



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

RAFAEL CORRÊA DE SOUZA

**ANÁLISE MUTAGÊNICA DE CÉLULAS
EPITELIAIS DA MUCOSA ORAL DE PORTADORES
DE TUBERCULOSE EM FASE DE TRATAMENTO
COM ANTITUBERCULÍNICOS**

ARIQUEMES – RO
2012

Rafael Corrêa de Souza

**ANÁLISE MUTAGÊNICA DE CÉLULAS EPITELIAIS
DA MUCOSA ORAL DE PORTADORES DE
TUBERCULOSE EM FASE DE TRATAMENTO COM
ANTITUBERCULÍNICOS**

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

Orientador (a): Prof^a. Esp. Leandro José Ramos

ARIQUEMES – RO

2012

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

615.6995

S729a

SOUZA, Rafael Corrêa de

Análise mutagênica de células epiteliais da mucosa oral de portadores de tuberculose em fase de tratamento com antitubercúlicos. / Rafael Corrêa de Souza – Ariquemes: [s.n], 2012.

70 f.il .; 30cm.

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

Orientador: Prof.^o Esp. Leandro José Ramos

1. Picnoses 2. *Mycobacterium tuberculosis* 3. Antitubercúlicos. I. SOUZA, Rafael Corrêa de. II. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. III. Análise mutagênica de células epiteliais da mucosa oral de portadores de tuberculose em fase de tratamento com antitubercúlicos.

Rafael Corrêa de Souza

**ANÁLISE MUTAGÊNICA DE CÉLULAS EPITELIAIS
DA MUCOSA ORAL DE PORTADORES DE
TUBERCULOSE EM FASE DE TRATAMENTO COM
ANTITUBERCULÍNICOS**

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

COMISSÃO EXAMINADORA

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

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

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

Ariquemes, 28 de junho de 2012.

Dedico o presente trabalho aos meus pais e irmãos, fonte de inspiração em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Orientador Esp. Leandro José Ramos, pela dedicação em todas as etapas deste trabalho.

Agradeço a Deus, que me sustentou até aqui, pela força que me concedes diariamente para que eu possa prosseguir em minha árdua caminhada.

Aos meus pais Luiz Carlos de Souza e Emília Corrêa de Souza, pelo amor incondicional, por contribuírem para a formação do meu caráter. Obrigada pelo silêncio quando eu reclamava e pelos impulsos quando me calava. Por permanecer mesmo quando eu pedi para sair, por me apoiar e me conceder a oportunidade de crescer.

Aos meus irmãos Ricardo Corrêa de Souza e Gabriela Corrêa de Souza, por cooperarem a cada instante para meu crescimento pessoal, por todo carinho e atenção.

A minha tia Marli de Souza, por toda preocupação e afetividade que tens comigo, mesmo distante.

Aos meus amigos Jéssica Magalhães Miranda, Selma Cristina de Almeida Gerolin, Alisson de Souza, Junior Dias, Francielle de Matos, Flávia da Silva, Edilaine Alves, Amanda Almeida, Thais Reolon, Alana Oliveira, por todo apoio, por estarem comigo a cada instante, impulsionando para o sucesso. Por intercederem pela minha vida a cada oração, pelas lágrimas e sorriso compartilhados, pelas críticas que me fizeram crescer e enriquecer meus dias e pelos gestos de carinho.

Aos meus colegas de classe, por todas as dificuldades que juntos conseguimos superar.

Aos mestres, pelo conhecimento que foi transmitido, por toda paciência, e por se tornarem alicerces em minha vida profissional, em que espero um futuro promissor.

A instituição, por proporcionar aos acadêmicos instrumentos de viabilização para nosso aprendizado.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, da minha formação pessoal e profissional, meu muito obrigado.

RESUMO

A Tuberculose acompanha a espécie humana desde a pré-história e mesmo hoje, é uma doença infecto contagiosa, cujo seu agente principal é o *Mycobacterium tuberculosis*, e é um problema de saúde pública no mundo. O objetivo deste trabalho foi identificar a frequência de picnose em células bucais de indivíduos em fase de tratamento por drogas antituberculínicos. Foram utilizadas amostras de células bucais de indivíduos portadores de tuberculose, considerados (Controle Positivo), assim como dos indivíduos não portadores da moléstia. A pesquisa estudou-se as alterações de células nucleares degenerativas irreversíveis (picnoses), pelo teste de mutagenicidade. Os resultados obtidos foram realizados através de grupos: em tratamento (Controle Positivo), mostrou-se significância estatística, quando comparados como grupo (Controle Negativo), demonstrando-se que os usuários dos anti-TB, possuem fator de risco para mutações das células bucais.

Palavras-chaves: Picnoses, *Mycobacterium tuberculosis*, Antituberculínicos.

ABSTRACT

Tuberculosis accompanies the human species since prehistoric times and even today, is a contagious infectious disease, which is its principal agent, *Mycobacterium tuberculosis*, and is a public health problem in the world. The aim of this study was to identify the frequency of pyknosis in oral cells of individuals undergoing treatment with anti tuberculin. We used samples of buccal cells from individuals with tuberculosis, considered (positive control), as well as individuals not carrying the disease. The research we studied the changes in cell nuclear degenerative lesions (picnoses), the mutagenicity test. The results were achieved through groups: treatment (positive control), showed statistical significance when compared as a group (negative control), demonstrating that users of anti-TB have a risk factor for mutations of cells mouth.

Keywords: *Pyknosis, Mycobacterium tuberculosis, Anti-tuberculin.*

LISTA DE FIGURAS

Figuras 1 - Taxa de Incidência de Tuberculose por Unidade da Federação (100.000 habitantes).....	21
Figuras 2 - Taxa de Incidência / <i>Ranking</i> de Rondônia por Unidade da Federação, Brasil, 1990-2009.....	22
Figuras 3 - Taxa de Incidência de TB em Ariquemes/RO, 1990-2009.....	23
Figuras 4 - Estrutura da Rifampicina, isolada e semi-sintetizada.....	36
Figuras 5 - Estrutura da Isoniazida (Hidrazida do ácido nicotínico).....	37
Figuras 6 - Estrutura da Pirazinamida.....	38
Figuras 7 - Estrutura do Etambutol.....	39
Figuras 8 - Diagrama das alterações nucleares degenerativas.....	41
Figuras 9 - Escova de amostragem (Papanicolau).....	47
Figuras 10 - Pipeta de Pasteur.....	47
Figuras 11- Alteração nuclear degenerativa irreversível (Picnose).....	48
Figuras 12 - Média de números de picnoses encontrados em 2000 células epiteliais da mucosa oral, ***($P < 0,001$).....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da patogenicidade das espécies.....	25
Tabela 2. Esquema básico de tratamento para adulto e adolescente.....	34
Tabela 3. Número e média de micronúcleo, em células bucais a cada 2000 células por voluntários.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BAAR	Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
BCG	Bacilo de Calmetti-Guérin
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Etambutol
ELISPOT	Imunoenzimático
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INF (Y)	Interferon-gamma
LACENs	Laboratórios Centrais
MNT	Micobactéria não tuberculosa
MS	Ministério da Saúde
MTB	Micobactéria tuberculosa
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCNT	Nota Técnica do Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	Teste Tuberculínico
R	Rifampicina
RDR	Drogas Múltiplos Resistentes
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TB	Tuberculose
TCD4	Timócitos CD4 Seleccionados
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
Z	Pirazinamida

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 ASPECTOS DA TUBERCULOSE	16
2.1.1 Tuberculose no Brasil.....	18
3 EPIDEMIOLOGIA	19
4 MICOBACTÉRIAS	24
4.1 TAXONOMIA E CLASSIFICAÇÃO	25
5 PATOGENIA	27
6 DIAGNÓSTICO	28
6.1 TESTE INTRADÉRMICO	29
6.2 BACILOSCOPIA.....	29
6.3 CULTURA	30
6.4 EXAME DE IMAGEM	31
6.5 TESTE DE AMPLIAÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICOS.....	32
6.6 IMUNODIAGNÓSTICO	32
7 TRATAMENTO	33
7.1 ESQUEMA (RHZE)	35
7.1.1 Rifampicina (R).....	35
7.1.2 Isoniazida (H)	36
7.1.3 Pirazinamida (Z)	37
7.1.4 Etambutol (E)	38
8 MUTAÇÕES CELULARES E ALTERAÇÃO NUCLERES DEGENERATIVAS (PICNOSE)	39
9 OBJETIVOS	42
9.1 OBJETIVO GERAL	42
9.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	42
10 METODOLOGIA	43
10.1 Materiais e Métodos	43
10.1.1 Populações Amostradas.....	43
10.1.2 Controle.....	43
10.2 MÉTODOS	44

10.2.1 Procedimentos Gerais	44
10.2.2 Avaliação e Questionário.....	44
10.2.3 Procedimentos para Amostragem	45
10.2.4 Armazenamento e Transporte da Amostra.....	45
10.2.5 Preparação das Lâminas.....	46
10.2.6 Critérios de Identificação e Contagem.....	46
11 RESULTADO E DISCUSSÃO	48
CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICE.....	66
ANEXO	70

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) acompanha a espécie humana desde a pré-história e mesmo hoje, é uma doença infecto contagiosa, cujo principal agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* (CAMPOS et al, 2002; DAVID et al., 2004; FERREIRA et al, 2005; RAMOS et al, 2006) e, é um problema de saúde pública no mundo, frequente em países subdesenvolvidos, como o Brasil. (CAMPOS et al, 2002; BIERRENBACH et al, 2007).

