93 (2-81)
2008	108 (64,7)	59 (35,3)	45,13 ± 17,44 (1-89)
2009	94 (64,8)	51 (35,2)	42, 97 ± 15, 63 (1-84)
Total	366 ***	197	43,97±16,81 (1-89)

n- Número total de caso. Diferenças significantes ($P < 0,0001$), em relação ao sexo feminino. Teste t Student's. Resultados de idade em média ± desvio padrão

Com relação à distribuição dos casos diagnosticados no LACEN-PI, nos anos de 2005 a 2009, somente em 2008 foram identificados um maior número de exames por cultura, de pacientes tratados, para escarro +, como também, para escarro -, e também o surgimento de casos novos. Cabe também, enfatizar os casos que mesmo de forma não significativa foram diagnosticados para outras amostras positivas, como também para outras amostras negativas. Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para $P < 0,05$, entre os anos avaliados. Em todos os anos, os casos tratados superaram em 92,6% os casos novos (Tabela 3).

Tabela 4. Distribuição de diagnósticos por cultura realizados no LACEN-PI, anos de 2005-2009.

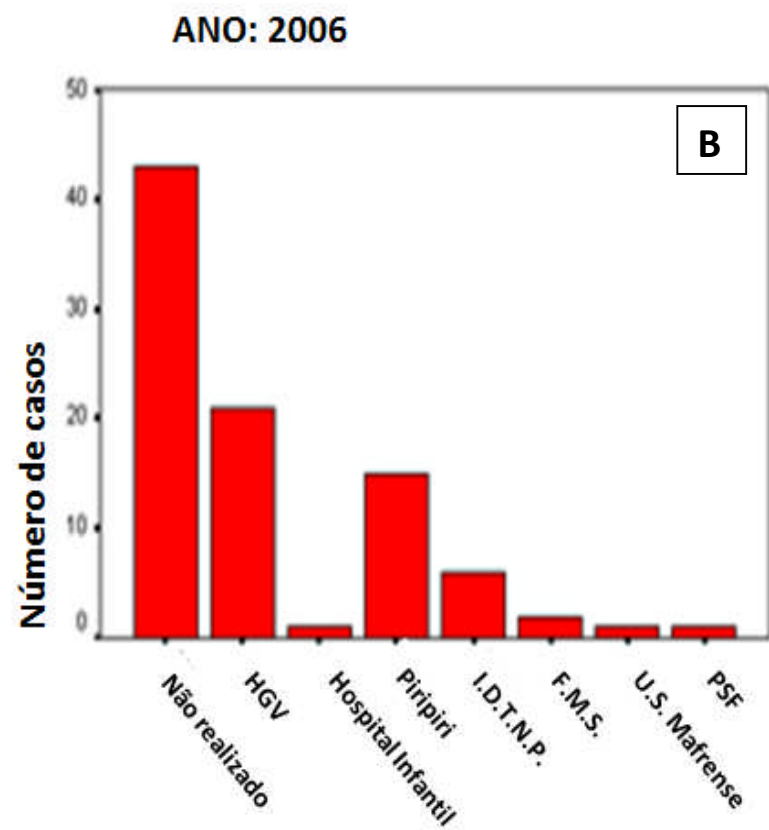
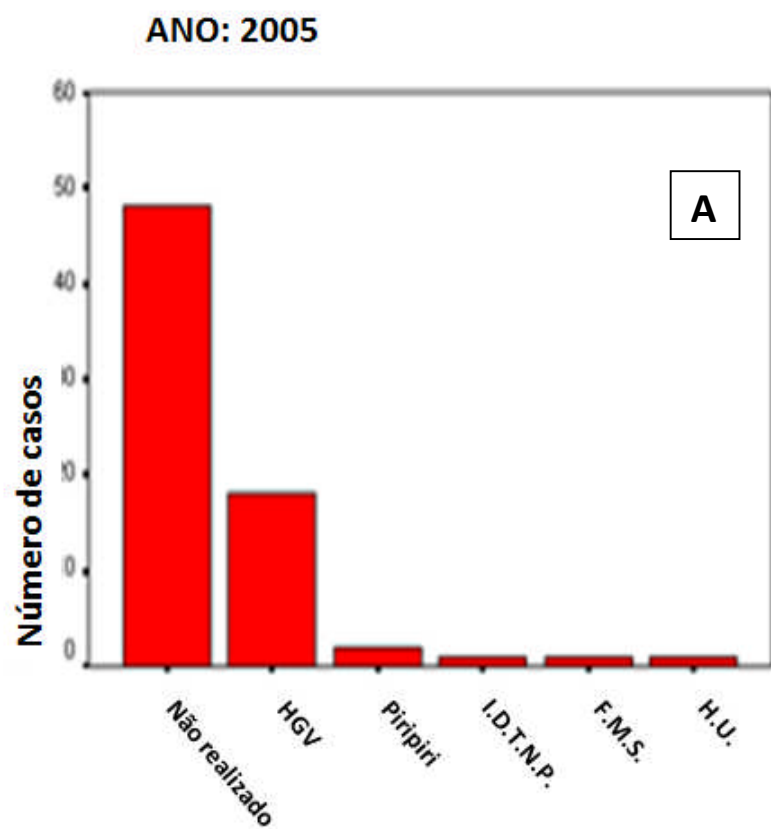
ANO DO EXAME	DIAGNÓSTICOS POR CULTURA								TOTAL
	ESCARRO +		ESCARRO-		AMOSTRAS +		AMOSTRAS -		
	CT	CN	CT	CN	CT	CN	CT	CN	
2005	18	-	40	-	1	-	12	-	71
2006	18	-	61	-	3	-	8	-	90
2007	19	-	54	-	1	-	16	-	90
2008	32	3	103	14	4	-	9	2	167
2009	18	4	46	59	-	2	5	11	45

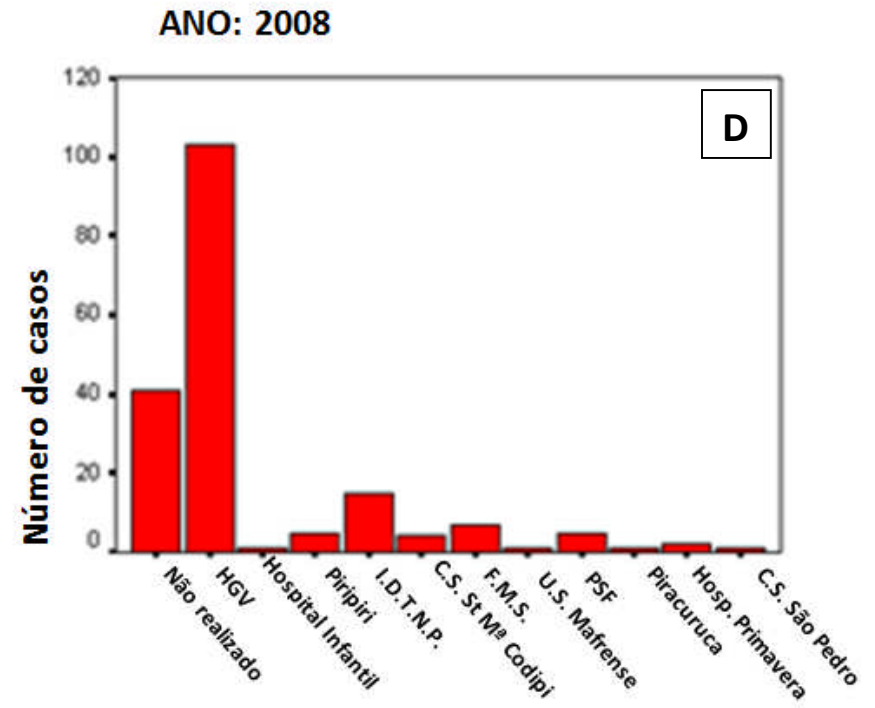
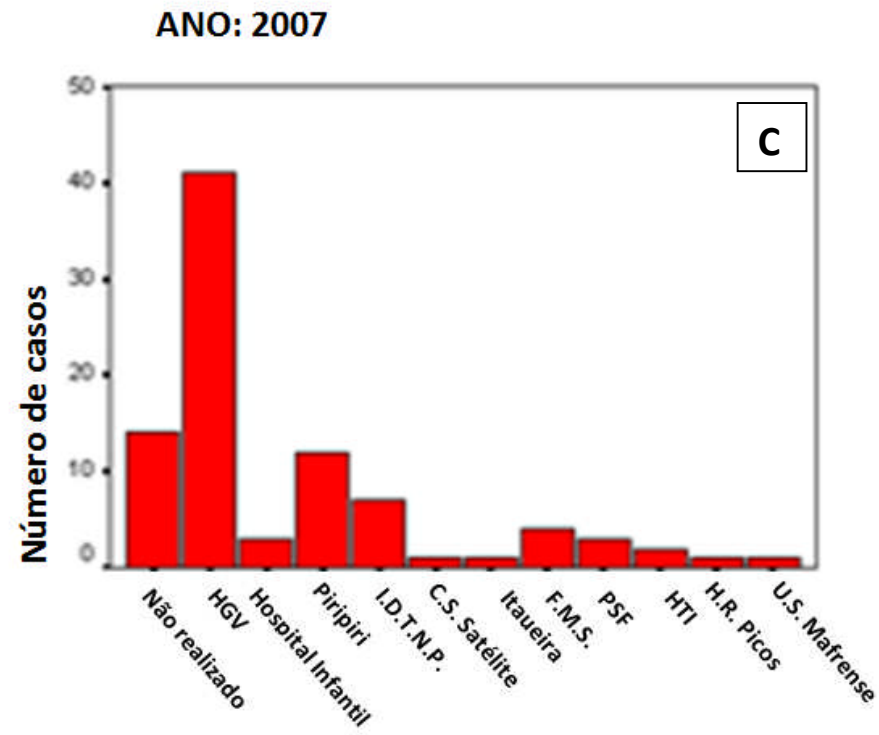
n = 563 pacientes. Diferenças não significantes para $P < 0,05$, Kruskal-Wallis test, com a aplicação do teste de Dunn's para múltiplas comparações entre os anos avaliados

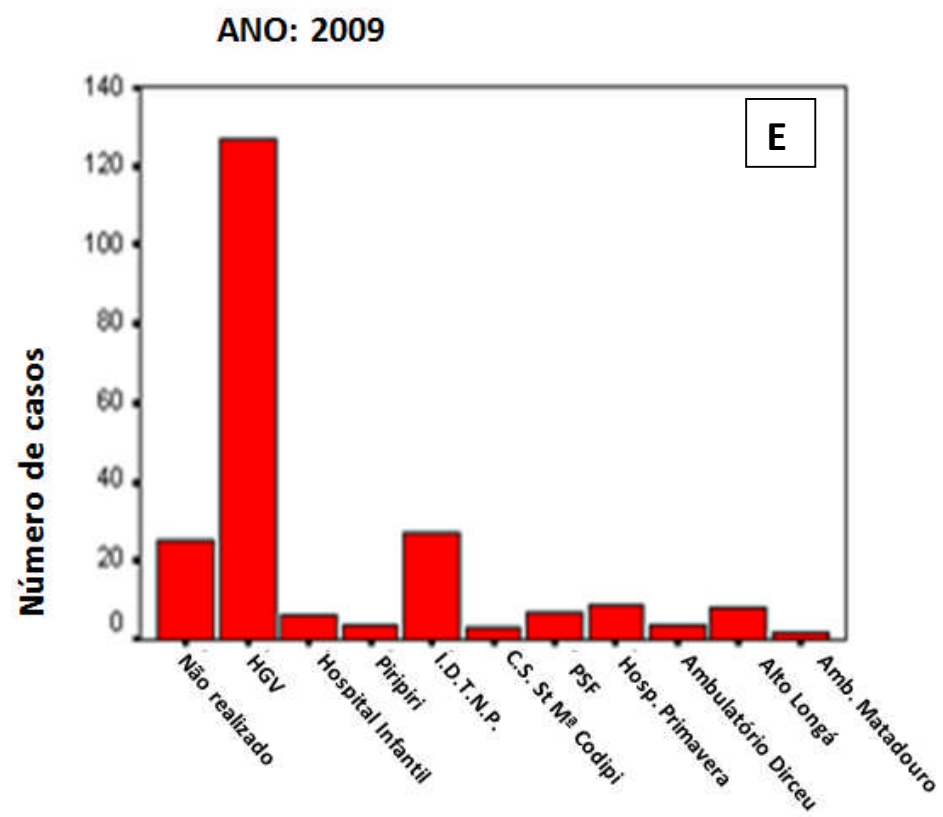
Legenda: CT = casos tratados; CN=casos novos

Como observado, na Figura 11, a coleta de amostras para os diagnósticos por cultura para tuberculose no Piauí foi oriunda de diversos locais, mas somente a partir de 2008 foi possível identificar a prevalência de coleta para o Centro de Pneumologia do Hospital Getúlio Vargas de Teresina-PI, devido à melhor organização dos serviços, tendo em vista que a maioria das amostras que chegavam ao LACEN-PI para a realização dos diagnósticos, nos anos anteriores, vinham de locais não identificados, de diversos municípios do estado do Piauí (Figura 12).

Figura 12. Principais locais de coleta de amostras para os diagnósticos por cultura no Piauí, anos de 2005 a 2009 (A-E).