Seus impactos no Brasil, assim como no mundo, vêm de longo e transcendente, principalmente nos finais do século XIX e início do XX, neste período a metade dos indivíduos infectados eram levados a óbito. (HIJJAR et al, 2007).

Nos últimos anos vem sendo descrito crescente incidência de tuberculose, em vários países e aproximadamente um terço da população mundial encontra-se infectados e irão tornar-se doentes e infectantes. (CAMPOS et al, 2002; COSTA et al, 2005).

A grave situação mundial da tuberculose é marcada por enormes desigualdades sociais, e os fatores determinantes são os aumentos das condições de pobreza e falta de acesso a serviços, crescimento populacional e concentração urbana acelerada. (HIJJAR et al, 2001; DALCOLMO et al, 2007; SANTOS et al, 2010).

Nesse cenário de disparidade e sofrimento, diretamente causado pela doença, o aumento dos custos envolvidos na assistência e controle da tuberculose deve-se, também, ao crescente aumento de casos resistentes a diferentes tipos de quimioterápicos (SANTOS, 2009) e, antibióticos considerados um importante avanço contra a TB na década 1940, acarretando a cura nos anos seguintes. A estreptomicina (S), introduzida em 1944, a isoniazida empregada a partir de 1952, a pirazinamida (Z) em 1955 e a rifampicina (R), introduzida em 1966 e o etambutol desde 1966, são fundamentais no tratamento de tuberculose, sendo administrado por via oral. (PICON, 1993; BRASIL, 2002; CARMINERO, 2003; KRITSKI et al., 2005; SILVA, 2006; HANDBOOK, 2008;; SANTOS, 2009; ARBEX, 2010).

Em 1960 foi estabelecido um esquema usando três antibióticos ao mesmo tempo, o que elevou a taxa de cura para 95% dos pacientes. (WHO, 1996).

E recentemente, o Ministério da Saúde recomendou o tratamento com quatro drogas anti-TB, RHZ+etambutol (RHZE), seguindo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS). (BRASIL, 2009a).

A exposição aos fármacos utilizados no tratamento de TB, ocorrem alterações nucleares degenerativas, sendo uma delas a picnose, que tem sido utilizada no intuito de avaliar os efeitos genotóxicos da exposição à mutágenos físicos e químicos, que é apontado ser mais eficaz que as análises de micronúcleos. (TORRES-BUGARÍN, 1998; CERQUEIRA, 2004; FREITAS, 2005; ÇELIK, 2003).

As drogas usadas no tratamento da tuberculose podem ter um efeito mutagênico no genoma humano, tal como qualquer agente químico. Essa é uma preocupação maior nos recém-empregados regimes de cursos de curta duração, que expõem os pacientes a um maior número de drogas, ou seja, isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. (BRASIL, 2009a).

Sendo assim, os seres humanos são expostos a uma diversidade de agentes mutagênicos, principalmente os medicamentos, e no intuito de avaliar as consequências da exposição dos portadores de tuberculose aos antitubercúlicos a uma quantidade elevada de fármacos durante o tratamento, sendo necessário desenvolver uma pesquisa que pudesse comprovar os efeitos mutagênicos com presença de alterações nucleares degenerativas irreversíveis (picnose).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS DA TUBERCULOSE

Há indícios da tuberculose desde a pré-história. Registros arqueológicos evidenciam a existência da TB desde a época dos egípcios (2.500 a.C.). Muitos argumentos foram usados para justificar a TB, algumas civilizações entendiam que a doença era resultado de castigo divino, outros acreditavam que possuía caráter natural, uma espécie de exaustão física. A TB também já foi associada às almas tristes e poéticas. (CAMPOS, 2001; NAST, 2011).

O Romantismo, movimento artístico, político e filosófico, influenciaram o senso comum a elaborar uma visão romântica dessa doença, no início do século XIX. A tísica ou “doença do peito” era idealizada, e a melancolia, tida como condição para contrair a doença, passa a ser sinal de refinamento e de sensibilidade. A imagem ideal da época incorpora os sintomas iniciais da doença, sugerindo uma beleza héctica: moças e rapazes magérrimos, pálidos, com sensibilidade e fragilidade aparente. A denominação da TB como “doença do peito”, marcando a parte superior do corpo, que é simbolizada como a mais espiritualizada, por abrigar os sentimentos e as emoções, e que tem a função vital de respirar, contribuir na atribuição da doença aos desgostos, às paixões, às renúncias, à saudade, à tristeza. Enfim, a TB era considerada uma doença não só do corpo, mas, principalmente, da alma. (BARREIRA, 1992; NASCIMENTO, 2006).

No Brasil, do século XIX e XX, literatos como José de Alencar, Castro Alves, Álvares de Azevedo, Manuel Bandeira e o compositor Noel Rosa tiveram TB, dentre muitos outros intelectuais. Mas esse “chame”, não afastava o medo da morte, nem frequentava o ambiente das fábricas, sobretudo as de tecidos, onde um operariado, em grande parte composto por mulheres trabalhando em péssimas condições de higiene, tinha na doença quase um destino previsível. (NASCIMENTO, 2006).

Com o avanço do conhecimento científico sobre a doença, com a revelação da sua etiologia, e a nova organização social trazida pela industrialização, no início do século XX, transformaram a TB em uma patologia de caráter social, isto é, de ocorrência e propagação estreitamente ligadas às condições de vida e de trabalho (NASCIMENTO, 2006). O ideal do homem romântico é substituído pelo mito do “homem de ação”. A TB passa a representar então o que há de negativo no

indivíduo, revelando um comportamento antissocial. (BARREIRA, 1992). Assim, os infectados passaram a ser percebidos como degenerados, vítimas da miséria e principalmente do desrespeito às regras morais. As propagandas sanitárias brasileiras, dessa época ensinavam à população, com seus folhetos e cartazes, as características físicas e morais dos doentes do peito, “emagrecidos e emaciados, displicentes no traje e no asseio corporal, avessos à ordem, incitadores de rebeliões, hostis a tudo e a todos, traiçoeiros, hiperssexualizados e dispostos a infectar inocentes sadios” (BERTOLLI FILHO, 2000). Aos tísicos restavam a exclusão social e o conseqüente isolamento em estações de cura, mais propriamente em instituições sanatoriais, nas quais médicos especialistas tentariam a correção dos espíritos e a cura dos corpos. (BERTOLLI FILHO, 2000).

A partir de 1800 inicia-se uma nova era, quando falamos em tuberculose. Grandes descobertas quanto ao diagnóstico e acompanhamento da TB apuram-se a necessidade integral do afastamento dos pacientes, com repouso absoluto e uma adequada alimentação, entretanto ainda não se falava em cura. Sua causalidade só pode ser firmada com a descoberta de Heinrich Hermann Robert Koch, em 24 de março de 1882, do *Mycobacterium tuberculosis*. Porém o advento do tratamento eficaz- quimioterapia teve que esperar por mais meio século. (HIJJAR, 2007).

Somente em 1940 começam a surgir os primeiros antibióticos, e os quimioterápicos e finalmente o tratamento nos anos subseqüentes. O conhecimento adquirido levou os países ricos a acreditarem que a TB seria erradicada, ou pelo menos limitada nos países subdesenvolvidos. No entanto enquanto houver miséria, existirá a tuberculose, pois está diretamente ligada as condições socioeconômicas. (CONDE, 2002; NAST, 2011).

Em decorrência da Revolução Industrial, houve um intenso êxodo rural e as cidades estavam superlotadas. As condições socioeconômicas contribuem para o crescimento da mortalidade por tuberculose, uma vez que a doença é de natureza infecciosa. (CAMPOMIZZI, 2008).