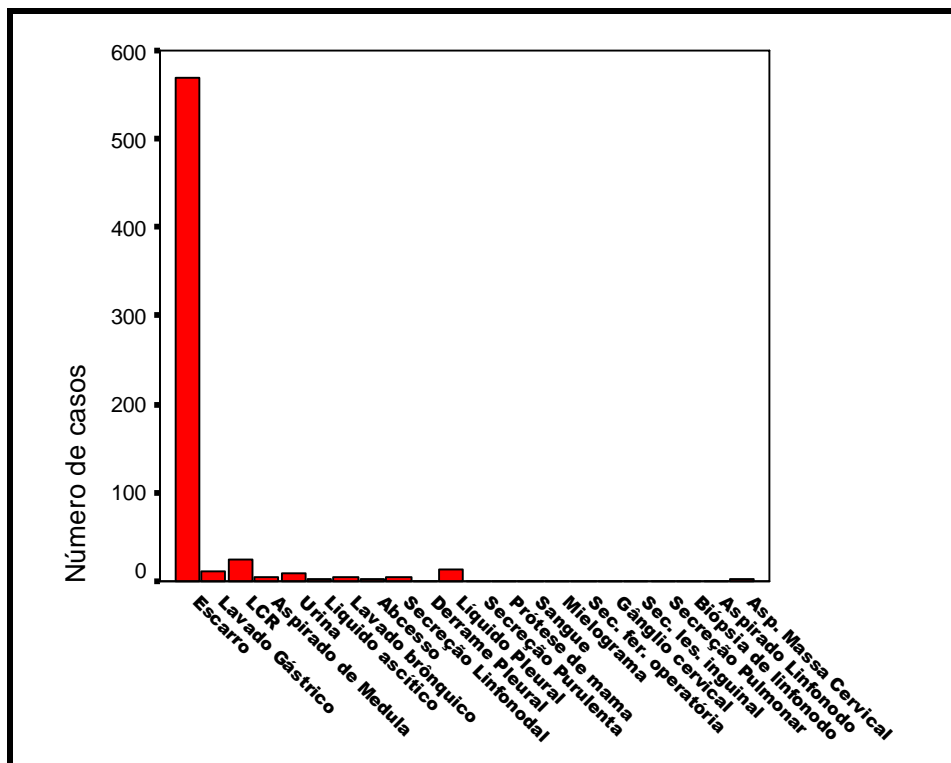






Em relação ao tipo de material biológico usado para os diagnósticos de culturas o mais freqüente foi o escarro com 489 casos (86,9%), seguido de líquido cefalorraquidiano com 19 casos (3,4%) e líquido pleural com 10 casos (1,8%), como observado na **Figura 13**.

Figura 13. Tipos de materiais biológicos usados para os diagnósticos por cultura nos diversos locais de coleta do Piauí, anos de 2005 a 2009



De forma similar ao diagnóstico por cultura, no diagnóstico por baciloscopia também ficou bem evidente, nos anos analisados, a maior freqüência para os resultados negativos, de forma proporcional ao aumento do número de exames. Entretanto, diferenças significantes ($P < 0,05$) foram observadas para a baciloscopia positiva + e +++ ,no ano de 2005, em relação aos demais anos considerando o total de casos. Cabe observar que apesar do aumento do número de exames nos anos de 2008 e 2009, os resultados positivos tiveram baixa freqüência (Tabela 4). Outro aspecto a observar na Tabela 4 é a menor freqüência de baciloscopia não realizada com o passar dos anos.

Tabela 6. Resultados dos diagnósticos por baciloscopia em escarros feitos no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009.

ANO	RESULTADO	FREQUENCIA	%
2005	Baciloscopia negativa	37	52,1
	Baciloscopia positiva +	8	11,3*
	Baciloscopia não realizada	18	25,4
	TOTAL	71	100
2006	Baciloscopia negativa	71	78,9
	Baciloscopia positiva +	4	4,4
	Baciloscopia positiva ++	1	1,1
	Baciloscopia positiva +++	11	12,1
	Baciloscopia não realizada	3	3,3
	TOTAL	90	100
2007	Baciloscopia negativa	75	83,3
	Baciloscopia positiva +	6	6,7
	Baciloscopia positiva ++	4	4,4
	Baciloscopia positiva +++	2	2,2
	Baciloscopia não realizada	3	3,3
	TOTAL	90	100
2008	Baciloscopia negativa	144	86,2
	Baciloscopia positiva +	8	4,8
	Baciloscopia positiva ++	6	3,6
	Baciloscopia positiva +++	9	2,4
	TOTAL	167	100
2009	Baciloscopia negativa	130	89,7
	Baciloscopia positiva +	9	6,2
	Baciloscopia positiva ++	3	2,1
	Baciloscopia positiva +++	3	2,1
	TOTAL	145	100

*Dados significantes para $P < 0,05$ em relação aos demais anos. ANOVA, teste Tukey

Na Tabela 5, observa-se 49 (8,7%) casos de baciloscopia negativa com cultura positiva, o que significa que o exame baciloscópico possui baixa sensibilidade em relação à cultura, que consegue detectar a partir de 10 a 100 bacilos viáveis por amostra, mostrando, assim, a importância da implantação da cultura no diagnóstico da tuberculose. Foi encontrado também 33 (5,8%) casos de baciloscopia positiva +++ com cultura positiva, comprovando, assim, a sensibilidade do teste. Significantes ($P < 0,01$) correlações positivas ($r = 0,429$) foram observadas entre o diagnóstico por baciloscopia e o diagnóstico por cultura. Significâncias para $P < 0,05$ foram encontradas para os diagnósticos por cultura para escarro negativo, em relação ao positivo e os dados para outras amostras – e +.

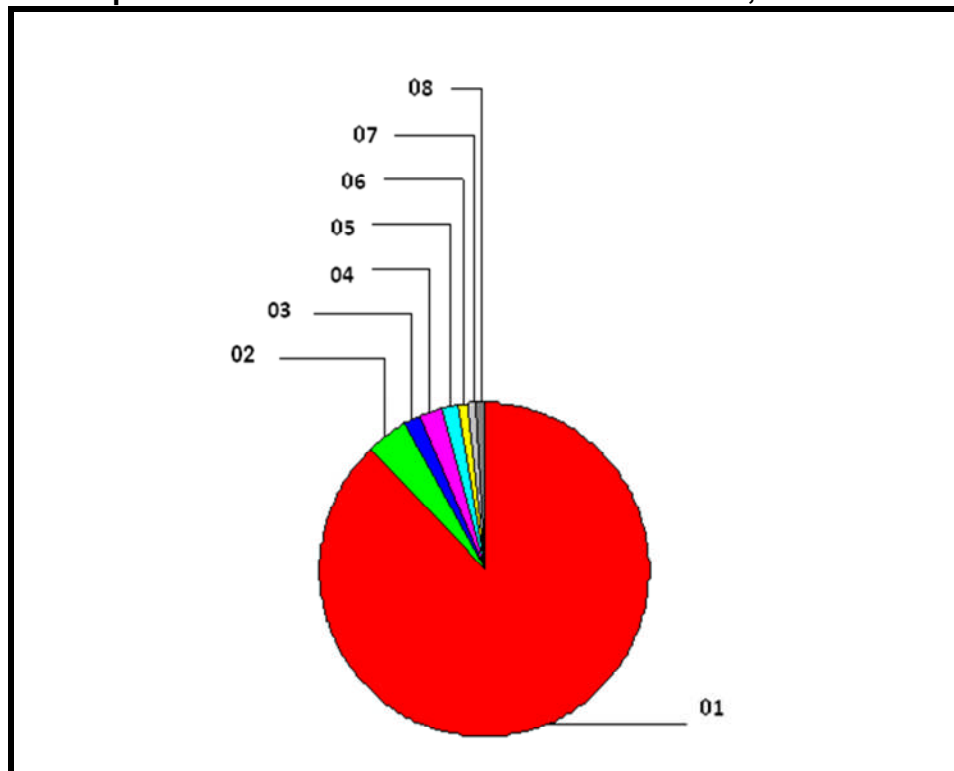
Tabela 6. Diagnóstico da cultura associado à baciloscopia em exames de identificação de micobactérias no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009.

DIAGNÓSTICO POR BACILOSCOPIA	DIAGNÓSTICO POR CULTURA				TOTAL
	ESCARRO NEGATIVO	ESCARRO POSITIVO	OUTRAS AMOSTRAS NEGATIVAS	OUTRAS AMOSTRAS POSITIVAS	
BACILOSCOPIA NEGATIVA	356*	44	52	5	457
BACILOSCOPIA POSITIVA +	12	21	-	2	35
BACILOSCOPIA POSITIVA ++	-	14	-	-	14
BACILOSCOPIA POSITIVA +++	-	30	-	3	33
BACILOSCOPIA NÃO REALIZADA	9	3	11	1	24
TOTAL	377	112	63	11	563

*Dados significantes para $P < 0,05$ em relação aos demais anos. ANOVA, teste Tukey.

Diante das análises para a identificação dos tipos de micobactérias presentes nos resultados positivos por cultura, foi possível observar 08 tipos diferentes de micobactérias, mas cerca de 86,6 % dos escarros positivos e 100 % para outras amostras positivas foi detectado a prevalência do *M. tuberculosis*, com freqüência significativa ($P < 0,001$) em relação aos demais agentes etiológicos da tuberculose (**Figura 14**).

Figura 14. Identificação de micobactérias por meio da cultura de escarros e de outras amostras positivas em exames realizados no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009



Legenda: 01 - *M. tuberculosis*; 02 - *M. avium*; 03 - *M. intracellulare*; 04 - *M. kansasii*; 05 - *M. abscessus*; 06 - *M. Scrofulaceum*; 07 - *M. fortuitum*; 08 - *M. intracellulare/ M. chimaera*

Com a realização do teste de sensibilidade para *Mycobacterium tuberculosis* em escarros e em outras amostras com cultura positiva, verificou-se as resistências da micobactérias identificadas em relação aos antibióticos rifampicina, isoniazida, estreptomicina e etambutol. Constatou-se resistência a pelo menos uma droga em 15 casos (12,1%) entre esses o material examinado de 14 casos (93,3%) tratava-se de escarro.

Os três níveis de resistência – monorresistência, multirresistência, polirresistência estão apresentados na Tabela 6. A multirresistência foi encontrada em 39 casos (31,7%) durante o período estudado. Em relação às combinações de drogas, a resistência mais freqüente foi a associação de Rifampicina e Isoniazida com 21 casos, seguido da associação às quatro drogas com um total de 10 casos (8,2%). Nos 5 anos estudados, houve a presença de monoressistência a rifampicina 2 casos (1,6%), etambutol 4 casos (3,2%) e isoniazida 9 casos (7,3%), não sendo evidenciado a presença de monorresistência a estreptomicina. A principal polirresistência encontrada foi isoniazida+etambutol com 6 casos (4,9%).

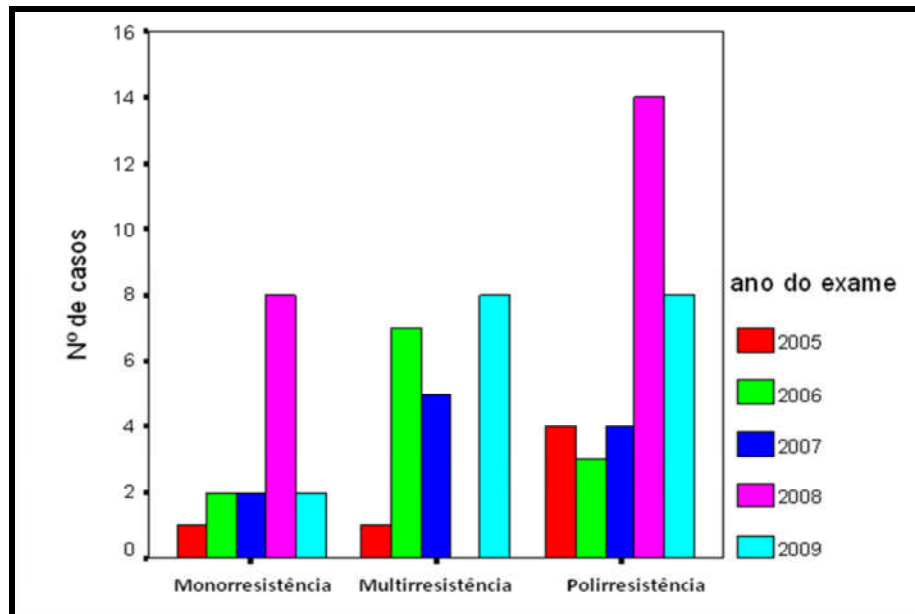
Tabela 7. Prevalência de resistência combinada aos fármacos antituberculose no Laboratório Central do Estado do Piauí, 2005-2009

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES	%
Cultura +	123	100
Sensíveis	55	44,7
Qualquer resistência	68	55,3
MONORRESISTÊNCIA	15	12,1
Rifampicina	2	1,6
Isoniazida	9	7,3
Estreptomina	0	0
Etambutol	4	3,2
MULTIRRESISTÊNCIA	39	31,7
Isoniazida + Rifampicina	21	17
RIE	7	5,7
RSI	1	0,8
RIES	10	8,2
POLIRRESISTÊNCIA	14	11,3
2 drogas RE	2	1,6
2 drogas IE	6	4,9
2 drogas RS	2	1,6
2 drogas ES	2	1,6
3 drogas EIS	1	0,8
3 drogas ESR	1	0,8

Legenda: R – rifampicina; E – etambutol; S – estreptomina; I – isoniazida

Com relação à incidência de monorresistência, multirresistência e polirresistência para cada ano, os dados apresentados na Figura 15 mostram que no ano de 2008 não foram evidenciadas multirresistência, enquanto em 2009 foram evidenciadas significantes polirresistência, como também o aumento da monorresistência para o ano de 2009.

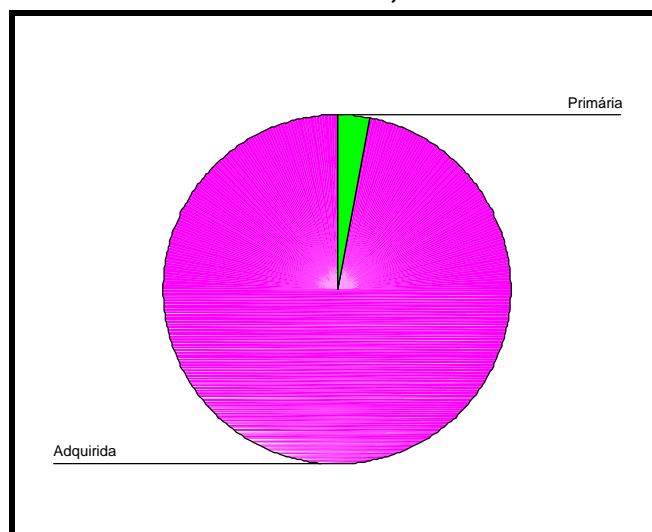
Figura 15. Níveis de resistências aos fármacos antituberculose evidenciados no LACEN-PI, anos de 2005 a 2009.



Significância para $P < 0,0001$ em relação aos demais anos. ANOVA, teste Tukey.

Dos 563 casos analisados nos anos de 2005 a 2009 realizados no LACEN-PI, foram encontrados 68 casos com alguma resistência, sendo 2 (3%) casos com resistência primária, apenas no ano de 2009 e 66 (97%) resistência adquirida (**Figura 16**).

Figura 16. Distribuição percentual dos tipos de resistência encontrada nos exames de cultura de tuberculose realizados no LACEN-PI, 2005 a 2009.



6 DISCUSSÃO

Neste estudo houve prevalência de TB no sexo masculino, sendo o escarro o espécime biológico mais frequente para o diagnóstico laboratorial através da cultura. A baciloscopia possui baixa sensibilidade quando comparado à cultura. O *Mycobacterium tuberculosis* foi o principal agente etiológico observado nos exames de cultura. Houve prevalência de multirresistência às drogas antituberculosas nas amostras avaliadas, sendo a associação de Isoniazida e Rifampicina a mais encontrada.