Nesse período, final do século XIX e início do século XX, as diretrizes internacionais, principalmente europeias, que serviam como modelo para as diretrizes brasileiras no combate à tuberculose esteve centrada em dois estabelecimentos: o dispensário e o sanatório. Enquanto o primeiro se dedicava à procura dos focos de contágio, à difusão de noções de higiene e à prestação de assistência médica e social aos doentes inscritos, o segundo estava voltado ao

isolamento hospitalar e tratamento continuado. Através desse binômio, pretendia-se dificultar a disseminação da enfermidade. (ANTUNES, 2000).

Os dispensários eram uma unidade de saúde que desenvolviam ações de novas técnicas terapêuticas. (BARREIRA, 1992). O tratamento nos dispensários destinava-se preferencialmente aos pobres, havendo assistência social aos doentes necessitados, com o apoio de instituições filantrópicas que distribuíram medicamentos, roupas e alimentos. Também era atribuição dos dispensários o fornecimento, por empréstimo de camas e de cadeiras especiais para os pacientes tornados inválidos pela TB. (ANTUNES, 2000).

Os sanatórios, geralmente localizados em regiões serranas, vestem o reconhecimento internacional dos efeitos benéficos da altitude sobre a evolução da moléstia, submetiam os internos a um rígido esquema disciplinar de: higiene, repouso, alimentação e ar puro. Impregnados pela multiplicidade de códigos fomentados pela segregação higienista, os asilados corriam o risco de perder os parâmetros de reconhecimento da própria vida, tornando-se cada vez mais estigmatizados. O acompanhamento médico dos internos podia perdurar por vários anos. (ANTUNES, 2000; BERTOLLI FILHO, 2000).

Esses estabelecimentos de isolamento e tratamento dos tuberculosos perduraram até os anos 60, quando começaram a ser superados, com a concepção terapêutica e de controle da doença, pela difusão dos tratamentos ambulatoriais. (ANTUNES, 2000).

2.1.1 Tuberculose no Brasil

É pacífico o entendimento de que a TB chegou as Américas por meio dos colonizadores. Os europeus impulsionam os portadores de males como a TB a povoarem o Brasil. Centenas de índios foram infectados, pois o sistema imunológico destes, desconheciam os patógenos oriundos da Europa, e muitos não conseguiam combater a moléstia. (CAMPOS, 2001).

Como na Europa a urbanização cooperou para a dispersão da doença e os índices de mortalidade tornam-se altíssimos. (CAMPOS, 2001).

Durante o século XX, instituições estatais e beneficentes criaram políticas para controlar a tuberculose. Destaca-se a Liga Brasileira contra a Tuberculose, no

Rio de Janeiro, instituída em 1900. Por anos a Liga desenvolveu meios de disseminar informações sobre a doença. (BARREIRA, 1992).

Em 1920 originou-se o Departamento Nacional de Saúde Pública, implantou-se assim uma etapa em que o Estado intervinha com maior intensidade no combate a TB. Para contribuir, em 1930 foi criado a Ministério da Educação e da Saúde Pública. Neste contexto foram instituídas novas tecnologia. Na década de 40, energizava-se a atuação do Estado, com a criação do Serviço Nacional de Tuberculose. (NAST, 2011).

Até 1961 os tratamentos exigiam a internação do paciente, com os importantes avanços no tratamento de TB, com a verificação da eficácia, quanto ao uso de quimioterápicos, o tratamento passou a ser primordialmente ambulatorial. A solidificação no uso de medicamentos ativos e a facilitação do diagnóstico, induziu a uma queda considerável nos índices de mortalidade por tuberculose (NAST, 2011).

A TB, se analisada quanto ao seu comportamento na comunidade, é hoje uma doença diferente daquela conhecida no passado. Seu diagnóstico ganhou recursos tecnológicos, seu tratamento passou a implicar prescrições diferentes e modificou-se o perfil da população por ela afetada (ANTUNES, 2000). O risco de contágio também se alterou, a possibilidade de cura tornou-se efetiva e até as metáforas associadas à doença foram renovadas, mas, a tuberculose não deixou de existir e dificilmente deixará de ser motivo de preocupação para nossos futuros descendentes, porém ainda preocupa autoridades, tornou-se um problema de saúde pública no mundo. (RUFFINO-NETTO, 2002; BIERRENBACH, 2007; KRITSKI, 2007).

3. EPIDEMIOLOGIA

A TB é a segunda maior causa de óbitos por doença infecto contagiosa, após o advento do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), principalmente em países em desenvolvimento (DAVID *et al.*, 2004), é um terrível problema de saúde global. (BIERRENBACH, 2007) e ainda é considerada uma moléstia presente na nossa sociedade. Na década de 90 foi considerado como um problema de emergência global pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido à crescente incidência e mortalidade por uma enfermidade tratável e curável. (WHO, 1994).

Desde 2002, a taxa de incidência vem enfraquecendo em 1,3% ao ano. A avaliação de novas ocorrências de tuberculose no mundo é de 8,8 milhões em 2010, análoga a 128/100.000 habitantes. Desse total, 59%, 26%, 7%, 5% e 3% concomitantemente, estão na Ásia, África, região do Mediterrâneo, Europa e Américas. Dentre 1 e 1,2 milhões de ocorrências são de pessoas vivendo com HIV/AIDS. A África é responsável por 82% das ocorrências de coinfeção tuberculose/HIV no mundo. (WHO, 2011).

O Brasil, conforme o Censo Demográfico (2010), é dividido nas regiões geográficas (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), compreendendo 27 estados, com uma população total de 190.755.799 habitantes.

É um país em desenvolvimento e marcado por enormes desigualdades sociais, aumento das condições de pobreza, crescimento da população e concentração urbana desordenada da população. (HIJJAR et al, 2001; DALCOLMO et al, 2007; SANTOS *et al*, 2010), além das dificuldades, da falta de acesso e despreparo dos serviços de saúde para o manejo e controle de doenças endêmicas, como a Tuberculose (TB). (SANTOS, et al, 2010).

Um grupo de 22 países é responsável por 80% de incidências no mundo. Desses Índia, China, Indonésia, Nigéria e África do Sul correspondem as cinco primeiras posições do ranking mundial. O Brasil ocupa a 18^o posição em incidência de TB entre os 22 países endêmicos no mundo e o 108^o quando se afere a taxa de incidência ao invés da carga da doença. (BRASIL, 2009b).

Os dados informados do SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) emitem um parecer confirmatório de 81.660 casos de tuberculose em todo Brasil (Figura 1). Nos dois anos antecedentes os totais confirmados foram de 86.891 em 2007 e 85.624, em 2006. (CAMPOMIZZI, 2008).

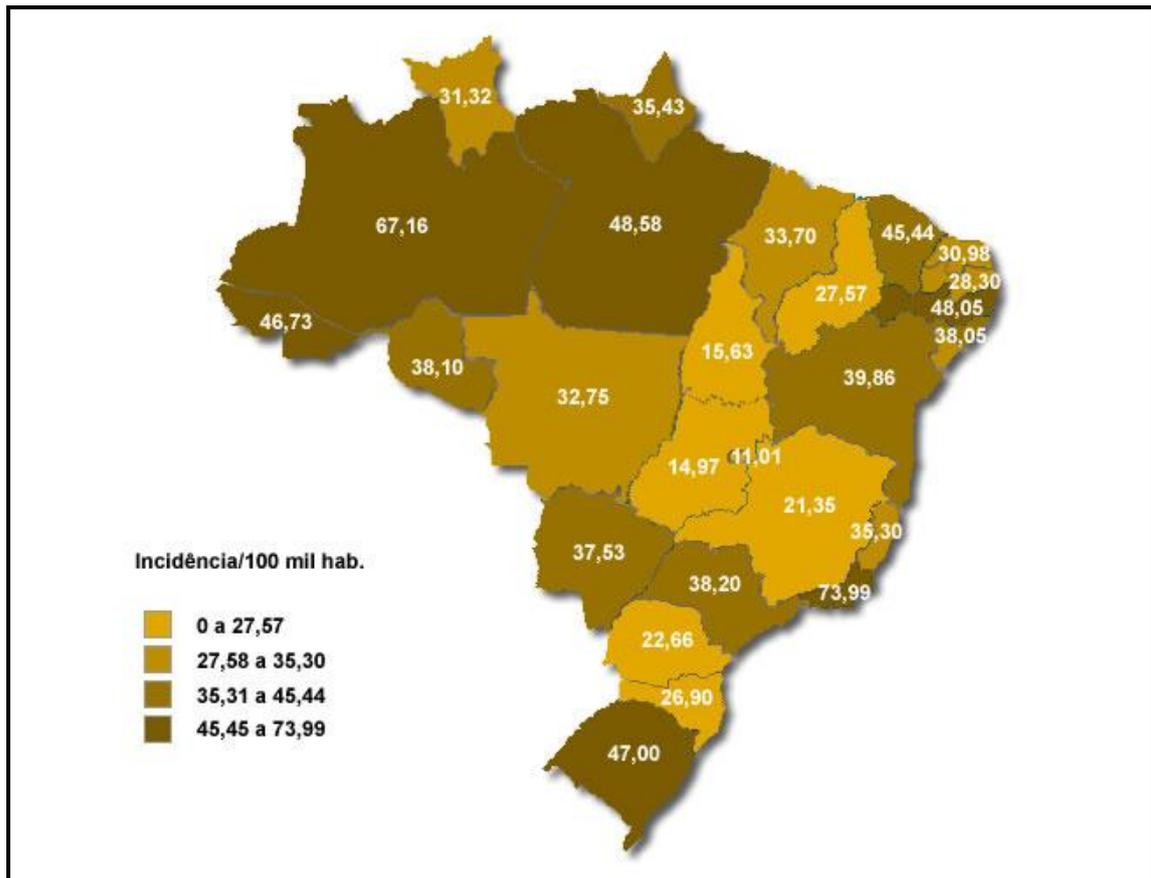


Figura 1 - Taxa de incidência de tuberculose por unidade da federação (casos por 100.000 habitantes)
Fonte: (BRASIL, 2012)

Na distribuição de casos novos por unidade federativa na (Figura 1), observa-se que os estados do Acre, Alagoas, Amapá, Amazonas, Bahia, Ceará, Mato Grosso do Sul, Pará, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Rondônia e São Paulo possuem taxas de incidência superiores a 35,30 casos por 100.000 habitantes. Os estados de Rio de Janeiro e Amazonas têm as maiores incidências com 73,99 e 67,16, respectivamente. Por outro lado, Distrito Federal (11,01), Goiás (14,97) e Tocantins (15,63) são estados, historicamente, com menores valores de incidência no Brasil. A região sudeste, principalmente Rio de Janeiro e São Paulo, possui a maior carga da doença no país, sendo que na região norte há a maior incidência em comparação com as demais regiões do Brasil. (BRASIL, 2012).

No estado de Rondônia (Figura 2), que têm uma população de 1.562.409 habitantes, distribuídos em 52 municípios (IBGE, 2010), com uma área de 238.512 km², localizado na região norte do Brasil em área abrangida pela Amazônia

Ocidental, possui uma taxa de incidência de tuberculose de 79,29/100.000 habitantes, obtendo o 3º lugar em incidência entre as capitais. (BRASIL, 2012).

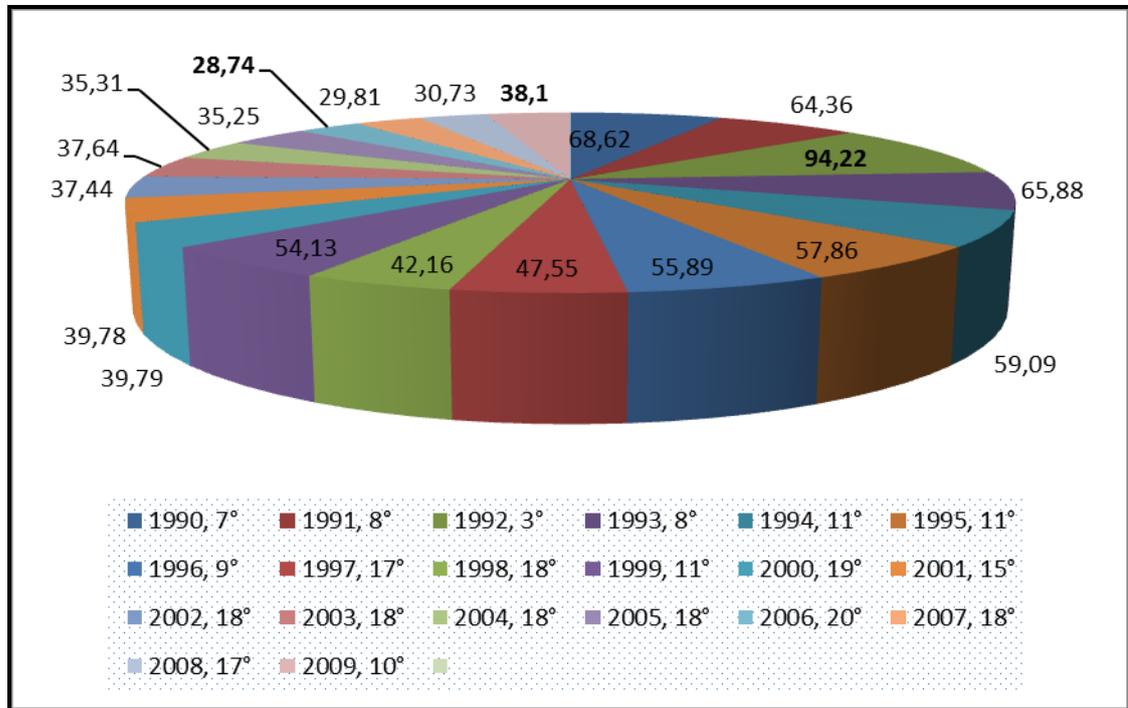


Figura 2 - Taxa de Incidência / *Ranking* de Rondônia por Unidade da Federação, Brasil, 1990-2009
 Fonte: (BRASIL, 2012)

No (Figura 2), observa-se que na Unidade Federativa de Rondônia possui taxa de incidência no ano de 1992 (94,22) de casos por 100.000 habitantes, obtendo o 3ª lugar com maior taxa de incidência em comparação com os outros estados da federação. Por outro lado, Rondônia, historicamente, no ano de 2006 (28,74) de taxa de incidência, apresentou-se em 20º lugar, a menor taxa de incidência no período de 1990 a 2009. Na luta contra a Tuberculose, no ano de 2009 (38,01) em comparação com o ano de 2006 (28,74), o estado de Rondônia teve um aumento significativo da taxa de incidência em apenas dois (2) anos. (BRASIL, 2012).

Em Ariquemes/RO que contém uma população de 90.353 habitantes, segundo dados de 2010 (IBGE; SENSO, 2010), têm uma taxa de incidência de tuberculose de 48,74/100.000 habitantes. (BRASIL, 2009b).

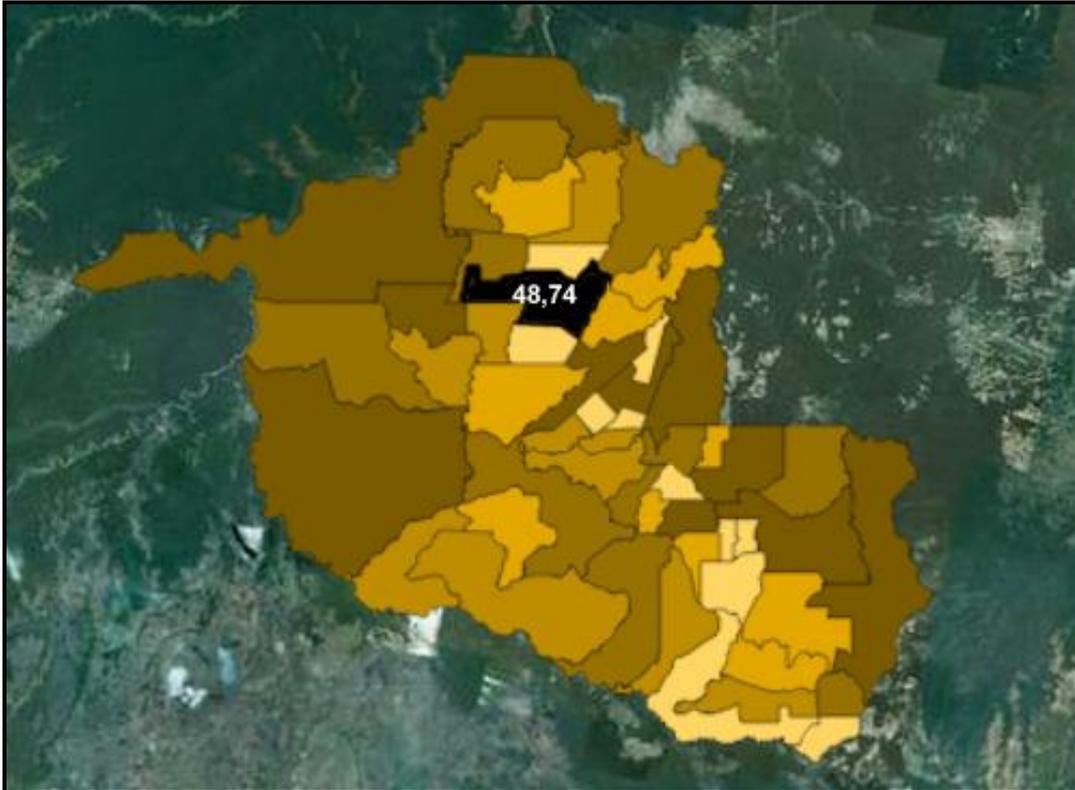


Figura 3 - Taxa de Incidência de TB em Ariquemes/RO, Brasil, 1990-2009
Fonte: (BRASIL, 2012)