O Ministério da Saúde recomenda o exame de cultura de BK para os suspeitos de tuberculose pulmonar persistentemente negativo ao exame direto e para o diagnóstico de formas extrapulmonares como meningoencefálica, renal, pleural, óssea ou ganglionar. A cultura também está indicada para os casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas, seguidas de teste de sensibilidade. Portanto, faz parte do Programa Nacional de Controle da Tuberculose a implantação da cultura de BK com teste de sensibilidade nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública- LACENs.

A partir de 2005, houve uma efetiva ação do LACEN-PI nesse processo com a implantação da cultura com teste de sensibilidade, pois outrora o laboratório só semeava o espécime biológico no meio de cultura Löweistein Jensen e enviava para o Centro de referência Hélio Fraga. Dessa forma, houve uma conscientização da necessidade de uma investigação aos pacientes com resistência aos fármacos antituberculose. Com o aumento de resistência primária aos antibióticos usados no tratamento da tuberculose, e em decorrência do referido estudo houve um aumento da realização dos exames de cultura e teste de sensibilidade em todos os sintomáticos respiratórios a partir de 2008 e assim pode-se traçar um perfil de resistência primária e adquirida.

É importante ressaltar as limitações deste estudo, pois como se trata de estudo retrospectivo, verificou-se ausência de dados essenciais para a análise, principalmente em decorrência da inicialização dos serviços.

A identificação neste estudo da prevalência do sexo masculino está de acordo com outras pesquisas. Ainda não está claro as razões do maior número de indivíduos com a doença ser do sexo masculino, porém, este fato pode estar relacionado à subnotificações no sexo feminino e a fatores biológicos que podem estar relacionados aos hábitos de vida, favorecendo uma maior incidência da doença no sexo masculino, como também à possibilidade das mulheres terem mais cuidado com a saúde do que os homens (VENDRAMINI et al., 2005).

A média da idade em anos com cultura positiva para tuberculose no período estudado foi de $43,97 \pm 16,81$ com variações de 1 ano de idade a idade de 89 anos, estando de acordo com outras pesquisas, pois houve o predomínio da TB na população economicamente ativa. Mascarenhas et al. (2005) estudando o perfil epidemiológico da TB na cidade de Piripiri-PI nos anos de 1997 a 2000 encontraram 145 casos de tuberculose, sendo a idade média de 42,6 anos. Marques et al., pesquisando o perfil de multirresistência de *Mycobacterium tuberculosis* em 783 casos no estado do Mato Grosso do Sul, estudou uma faixa etária de 20-49 anos. Em outro estudo epidemiológico da TBMR em serviço de referência na cidade de São Paulo, a faixa etária variou de 20 a 50 anos com a média de $35,7 \pm 6,8$. Constant et al., encontrou a faixa etária de 15 a 44 anos em um estudo de TBMR em Portugal.

Somente em 2008 foram identificados um maior número de exames por cultura, e o surgimento de casos novos (Tabela 3), pois somente a partir desse ano em decorrência deste estudo e uma melhora na conscientização da necessidade desse exame, foi realizado cultura e teste de sensibilidade tanto para os pacientes confirmados com tuberculose como também para os sintomáticos respiratórios, que procuraram o Centro de Referência da Pneumologia do Hospital Getúlio Vargas-HGV e, dessa forma, os exames oriundos deste hospital foram predominantes (Figura 11).

A predominância da forma pulmonar entre os casos estudados foi de 91,8% coincidindo com a distribuição estimada para o Brasil pelo Ministério da Saúde (2002), que foi de 90% e com os resultados obtidos por Ollé-Going (2000) na Bolívia com 92,2%, e 88,8% na região de Bauru-SP por Mont (2000), confirmando assim que a forma pulmonar bacilífera é a forma mais comum da doença.

De acordo com Ferreira et al. (2005) a baciloscopia é um dos métodos de diagnósticos utilizados em Saúde Pública que se mostra eficaz tanto pela rapidez quanto pelo custo, no entanto apresenta algumas limitações, pois é necessária a presença de 5000 a 10000 bacilos por mililitro de escarro para a positividade do exame, acarretando assim uma probabilidade da ocorrência de falsos negativos. Em decorrência do estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta crescimento lento, e dependendo da imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção sob controle, a negatividade desse método de diagnóstico pode ser influenciada. Conforme a Tabela 5 observou-se 49 (8,7%) casos de baciloscopia negativa com cultura positiva, confirmando assim a baixa sensibilidade da baciloscopia em relação à cultura, pois muitos indivíduos com tuberculose não eliminam bacilos em número suficiente para serem detectados por este método.

A cultura é o método de diagnóstico “padrão-ouro” para confirmação da tuberculose, no entanto é menos utilizado, por ser um método demorado, sendo o único disponibilizado pelo Ministério da Saúde. O diagnóstico tardio favorece a transmissão, propagação e severidade da doença. Dessa forma, percebe-se, que os meios de diagnósticos, a baciloscopia (baixa acurácia) e a cultura (demorado), apresentam limitações que poderiam até ser superadas por um maior investimento na aplicação de novos métodos, tal como PCR e meio líquido para a cultura (FERREIRA et al., 2005).

No Brasil, quase todos os casos de TB tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* conhecido como bacilo de Koch (BK), o que não foi diferente o encontrado neste estudo, que revelou a prevalência dessa espécie em relação às demais (BRASIL, 2005). A partir do ano de 2000, vem sendo notificado no país, em média 340 casos de TBMR ao ano. A incidência dos casos é maior nos estados mais populosos, tendo o Estado do Rio de Janeiro as proporções mais significativas (37,4%) seguidas por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também apresentam número expressivo de casos (OMS, 2008). O Piauí ocupa a 20ª com 10 casos de TBMR, segundo fonte do sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente (2007).

Segundo Constant et al. (2004) analisando o perfil de tuberculose multirresistente em Portugal, em amostragem de 190 casos entre 1995 e 2000, foi verificado 39 casos com alguma resistência, destes 9 casos (23%) de monorresistência, 24 casos (61,5%) de multirresistência e 6 casos (15,4%) de polirresistência. Barroso et al. (2001) em um estudo da prevalência de TBMR no Estado do Ceará, com 1500 pacientes, encontrou 404 com alguma resistência, sendo 122(8,1%) de monorresistência e 266(17,7%) de multidroga resistente, no qual foi avaliado 2 drogas a mais, etionamida e pirazinamida e foi considerada todas as associações de drogas como multirresistência.

Em inquérito realizado na América Latina, no período de 1995 a 1996, em vários estados, em uma amostra de 5138 casos de tuberculose foi verificada 10,6% (545 casos) de monorresistência, 2,2% de multirresistência e nesse inquérito a resistência mais freqüente foi a isoniazida de 6,3% e a menor Etambutol com 0,2%, a resistência a estreptomicina foi de 3,8% e à rifampicina de 1,5%.

Em relação ao tipo de resistência, encontrou-se uma predominância da resistência adquirida (97%), em comparação ao estudo realizado na cidade de São Paulo por Melo et al. 2003, que encontrou 74% de multirresistência. As causas que podem justificar este fato podem ser o abandono e baixa efetividade dos esquemas de tratamento, dentre outras.

O resultado desta pesquisa em comparação a outros estudos evidenciou um aumento significativo de casos de resistência às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. Fato esse que pode ser justificado em decorrência da limitação desse estudo, pois os testes de sensibilidade realizados no período de 2005 até 2007 foram de pacientes que já tinham uma suspeita de tuberculose resistente, portanto pode ter ocorrido uma tendenciosidade nos resultados.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Conclui-se, que os níveis de resistência encontrados no estado do Piauí são elevados. Dessa forma, fazem-se necessários o monitoramento dos níveis de resistência para um controle adequado dos casos de tuberculose no Piauí, com a ampliação dos exames de cultura e teste de sensibilidade para o diagnóstico precoce. Como também, o desenvolvimento de mais pesquisas para padronização de novos testes de diagnósticos que sejam prático, rápido, fácil execução, baixo custo que reúna alta especificidade e sensibilidade para a Tuberculose. A análise e divulgação dos dados nortearão o desenvolvimento de estratégias para o controle da tuberculose no Piauí.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AARON, L.; SAADOUN, D.; CALATRONI, I.; LAUNAY, O.; MÉMAIN, N.; VINCENT, V.; MARCHAL, G.; DUPONT, B.; BOUCHAUD, O.; VALEYRE, D.; LORTHOLARY, O. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive Review. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 10, p. 388-398, 2004.
- AÍNSA, J. A.; MARTIN, C.; GICQUEL, B. Molecular approaches to tuberculosis. **Mol. Microbiol.**, v. 42, n. 2, p. 561-570, 2001.
- ALVAREZ, T. A. **Prevalência da resistência às drogas do Mycobacterium tuberculosis associada ao tratamento auto-administrado parcialmente intermitente comparada ao tratamento diário**. 2009. 84 f. Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Brasília, 2009. Disponível em:< http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/4791/1/2009_TomasAizaAlvarez.pdf>. Acesso em: 2 mar. 2012.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 161, p. 1376-1395, 2000.
- Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum. F. **Infections of the lower respiratory tract**: Cecil essentials of medicine. 4th. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
- ARAUJO, A. B. ; CASTAGNO, V.D. ; GALLINA, T. ; BERNE, E.A. Prevalência da doença de Chagas em gestantes da região sul do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 732-733, nov./dez. 2009.
- BATES, J. H.; STEAD, W. W. The history of tuberculosis as global epidemic. **Med. Clin. North America**, v. 77, p. 1205-1217, 1993.
- BECK, R. W. **A chronology of microbiology**. Washington, DC: ASM, 2000.
- BLOOM, B. R. **Tuberculosis**: pathogenesis, protection, and control. Washington, DC: ASM, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da Tuberculose**: uma proposta de integração ensino-saúde. 5. ed. Rio de Janeiro, 2002a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de bacteriologia da tuberculose**. Rio de Janeiro, RJ, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o controle da tuberculose**. 6. ed. Brasília, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose**. Brasília, 2002. (Cadernos de Atenção Básica, 6. Serie A. Normas e Manuais Técnicos, 148).

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Programa nacional de controle da tuberculose. **Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes**. Brasília, 2009.

BRENNAN, P. J.; NIKAIIDO, H. The envelope of mycobacteria. **Ann. Rev. Biochem.**, v. 64, p. 29-63, 1995.

CAMPOS, H. S. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n.1, jan./jun.1999.

CANETTI, G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 92, p. 687-703, 1965.

CARVALHO, W. S.; MIRANDA, S. S.; PESQUERO, J. L.; GOMES, M. A. Diagnóstico de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* à rifampicina utilizando-se da reação em cadeia de polimerase. **Revista Brasileira de Ciências. Farmacológica**, v. 43, n.1, jan./mar. 2007.

COLE S. T.; BROSCH R.; PARKHILL, J.; GARNIER, T.; CHURCHER, C.; HARRIS, D.; GORDON, S. V.; EIGLMEIER, K.; GAS, S.; BARRY, C. E.; TEKAIA, F.; BADCOCK, K.; BASHAM, D.; BROWN, D.; CHILLINGWORTH, T.; CONNOR, R.; DAVIES, R.; DEVLIN, K.; FELTWELL, T.; GENTLES, S.; HAMLIN, N.; HOLROYD, S.; HORNSBY, T.; JAGELS, K.; KROGH, A.; MCLEAN, J.; MOULE, S.; MURPHY, L.; OLIVER, K.; OSBORNE, J.; QUAIL, M. A.; RAJANDREAM, M. A.; ROGERS, J.; RUTTER, S.; SEEGER, K.; SKELTON, J.; SQUARES, R.; SQUARES, S.; SULSTON, J. E.; TAYLOR, K.; WHITEHEAD, S.; BARRELL, B. G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. **Nature**, v. 393, p. 537-544, 1998.

COLE, S. T.; TELENTI, A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Eur. Respir. J.**, Suppl. 20, p. 701s-713s, 1995.

COLL, P. Fármacos com atividade frente a *Mycobacterium tuberculosis*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 21, n. 6, p. 229-308, 2003.

CORBETT, E. L.; STEKETEE, R. W.; TER KUILE, F. O.; LATIF, A.S.; KAMALI, A. HAYES, R.J. HIV/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. **Lancet**, v. 359, p. 2177–2187, 2002.

CORBETT, E. L.; WATT, C. J.; WALKER, N.; MAHER, D.; WILLIAMS, B.G.; RAVIGLIONE, M.C. DYE, C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. **Arch. Intern. Med.**, v. 163, p. 1009-1021, 2003.

COSTA, N. R. **Estado e políticas de saúde pública: 1989-1930.** 1983. 172 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto Universitário de Pesquisas do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1983.

CUNHA, E. A. T.; MARQUES. M.; LEITE, C. Q. F.; JUNQUEIRA, C.T.; ARÃO, C.A.B.; COSTA, I.P. Contribuição do Lacen-MS no diagnóstico da tuberculose e da resistência as drogas antituberculosas em Mato Grosso. **RBAC**, v. 41, n. 3, p. 191-196, 2009.

CUNHA, T. K.; SOARES, I. C.; GASPARI, E.N. Em busca de lipossomas inteligentes para administração de drogas. **Boletim Epidemiológico Paulista**, n. 39, v. 4, mar. 2007.

DALCOMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose Multirresistente Tuberculose Multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 4, supl. 1, p.34-42, 2007.

DIAS, M. V. B. **Estudo estrutural de proteínas-alvo de *Mycobacterium tuberculosis*.** Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, SP, 2007.

DYE, C. Health and urban living. **Science**, v. 319, n. 5864, p. 766-769, 2008.

Dye C, Bassili A, Bierrenbach AL, Broekmans JF, Chadha VK, Glaziou P, Gopi PG, Hosseini M, Kim SJ, Manissero D, Onozaki I, Rieder HL, Scheele S, van Leth F, van der Werf M, Williams BG. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. **Lancet Infect. Dis.**, v. 8, n. 4, p. 233-243, 2008.

DYE, C.; ESPINAL, M. A.; WATT, C. J; Mbiaga, C., Williams, B.G. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. **J. Infect. Dis.**, v. 185, n. 8, p. 1197-1202, 2002.

ENGEL, C. L. et al. **Medcurso 2004: do internato à residência: Pneumologia.** Rio de Janeiro: Ed. Frattari, 2004. 3 v.

ESPINAL, M. A.; DYE, C. Can DOTS control multidrug-resistant tuberculosis? **Lancet**, v. 365, n. 9466, p. 1206-1209, 2005.

FAILLACE, J. M. A vacinação BCG e seu valor na profilaxia da tuberculose. **Rev. Med. Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 4, n. 21, 1948. Separata.