Portanto, na (Figura 3), a taxa de incidência registrada foram 187, em 2006, 152, em 2007, 76, em 2008, 36, em 2010 e 44, em 2011. Diante das quantificações relatadas, os anos de 2009 a 2011 foram diagnosticados a forma pulmonar infectante e extrapulmonar no total de 134 novos casos, destes 107 casos na forma pulmonar e 25 extrapulmonar. Das formas diagnosticadas, notou-se que o sexo masculino é o mais acometido, detendo 90 dos casos do total. (BRASIL, 2009b).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) afirma que a maioria dos casos registrados é de pacientes do gênero masculino e com idade produtiva, prejudicando as condições de vida das famílias, sendo as maiores vítimas da tuberculose. Além de reconhecer a relação entre a pobreza e a tuberculose define: que a pobreza gera tuberculose, que gera mais pobreza. (SUS/PS, 2009).

Isto tem refletido na diversidade de incidência da tuberculose entre os países desenvolvidos, pois a média apreciada de incidência de tuberculose é de 10/100.000 em países de baixa renda há um aumento em 20 vezes maior. (WHO, 2005).

A constante busca da relação de vida social e a morbidade tem sido um caminho trilhado pelos estudos epidemiológicos, visando atingir aqueles com as condições de vida desfavorável. Assim, torna importante a associação de

indicadores que pertencem às esferas biológicas e sociais no desenvolvimento particular de doenças, como a TB. Na geografia própria do processo saúde-doença constitui o consenso a respeito da relação das condições sociais de vida e a evolução da doença pelas micobactérias, assim como o bacilo de Koch. (VICENTIN, 2002).

4. MICOBACTÉRIAS

Micobactérias são microrganismos de forma bacilar retos, ligeiramente curvos ou delgados, pleomórficos, aeróbios ou microaerófilos, imóveis e incapazes de formar esporos, conídeos ou cápsulas. Apresentam-se com dimensões de 0,2 μm a 0,6 de largura e 1 μm a 10 μm de comprimento e podem ser encontrados na natureza em solo, pó, pedras, bioaerossóis, e água. Estes organismos têm sido cada vez mais identificados a partir de ambientes com condições de baixo nutrientes, baixo pH, e temperaturas extremas. (LEÃO et al., 2004; BRASIL, 2005; GROOTE, 2006; BARRERA, 2007).

O tempo de multiplicação das micobactérias é geralmente lento e exibe grande variação dentro do gênero, permitindo serem divididas pelo tempo de crescimento. (LEÃO et al., 2004; BRASIL, 2005; BARRERA, 2007).

A maioria das espécies é classificada como saprófitas, pois vivem e replicam-se em ambientes naturais, e poucas se adaptam em ambientes intracelulares, transformando-se em patógenos que preferem os vertebrados superiores. (BARRERA, 2007).

As micobactérias embora Gram-positivas, não sendo coradas pela coloração de Gram, mas pelo método de Ziehl-Neelsen e de Kinyoun. Essas técnicas fazem uso de carbolfucsina que dão a cor vermelha às micobactérias. E por terem uma resistência em sua estrutura sobre uma solução álcool-ácido são denominados de “bacilos álcool-ácido resistentes”. (GUTIERREZ et al., 2001; ROSEMBERG & TARANTINO, 2002).

Esta integridade física da parede celular que é composta por uma membrana citoplasmática recoberta por uma camada de peptidoglicano (ácido N-glicolilmurâmico), que se encontra ligado às cadeias de arabinogalactano (polissacarídeo), que estão esterificadas a extremidade com ácidos graxos de cadeia longa, os ácidos micólicos. Todavia, possuem proteínas e lipídeos livres, que

não estão ligados ao esqueleto basal (complexo arabinogalactano-peptideoglicano). Dos citados, o ácido micólico é o principal responsável a atribuir às micobactérias resistência à descoloração pelo álcool-ácido, além da ação por outros agentes químicos e fármacos e a habilidade de formar biofilmes. (CASTRO & TRABULSI, 1998; ROSEMBERG & TARANTINO, 2002; GUMBER et al., 2007).

4.1 TAXONOMIA E CLASSIFICAÇÃO

Em 1996 Lehmann e Neumann, propuseram a adição de um novo gênero denominado *Mycobacterium*, visando incluir os bacilos da tuberculose que até então na época eram chamados de *Bacterium tuberculosis*. (GOLDFELLOW & MAGEE, 1997).

Este gênero tem sido atualizado e a ele pertencem 142 espécies e 11 subespécies. Pertencem a ordem *Actinomycetales* e a família *Mycobacteriaceae*, em referência à película composta pelo *Mycobacterium tuberculosis* na superfície de meios líquidos que era análoga a produzida por alguns fungos. Da subclasse *Actinobacteridae*, da classe e do filo *Actinobacteria*, do domínio Bactéria. (WANG et al., 2010; BRASIL, 2005; BARRERA, 2007; EUZEBY, 2010).

O gênero *Mycobacterium* é formado pelo *M. Leprae*, além de espécies que compõem o complexo *M. tuberculosis* (CMTB) e outras não tuberculosas (MNT). (BROSCH et al, 2002; UEKI et al, 2004).

As micobactérias foram consideradas por Wildner (2011) de acordo com grau de patogenicidade, são divididas em três grupos: estritamente patogênicas, potencialmente patogênicas e raramente patogênicas ou saprófitas na (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da patogenicidade das espécies

Patogênicas				
<i>M. Leprae</i>	<i>M.</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. microti</i>
<i>M. caprae</i>	<i>tuberculosis</i>			
Potencialmente patogênicas				
<i>M. avium</i>	<i>M. branderi</i>	<i>M. genavense</i>	<i>M.</i>	<i>M. simiae</i>
			<i>malmoense</i>	
<i>M. avium subsp paratuberculosis</i>	<i>M. celatum</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. szulgai</i>
<i>M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. peregrinum</i>	<i>M. ulcerans</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M.</i>	<i>M. xenopi</i>
			<i>scrofulaceum</i>	
Raramente patogênicas				
<i>M. agri</i>	<i>M. cooki</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. phlei</i>	<i>M. terrae</i>
<i>M. alchiense</i>	<i>M. diernhoferi</i>	<i>M. hassiacum</i>	<i>M. porcinum</i>	<i>M.</i>
				<i>thermoresistibile</i>
<i>M. alvei</i>	<i>M. duvalii</i>	<i>M. homossenze</i>	<i>M. pulveris</i>	<i>M. tokaiense</i>
<i>M. brumae</i>	<i>M. fallax</i>	<i>M. lepraemurium</i>	<i>M. rhodesiae</i>	<i>M. triviale</i>
<i>M.</i>	<i>M.</i>	<i>M. mucogenicum</i>	<i>M.</i>	<i>M. vaccae</i>
<i>austroafricanum</i>	<i>farcinogenes</i>		<i>senegalense</i>	
<i>M. chitae</i>	<i>M. flavescens</i>	<i>M.</i>	<i>M. shimoidei</i>	<i>M. gilvum</i>
		<i>nonchromogenicm</i>		
<i>M. chubuense</i>	<i>M. gadium</i>	<i>M. neoaurum</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. aurum</i>
<i>M. confluentis</i>	<i>M. gastri</i>	<i>M. obuense</i>	<i>M. sphagni</i>	

Fonte: Brasil, 2008d

Sendo assim, as espécies relatadas acima abordam 99,9% das identidades genéticas, sendo essas semelhanças podendo ser identificadas por hibridização do DNA, pela identidade de enzimas, através de elementos comuns entre estes, como a sequência 16S, a inserção IS6110 e uma sequência de bases repetitivas de DR (direct repeated). Todavia, exibem diferenças quanto à patogenicidade e características fenotípicas e epidemiológicas, seus reservatórios naturais, além da sua transmissibilidade. (NIEMANN et al., 2000; BROSCHE et al., 2002; ROSEMBERG & TARANTINO, 2002; COUSINS et al., 2003).

5. PATOGENIA

A Tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo patógeno *M. tuberculosis*, sendo o homem o principal reservatório. (SANTOS, 2009). Acomete os pulmões (TB pulmonar), pode avançar contra outros sítios anatômicos (TB extrapulmonar) ou agir de forma disseminada (TB miliar) (PANDOLFI et al, 2007).

A transmissão é plena de pessoa a pessoa, enquanto o tratamento não for iniciado, sendo reduzida de forma gradativa, após o início do esquema terapêutico. (SANTOS, 2009; BRASIL, 2007).

O modo de transmissão mais comum é pela via aérea por meio da fala, espirro e, principalmente a tosse, pois o paciente infectado lança no ar gotículas, que contém no seu interior o bacilo. (PANDOLFI et al, 2007; SANTOS, 2009). Esta forma é importante, havendo uma propagação acelerada da doença. Estas gotículas microscópicas quando lançadas, a sua forma mais pesada são depositadas no solo, e as mais leves permanecem suspensas por horas na forma de um núcleo infeccioso, de 2 a 10 micra de diâmetro, sendo composto de 1 ou 2 bacilos, podendo atingir a árvore brônquica e alvéolos e iniciando um processo patológico da doença, ativando o mecanismo de defesa que se caso conseguir ultrapassar esse mecanismo inespecífico se multiplicarão dentro do macrófago alveolar (MELLO, 2001; PANDOLFI et al, 2007; SANTOS, 2009) e, levará há uma reação inflamatória local formando um foco no pulmão. Caso ocorra, a partir desse foco haverá a disseminação linfática até o gânglio satélite (foco ganglionar), e mais tarde ocorrerá à disseminação hematogênica por todo o organismo, tendo a possibilidade de resultar em TB disseminada ou em forma pulmonares e extrapulmonares. Todavia, o pulmão sendo o primeiro órgão atingido pelos bacilos em 90% dos casos, devido possibilitar condições ideais ao seu crescimento. O processo infeccioso inicia-se e dias após a infecção, quando o organismo ainda não desenvolveu a resposta imunológica específica que é fundamental ao bloqueio da multiplicação celular que pode chegar em 10^5 bacilos nos focos com inoculação da infecção no final dos 15 dias. (CAMPOS, 2006).

Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, são detectados vestígios de lesões primárias em média de 4 a 12 semanas, mas a maioria dos casos identificados de novos casos de doença pulmonar ocorre em torno de 12 meses depois da infecção inicial. (BRASIL, 2007).

Nem todas as pessoas que possuem o bacilo de Koch no organismo desenvolvem a doença. Em pessoas que possuem o sistema imunológico eficiente, as células de defesa, o macrófago aprisiona o bacilo, permanecendo latente, sem manifestar a doença. (SANTOS, 2009).

A possibilidade de uma pessoa ser infectado, que esta possa evoluir para a doença, dependerá de causas destacando-se, as condições socioeconômicas e algumas condições médicas (silicose, diabetes mellitus, uso prolongado de corticosteroide ou outros imunossupressores, neoplasias, uso de drogas dentre outras). (BRASIL, 2007).

A evolução clínica do indivíduo dependerá se é uma infecção primária (primo-infecção) ou reinfestado (reinfecção exógena). A primo-infecção dependendo da virulência do bacilo, fonte de infecção e, das características genéticas do indivíduo, poderá causar a doença. Em novo contato seja pela indução pela BCG ou uma infecção natural, a resistência dependerá da resposta imunológica. (BRASIL, 2007; SANTOS, 2009).

É de suma importância destacar que a transmissibilidade só é possível na forma pulmonar, sendo que na forma extrapulmonar não há risco de transmissão. (GUTIERREZ et al, 2001; ROSEMBERG & TARANTINO, 2002; CAMPOS, 2006).

Em casos em que a resposta imune é inadequada, há a evolução da doença acompanhada aos sintomas pulmonares. Sendo que nas infecções primárias podem ser encontradas lesões mínimas dos tecidos pulmonares e uma adenopatia hiliar, constituindo o Complexo de Gohn. As pós-primárias acontecem quando o mecanismo de defesa do organismo se compromete, reativando os sítios com bacilos viáveis que permanecem em latência. (SANTOS, 2009).

6. DIAGNÓSTICO

No Brasil, a identificação e confirmação do diagnóstico laboratorial das micobactérias são de competência do serviço público de saúde, que é coordenado em cada estado pelos Laboratórios de Referência Estadual – Laboratórios Centrais (LACENs). (BRASIL, 2008d).

6.1 TESTE INTRADÉRMICO

O teste intradérmico é um método auxiliar no diagnóstico da TB, por possuir uma alta positividade nos indivíduos com a doença. Porém apenas uma reação positiva não é suficiente ao diagnóstico da TB como doença. Pessoas com infecção anterior pelo *M. tuberculosis* podem possuir antígeno contra as proteínas contidas no bacilo pela eficiência da resposta imune. (CURLEY et al., 2003).

A metodologia empregada nesse teste se baseia na reação celular pelo (acúmulo de células inflamatórias), conhecida como reação de Mantoux, aplicada na pele por 24 a 72 horas após a inoculação intradérmica de PPD. O teste com PPD não tem 100% de sensibilidade (porcentagem de indivíduos doentes com teste positivo) ou especificidade (porcentagem de indivíduos sadios que expõem teste negativo). Devido às proteínas utilizadas no PPD serem partilhadas com as proteínas presentes nas vacinas BCG (*M. bovis*) e demais micobactérias ambientais, esse teste intradérmico poderá exibir resultados falsos positivos (ANDERSEN et al., 2000). Acredita-se que uma porção dos indivíduos que deram os resultados positivos para o teste intradérmico na realidade não foram infectados pelo *M. tuberculosis*. O teste com PPD potencializa apenas 70% dos casos de TB ativa, sensibilidade esta que exibe 30% menor quando o teste é realizado nos indivíduos imunocomprometidos. (FINE et al., 1994).

Um progresso no diagnóstico da tuberculose da TB, que tem como base a resposta celular específica, foi a determinação de interferon gama (IFN- γ) de pacientes sensibilizados com antígenos do *M. tuberculosis*. (SUNGKANUPARPH et al., 2003). Publicações demonstram que os infectados, com antígeno ESAT-6, e CPF-10, mostram vantagem em relação ao teste tuberculínico. (AREND et al., 2000; LALVANI et al., 2001). Devido esses antígenos estar apenas presente no *M. tuberculosis*, e ausente no *M. bovis* (BCG) e na maioria das micobactérias. (AAGAARD et al., 2006).

6.2 BACILOSCOPIA

A baciloscopia é considerada um exame básico na busca laboratorial das micobactérias, sua metodologia consiste na pesquisa direta de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen. Por sua execução ser rápida, fácil, baixo custo, além de permitir e

quantificar o número de bacilos presentes na amostra, facilita a ampla cobertura diagnóstica. Portanto identifica, no caso da TB os (pacientes bacilíferos), permitindo uma atuação eficaz na interrupção da cadeia de transmissão. Além disso, a baciloscopia é uma ferramenta importante no acompanhamento do tratamento e para verificar se terapia usada está sendo eficiente. (GANGULY, 2002; GARG et al., 2003; RAMACHADRAN & PARAMASIVAN, 2003; BRASIL, 2008a).

Nesse exame o material clínico a ser analisado dependerá da localização da infecção. Sendo que a amostra, primeiramente, é fixada em uma lâmina, levada à ação da fucsina a quente, onde as estruturas absorvem o corante. Em seguida, a lâmina contendo o material é submetida à ação do álcool-ácido, que altera a coloração das estruturas celulares; com exceção os BAAR. Visando facilitar a microscopia, são corados com azul de metileno. (BRASIL, 2008d).

A baciloscopia tem uma sensibilidade limitada, sendo necessários pelo menos 5.000 bacilos por ml do material a ser analisado para obter-se um resultado positivo e, requer habilidade e experiência da microscopista. (MENON et al., 2000; GANGULY, 2002; RAMACHADRAN & PARAMASIVAN, 2003).