FARGA, V. **Tuberculose.** 2. ed. Santiago do Chile: Mediterrâneo,1992.

FILIOL, I.; DRISCOLL, J.R.; SOOLINGEN, D.V.; KREISWIRTH, B.N.; KREMER, K.; VALÉTIÉ, G.; ANH, D.D; BARLOW, R. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 8, p. 1347-1349, 2002.

Fiúza de Melo FA, Afiune JB, Neto JI, De Almeida EA, Spada DTA, Antelmo ANL. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 27-34, 2003.

FLEISCHMANN, R. D.; ALLAND, D.; EISEN, J. A.; CARPENTER, L.; WHITE, O.; PETERSON, J.; DEBOY, R.; DODSON, R.; GWINN, M.; HAFT, D.; HICKEY, E.; KOLONAY, J. F.; NELSON, W. C.; Umayam, L. A.; ERMOLAEVA, M.; SALZBERG, S. L.; DELCHER, A.; UTTERBACK, T.; WEIDMAN, J.; KHOURI, H.; GILL, J.; MIKULA, A.; BISHAI, W.; JACOBS JR, W. R.; VENTER, J. C.; FRASER, C. M. Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains. **Jornal Bacteriológico.**, v. 184, n. 19, p. 5479-5490, 2002

FREITAS, F. A. D.; SIQUEIRA, H. D.; ALBANO, R. M. Métodos moleculares na tuberculose e resistência do *Mycobacterium tuberculosis*. **Pulmão**, v. 18, n. 2, p. 96-101, 2009.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Controle da Tuberculose:** Diretrizes do plano de ação emergencial para municípios prioritários. Brasília, 1997.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Guia de vigilância epidemiológica.** 5. ed. Brasília, 2002.

GARCIA, C. P. Resistência bacteriana em Chile. **Rev. Chil. Infect.**, supl. 1, p. S11-S23, 2003.

GOODFELLOW, M.; MAGEE, J. G. Taxonomy of *Mycobacteria*. In: GANGADHARAM, P. R. J.; JENKINS, P. A. **Mycobacteria:** basic aspects. New York: Chapman & Hall, 1998. v.1, p. 1-71. (Chapman & Hall Medical Microbiology Series).

HIJJAR, M. A. Controle das doenças endêmicas no Brasil: tuberculose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.**, Rio de Janeiro, v. 27, supl., p. 23-36, 1994.

HOBBIE SN, PFISTER P, BRUELL C, SANDER P, FRANÇOIS B, WESTHOF E, BÖTTGER EC. Binding of neomycin-class aminoglycoside antibiotics to mutant ribosomes with alterations in the A site of 16S rRNA. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 50, n. 4, p. 1489-1496, 2006.

HOPEWELL, P. C.; BLOOM, B. R. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: MURRAY, J. F.; NADEL, J. A. (Ed.). **Textbook of Respiratory Medicine.** 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1994. p 1094-1244.

INTERPROGRAMAS HIV/TUBERCULOSE, 1994, Brasília. **Anais...** Brasília, 1995. p. 39-50.

KAMERBEEK J, SCHOULS L, KOLK A, VAN AGTERVELD M, VAN SOOLINGEN D, KUIJPER S, BUNSCHOTEN A, MOLHUIZEN H, SHAW R, GOYAL M, VAN EMBDEN J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. **J. Clin. Microbiol.**, v. 35, p. 907-914, 1997.

KAUFMANN, S. H. E. A short history of Robert Koch's fight against tuberculosis: those Who do not remember the past are condemned to repeat it. **Tuberculosis**, v. 83, p. 86-90, 2003.

KENT, P. T.; KUBICA, G. P. **Public health mycobacteriology**: a guide for the level III laboratory. Atlanta: Center for Disease Control, 1985a.

KENT, P. T.; KUBICA, G. P. **The Sputum digestion process in the mycobacteriology laboratory**: contributions of centrifugal-efficiency and digestant toxicity. Atlanta: Center for Disease Control, 1985b.

KRITSKI, A. L.; CONDE, M. B.; MYZY-SOUZA, G. **Tuberculose do ambulatório à enfermaria**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

KRITSKI, A. L.; LAPA E SILVA, J. R.; CONDE, M. B. Tuberculosis and HIV: renewed challenge. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 93, p. 417- 421, 1998.

LEITE, C. Q. F.; TELAROLLI Jr., R. Aspectos epidemiológicos e clínicos da tuberculose. **Revista de Ciências Farmacêutica**, São Paulo, v.18, n.1, p. 17-28, 1997.

LOURES, L. A. M. Epidemiologia da interação HIV/TB. In: SEMINÁRIO INTERPROGRAMAS HIV/TUBERCULOSE, 1994, Brasília. **Anais...** Brasília, 1995. p. 39-50.

MAC DOWELL, A. F. O BCG: sua história e importância na profilaxia da tuberculose. **Revista Brasileira de Tuberculose**, Rio de Janeiro, v.17, n.125, p. 1-32, 1949.

MARIANI, F.; GOLETTI, D.; CIARAMELLA, A.; et al. Macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis. **Curr. Mol. Med.**, v. 1, p. 209-216, 2001.

MARQUES, M.; CUNHA, E.A.T.; RUFFINO-NETTO, A.; ANDRADE, S. M. O. Perfil de Resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. **Jornal de Pneumologia**, v. 36, n. 2, p. 224-231, 2010.

MOLLE V, BROWN AK, BESRA GS, COZZONE AJ, KREMER L. The condensing activities of the *Mycobacterium tuberculosis* type II fatty acid synthase are differentially regulated by phosphorylation. **J. Biol. Chem.**, v. 281, n. 40, p. 30094-30103, 2006.

MONTI, J. F. C. Perfil epidemiológico, clínico e evolutivo da tuberculose na Região de Bauru, SP. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, p. 99-100, 2000.

MOORMAN, L. J. The history of tuberculose. **Respir. Med.**, v. 100, p. 1862-1870, 2006.

MOSTRÖM P, GORDON M, SOLA C, RIDELL M, RASTOGI N. Methods used in the molecular epidemiology of tuberculosis. **Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 8, p. 694-704, 2002.

MUNIZ, J. N.; VILLA, T. S.; MONROE, A. A.; HINO, P. Construindo e organizando a prática do tratamento supervisionado no controle da tuberculose em Ribeirão Preto. **Revista Espaço para Saúde**, 2001. Disponível em: <<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude>>. Acesso em: 2 mar. 2012.

NATAL, S. Emergência da resistência às drogas. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 2, n. 10, p 57-70, 2002.

OLLÉ-GOIG, J. E. Patients with tuberculosis in Bolivia: why do they die? **Panam. J. Public Health**, v. 8, p. 151-155, 2008.

PIANTA, C.; CAMPOS, R. Tuberculose: Histórico, Epidemiologia de 1990 a 1999 e Coinfecção Tb/ HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul. **Boletim da Saúde**, v. 15, n. 1, 2001.

POROCA, D.R.; LIMA, A.S.; LIMA, J.F.A.; CRUZ, H.L.A.; MONTENEGRO, R.A.; MELO, F.L.; SCHINDLER, H.C., MONTENEGRO, L.M.L. Diferenciação de micobactérias por PCR multiplex. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, dez. 2009.

QUÉMARD A, SACCHETTINI JC, DESSEN A, VILCHEZE C, BITTMAN R, JACOBS WR JR, BLANCHARD JS. Enzymatic characterization of the target for isoniazid in *Mycobacterium tuberculosis*. **Biochemistry**, v. 34, p. 8235–8241, 1995.