6.3 CULTURA

A cultura é um método bacteriológico que tem sensibilidade na detecção e diagnóstico das infecções por micobactérias, a partir de 10 bacilos/mL de amostra. É usada quando há aparecimento da sintomatologia sugestiva, porém baciloscopia negativa. Assim, permite o diagnóstico de novos casos da forma pulmonar quando a eliminação do bacilo não é suficiente para apresentar um resultado positivo na baciloscopia. É realizada, após ter iniciado o tratamento, quando o paciente não exibe resposta terapêutica adequada, no acompanhamento do tratamento ou quando há constatação de resistência a múltiplas drogas (MDR). A cultura também possibilita a identificação da micobactérias isolada, além da realização do teste de sensibilidade a antimicrobianos. (GANGULY, 2002; KANUFRE, 2007; BRASIL, 2008d).

Os espécimes usados no isolamento de micobactérias podem ser de cavidades fechadas, como o líquido, considerado amostra não contaminada, ou apresentar flora microbiana associada ao escarro, lavados, aspirados, urina e material de cavidade aberta. Os microrganismos contaminantes, por ter uma

capacidade de desenvolverem de forma rápida do que as micobactérias impedem sua multiplicação. Devido isso, é eliminado dos espécimes pelo tratamento com agentes químicos, aos quais as micobactérias são mais resistentes. Já os espécimes não contaminados, não havendo a necessidade do uso deste tratamento, desde que os mesmos tenham sido colhidos assepticamente e envazados em frasco estéril. (BRASIL, 2008d).

Sua temperatura de crescimento varia de 35° a 37°C. Para seu crescimento podem ser usados os meios sólidos, como Löwenstein-Jensen (LJ) e o Middlebrook 7H10 e 7H11, e os meios líquidos, como o Kierchner e o caldo Middlebrook 7H9. (MENON et al, 2000; GANGULY, 2002; KANUFRE, 2007; BRASIL, 2008d). A morfologia colonial é modificável, podendo ser lisa ou rugosa – mesmo em isolado da mesma espécie – não pigmentado ou pigmentada. Pois esse pigmento, usualmente não difusível, podendo variar entre amarelo ao alaranjado, acontece em decorrência da síntese de β -carotenos. (LEÃO et al, 2004). A leitura dos resultados da cultura deverá ser realizada 48 horas após a semeadura e a incubação (verificando se houve contaminação) e, depois de sete em sete dias até completar oito semanas. (BRASIL, 2008d).

Sendo que, o tempo de crescimento bacilar varia de duas a seis semanas, tendo como desvantagem o tempo necessário para liberar o resultado. Por isso, foram desenvolvidos sistemas semiautomáticos ou automatizados que tem por objetivo reduzir o tempo de emissão do resultado para quatro semanas, esses sistemas usam radiométricos e/ou colorimétricos para detectar o CO₂ produzido e o O₂ consumido durante o crescimento bacilar. (GANGULY, 2002; KANUFRE, 2007).

6.4 EXAMES DE IMAGEM

A radiografia é um método indicado e utilizado como auxiliar no diagnóstico da TB em pacientes sintomáticos e negativos à baciloscopia, de indivíduos bacilíferos, e aos com suspeita de TB extrapulmonar. Sua metodologia se baseia na presença de opacidades radiológicas, sendo útil no diagnóstico da TB pulmonar primária e pulmonar secundária. (SBPT, 2004).

O aspecto radiológico atípico, havendo a presença de infiltrados que se encontram presentes em outras patologias pulmonares, torna-se o diagnóstico da

TB difícil, e aumenta o risco de transmissão e conseqüentemente agravando o quadro de mortalidade e morbidade a ela associada. (HAVLIR, 2005).

Em pacientes com coinfeção de TB, as alterações radiológicas dependem da contagem de células TCD4. (ANDERSEN, 2000). As formas extrapulmonares de tuberculosis são mais complicadas de diagnosticar, por serem menos comuns. A TB extrapulmonar e/ou disseminada pode desenvolver em locais de difícil acesso, podendo causar grandes danos, e suas manifestações clínicas podem ser bastante variadas. Os sintomas e sinais geralmente não específicos e sistêmicos, como febre, suor noturno, perda de peso, anorexia além de fraqueza. Já outros sintomas que podem aparecer, vai depender da severidade da doença e órgão envolvido. (DSCT, 2000).

Há relatos de TB extrapulmonar (pericárdio, gânglios, pleura) e disseminada pode ter seu diagnóstico prejudicado pela diminuição do número da presença de baciloscopias que possuem resultados positivos e pela não reatividade ao teste cutâneo (PPD) em razão da imunidade celular deprimida. (LIMA, 1996).

6.5 TESTE DE AMPLIAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

Mesmo que o teste de ampliação de ácidos nucléicos seja muito utilizado, a cultura e a microscopia ainda é a primeira escolha para o diagnóstico da TB. Porém a sensibilidade ainda é uma limitação dos métodos moleculares. É um método que tem o seu alvo o genoma da *M. tuberculosis*. Estudos publicados têm sido comparados às performances dos reagentes disponíveis no mercado. Todos apresentam limitações e vantagens quando são analisados indivíduos com baciloscopia negativa ou positiva. (GRECO et al, 2006).

Todavia, trabalhos publicados, relatam que os métodos moleculares apresenta uma especificidade perto de 100% e uma sensibilidade de 90 a 100% em amostras com baciloscopia positiva, mas exibe a mesma especificidade com sensibilidade variando de 50 a 95% em amostras negativas. (GRECO et al, 2006).

6.6 IMUNODIAGNÓSTICOS

Tem sido proposto vários testes sorológicos no objetivo de detectar e/ou identificar de forma precoce os indivíduos com infecção ativa ou latente.

A identificação de perfis de resposta imune tem como base a detecção de anticorpos. (8,9), a detecção de antígenos (BOEHME, 2005) e, também liberação de citocinas como Interferon-gama durante o processo de resposta imune na TB tem sido proposto. (BOEHME, 2005; CHAPMAN, 2002; COMNELL, 2006).

Há no mercado testes comerciais usados na determinação de Interferon-gama tais como: ensaios imunoenzimáticos (ELISPOT) T-SPOT-TB. (LALVANI, 2001), o Quantiferon-Tb, e Quantiferon Gold, aprovado pelo (Food and drug administration) fabricado por Cellestis International na Australia.

À procura de anticorpos é direcionada à resposta imunológica aos antígenos de 38kDa, 16kDa e 6kDa (ESAT-6), por exibir resultados com maior especificidade para o *M. tuberculosis*. (DAVIDOW, 2005).

Os testes sorológicos são utilizados em indivíduo que tem dificuldade em emitir escarro (principalmente em crianças), no caso de TB extrapulmonar, ou baciloscopia negativa. Apesar de tudo é um grande progresso, ainda não são capazes de realizar diferenciação de infecção ativa de latente, e possuem menor sensibilidade em pacientes co-infectados com TB, apresentando imunossupressão. (CHAN, 2000).

7. TRATAMENTO

No Brasil, o esquema de tratamento de TB utilizado era um combinado de três medicamentos; rifampicina+isoniazida+pirazinamida (RHZ) para o tratamento da tuberculose. Recentemente, o Ministério da Saúde recomendou o tratamento com quatro drogas anti-TB, RHZ+etambutol (RHZE), seguindo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS). (BRASIL, 2009a).

.Segundo o Ministério da Saúde (OMS), desde de 2009, o Brasil consta com um novo sistema de tratamento, que houve mudanças que promovem: (1) a introdução do etambutol como quarta droga nos dois primeiros meses, na fase intensiva do tratamento; (2) formulação com dose fixa combinada dos 4 fármacos (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento, sendo elaborados com doses reduzidas de isoniazida e pirazinamida. (VRANJAC, 2010).

De acordo com a Nota Técnica do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) do Ministério da Saúde, as mudanças são justificadas pela constatação do aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4 para 6,0%) e a

resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (de 1,1 para 1,4%), observado no II Inquérito Nacional de resistência aos medicamentos anti-TB em (2007-2008), em comparação com os resultados do I Inquérito Nacional realizado em (1995 a 1997). (BRASIL, 2009a; VRANJAC, 2010).

O esquema básico para o tratamento da tuberculose está exposto na Tabela 2 (VRANJAC, 2010).

Tabela 2 - Esquema básico de tratamento para adultos e adolescentes

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidades/dose	Duração (meses)
2 RHZE	RHZE	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
	150/75/400/275	36 a 50 kg	3 comprimidos	
	Comprimido em dose fixa combinada	> 50 kg	4 comprimidos	
Fase Intensiva	RH	20 a 35 kg	1 cápsula 300/200	4
	300/200 ou 150/100	36 a 50 kg	1 cápsula 300/200 + 1 cáp.150/100	
Fase de manutenção	Cápsula	> 50 kg	2 cápsula 300/200	

Fonte: (VRANJAC, 2010)

O tratamento quando usado de forma advertida pode curar mais de 95% dos casos. Ainda que o tratamento da tuberculose seja barato e eficaz, a taxa de abandono ao tratamento é muito elevada. Deve-se a duração do tratamento, efeitos colaterais e a falta de informação e de acompanhamento aos pacientes. (SANTOS, 2009).