ROCHA, J. L.; DALCOMO, M. P.; BORGA, L.; FEDELE, D.; MARQUES, M.G. Tuberculose Multirresistente. Curso de temas Avançados de Tuberculose. **Pulmão**, v. 17, n. 1, p. 27-32, 2008.

ROSSETTI, M. L. R.; VALIM, A.R.M.; SILVA, M.S.N.; RODRIGUES, V.S. Tuberculose Resistente: Revisão Molecular. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 4, ago. 2002.

ROZMAN, L. M.; SANTO, A. H.; ROZMAN, M. A. Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da baixada Santista. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, p. 1051-1059, maio 2007.

SCORPIO, A.; COLLINS, D. M.; WHIPPLE, D.; CAVE, D.; BATES, J.; ZHANG, Y. Rapid differentiation of bovine and human tubercle bacilli based on a characteristic mutation in the bovine pyrazinamidase gene. **J. Clin. Microbiol.**, v. 32, p.106-110, 1997.

SILVA, A. C. O.; NOGUEIRA, J. A.; MOTTA, M. C. S. Tratamento Supervisionado no Controle da Tuberculose: potencialidades e fragilidades na percepção do enfermeiro. **Revista Eletrônica de Enfermagem.**, v. 9, n. 2, p. 402-416, 2007.

SMITH, I. What is the health, social, and economic burden of tuberculosis. p. 233-7, In: VALIM, A.R.M.; ROSSETI, M.L.R.; RIBEIRO, M.O.; ZAHA, A. Mutations in the rpoB gene of multidrug-resistance *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 8, p. 3119-3122, 2000.

SMITH, P. G.; MOSS, A. R. Epidemiology of tuberculosis. In: BLOOM, B. R. (Ed.). **Tuberculosis: pathogenesis, protection and control**. Washington: ASM Press, 1994. cap. 4.

STEAD, W. W.; DUTT, A. K. Epidemiology and host factors. In: SCHLOSSBERG, D. **Tuberculosis**. 2nd ed. New York: Ed. Springer Verlag, 1989.

STEWART, S. M.; HALL, E.; RIDDELL, R. W.; SOMNER, A. R. Bacteriological aspects of the use of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. **Tubercle**, v. 43, p. 417-431, 1962.

TARANTINO, A. B. **Doenças pulmonares**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

TELENTI, A.; ISEMAN, M. Drug resistant tuberculosis. What do we do now? **Drugs**, v. 59, p. 171-179, 2000.

TUBERCULOSE. **Jornal Zero Hora**, Porto Alegre, p. 7, 14 jul. 1999.

VALIM AR, ROSSETTI ML, RIBEIRO MO, ZAHA A. Mutations in the rpoB gene of multidrug-resistance *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 8, p. 3119-3122, 2000.

VALIM, A. R. M. **Epidemiologia molecular da tuberculose resistente no Rio Grande do Sul**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

VAN EMBDEN, J. D.; CAVE, M. D.; CRAWFORD, J. T.; DALE, J.W.; EISENACH, K.D.; GICQUEL, B.; HERMANS, P. MARTIN, C.; McADAM, R.; SHINNICK, T.M. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. **J. Clin. Microbiol.**, v. 31, p. 406-409, 1993.

VERZA, M. **Detecção da mutação mais freqüente no Códon 315 do gene katG relacionada com a resistência à isoniazida em isolado de *Mycobacterium tuberculosis***. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

WAHL, S. M.; GREENWELL-WILD, T.; PENG, G.; HALE-DONZE H, ORENSTEIN JM. Co-infection with opportunistic pathogens promotes human immunodeficiency virus type 1 infection in macrophages. **J. Infect. Dis.**, v. 179, p. 457-460, 1999.

WHO. **Global tuberculosis control: WHO report**. Geneva, 2003.

ZHANG, Y. The Magic bullets and tuberculosis drug targets. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 45, p. 529-564, 2005.

ZHANG, Y.; TELENTI, A. Genetics of drugs resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: GRAHAM F HATFULL; WILLIAM R JACOBS, JR. **Molecular genetics of mycobacteria**. Washington: ASM, 2000.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Sr. (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Sua participação é importante, porém, o Sr. (a) não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Para a realização da pesquisa necessitamos de sua permissão para utilizarmos o seu escarro ou qualquer outro material (líquor, secreções, etc.) para o estudo. Este estudo será importante para descobrirmos o agente causador de sua doença, bem como saber se a medicação tomada pelo Sr. (a) está sendo útil para tratamento. Deixamos claro que o Sr. (a), a qualquer momento, mesmo fazendo parte desta pesquisa, poderá desistir sem nenhum prejuízo. Por fim, garantimos total sigilo quanto a sua participação. Não serão divulgados dados comprometedores. Cabendo, apenas, aos pesquisadores a utilização dos mesmos.

Endereço da responsável pela pesquisa:

Instituição: Laboratório central de Saúde Pública "Dr. Costa Alvarenga" / LACEN-PI

Endereço : Rua : 19 de Novembro, Nº 1945:

Bairro:Primavera /CEP: 64002-570/Cidade: Teresina

Telefones p/contato: 86 3216-3657

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará

Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo

Telefone: 3366.8338

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO ou DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Teresina,

(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntário(a) ou responsável legal	Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo Nome do profissional que aplicou o TCLE
<p>Endereço d(o,a) participante-voluntário(a) Domicílio: (rua, praça, conjunto): Bloco: /Nº: /Complemento: Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:</p>	

FICHA CATALOGRÁFICA

S98p	Gonçalves, Walterlene de Carvalho
	Perfil da Resistência aos Fármacos Antituberculose em Pacientes Atendidos nos Serviços de Saúde no Estado do Piauí. – Fortaleza, 2012
	98f.
	Orientador: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão Coorientadora: Profa. Dra. Mirna Marques Bezerra
	Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, Ceará
	1. Tuberculose. 2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . 3. Resistência. 4. Isoniazida. 5. Rifampicina. 6. Estreptomicina. I. Camarão, Gisela Costa (orient.). II. Título.
	CDD: 615.1901

ANEXOS**ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 571/08 Fortaleza, 22 de agosto de 2008

Protocolo COMEPE n° 149/ 08

Pesquisador responsável: Walterlene de Carvalho Gonçalves

Deptº./Serviço: Laboratório Central de Saúde Pública- LACEN-PI

Título do Projeto: "Tuberculose multiresistente: perfil da resistência local às drogas anti-tuberculose em pacientes atendidos no Centro de Referência de Pneumologia-HGV (Teresina-PI)"

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n° 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 21 de agosto de 2008.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

ANEXO B



SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PIAUÍ
LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA Dr. “COSTA
ALVARENGA”
Rua 19 de Novembro, 1945 – Primavera CEP: 64.002-570
Teresina – PI Tel.: (86) 216-3657 Fax:32163651
CNPJ. 06.553.564/0101-09 www.lacenpiaui.com.br

TERMO DE AQUIESCÊNCIA

O Diretor do Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Costa Alvarenga”/LACEN-PI, consente com a realização do Projeto de Pesquisa vinculado ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará -UFC (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) intitulado: **“Tuberculose Multirresistente: Perfil local às drogas anti-tuberculose em pacientes atendidos no centro de Referência de Pneumologia- HGV(Teresina-PI) ”**.

Teresina(PI), de de 2008.

Ronaldo Costa
Diretor do LACEN-PI