Como consequência da interrupção do tratamento, apresenta-se o desenvolvimento de bactérias multirresistentes aos fármacos anteriormente mencionados, necessitando-se de agregação de outras drogas ao tratamento. (SANTOS, 2009).

Todavia, o uso destes fármacos, de acordo com o quadro clínico do paciente, apresenta desvantagens, como maiores efeitos colaterais, uma maior duração no tratamento, entre 18 e 24 meses e um alto custo em relação ao esquema

rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, considerados medicamentos de primeira linha. (CARMINERO, 2003; SANTOS, 2009).

Os medicamentos usados como anti-TB na composição dos regimes de tratamento é o que segue: (CARMINERO, 2003; DALCOMO, 2007).

- Grupo 1 – primeira linha, oral: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol;
- Grupo 2 – Injetáveis: Estreptomicina, canamicina, amicacina, capreomicina (na TBMR sempre devem ser usados na fase inicial);
- Grupo 3 – quinolonas: ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacino, gatifloxacina (na TBMR são os de primeira escolha);
- Grupo 4 – segunda linha: etionamida, protionamida, cicloserina ou terizidona, ácido paraminosalicílico;
- Grupo 5 – fármacos de “reforço”: amoxicilina/clavulanato, clofazimina, tiosemicarbazona, altas doses de isoniazida (ação modesta).

A alteração no esquema de tratamento (RHZ) para (RHZE) contra a tuberculose ainda agrega benefícios como: redução do número de comprimidos a serem ingeridos pelo paciente, impossibilidade de tomada isolada das drogas e facilitação da gestão farmacêutica em todos os níveis. (VRANJAC, 2010).

7.1 ESQUEMA (RHZE)

7.1.1 Rifampicina (R)

A rifampicina (Figura 4), descoberta em 1957, é um fármaco pertencente à classe dos antibióticos semi-sintético, derivado da rifampicina B, obtido do cultivo de cepa de *Streptomyces*, denominado posteriormente *Streptomyces mediterranei*. É Solúvel em solvente orgânico e na água com pH ácido. Foi Isolada pela primeira vez em 1963, (RIEDER, 2002; BRASIL, 2002) e, introduzida em 1971. Sua ação é por inibição da síntese do RNA, sendo um excelente bactericida aos bacilos intracelulares como extracelulares. (FIÚZA, 1997; BRASIL, 2002; SILVA, 2006; ARBEX, 2010).

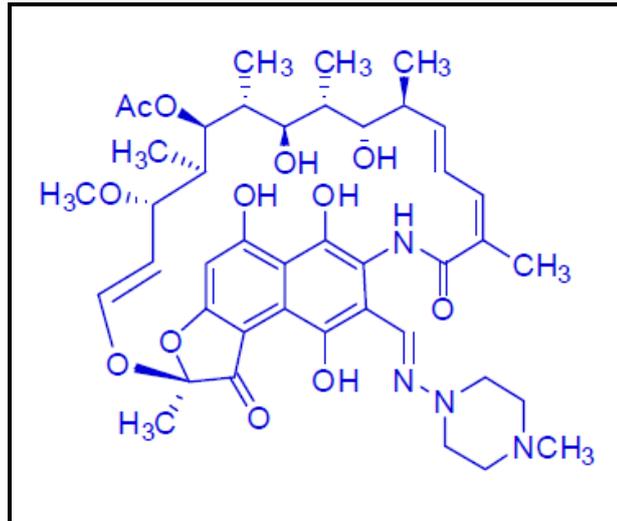


Figura 4 - Estrutura da rifampicina, isolada e semi-sintetizada
Fonte: (LIMA, 2011)

Abrange muitos órgãos, inclusive o líquido, e é desacetilada no fígado. Sua meia vida tem variação de uma hora meia a cinco horas, estando em níveis aumentado na presença de difusão hepática e diminuído em indivíduos que utilizam da rifampicina. Durante as primeiras semanas de uso, quando induzidas por enzimas hepáticas, a meia-vida do fármaco é diminuída em cerca de 40%. (PICON, 1993; SILVA, 2006; ARBEX, 2010).

Em consequência do uso de rifampicina, ocorrem efeitos adversos que como: vômitos, erupções, náuseas e hepatotoxicidade, esses efeitos atingem especialmente os idosos, hepatopatas; e com o uso concomitante de outros fármacos potencialmente hepatotóxicos, como por exemplo, a isoniazida aumentam os efeitos colaterais. (TOSTMANN, 2008; SILVA, 2006).

As doses e via de administração da rifampicina é por via oral em dose única de 10 a 20mg/kg/dia, até o máximo de 600mg, devendo ser administrada com antecedência de uma hora antes de uma refeição. (PICON, 1993; SILVA, 2006).

7.1.2 Isoniazida (H)

A isoniazida (hidrazida do ácido nicotínico) (Figura 5) é um bactericida, descoberto em 1952, derivado sintético do ácido isonicotínico. (ARBEX, 2010). Tem ação bactericida extracelular e solúvel em água. Sua ação é de inibidor da síntese do ácido micólico, que é um componente da parede celular das micobactérias. É metabolizada no fígado por acetilação, sua velocidade poderá ser rápida ou lenta

devido às diferenças na atividade da acetiltransferase hepática, podendo produzir manifestações de hepatotoxicidade. (TOSTMANN, 2008).



Figura 5 - Estrutura da Isoniazida (Hidrazida do ácido nicotínico)
Fonte: (LIMA, 2011)

Seus efeitos adversos mais comuns podem promover reações como: periférica, febre, icterícia, artralgia, podem ocorrer reações hematológicas como (agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, anemia). (BRASIL, 2002; SILVA, 2006; ARBEX, 2010) e, pode acarretar hepatotoxicidade. Distribui-se largamente nos diversos tecidos e fluidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano. Sua meia-vida é em torno de uma hora nos acetiladores rápidos e de três a cinco horas nos acetiladores lentos.

Há aparecimento de hepatite com o aumento da idade, nos indivíduos com histórico de doença hepática e aos que fazem uso de rifampicina. (TOSTMANN, 2008).

As doses e via de administração da isoniazida são por via oral com dosagem de 5mg/kg/dia, até o máximo de 300mg/dia, é utilizada no esquema de primotratamento, por ser de fácil administração e baixo custo no tratamento de tuberculose. (PICON, 1993; SILVA, 2006; ARBEX, 2010).

7.1.3 Pirazinamida (Z)

A pirazinamida (Figura 6) é um análogo sintético da nicotinamida, sintetizada em 1936, disponível desde 1950 e usada no tratamento como tuberculostático desde 1952. (ARBEX, 2010). É um fármaco bactericida, que atua sobre os bacilos que se reproduzem lentamente no meio ácido, no interior dos macrófagos, onde os demais fármacos antituberculose não têm uma ação adequada. Adquirindo uma importante ação esterilizante. Seu mecanismo de ação é desconhecido. É rapidamente

absorvida por via oral, sofre metabolização hepática e é excretada por filtração glomerular, especialmente como ácido pirazinóico. (PICON, 1993; ARBEX, 2010).



Figura 6 - Estrutura da Pirazinamida
Fonte: (LIMA, 2011)

Seus efeitos adversos como: Artralgia, hiperuricemia, náuseas, vômitos e erupções cutâneas podem ocorrer com a utilização deste fármaco, entretanto o evento adverso de maior significado clínico associado à pirazinamida é a hepatotoxicidade. (ARBEX, 2010).

Ao serem disponibilizadas, em 1950, altas taxas de hepatotoxicidade foram registradas e a droga foi indisponibilizada ao uso. Tal efeito parecia estar relacionado às elevadas doses utilizadas na época, de 40 a 70 mg/kg. Com a redução da dose para até 30 mg/kg, a hepatotoxicidade deixou de ser um efeito adverso tão relevante. (TOSTMANN, 2008).

Mas com o regime preventivo de dois meses com rifampicina e pirazinamida para tratamento de tuberculose latente, os índices de hepatotoxicidade foram inesperadamente altos. (MCNEILL, 2003). Os pacientes com mais de 60 anos de idade, do sexo feminino, bem como aqueles coinfectados com TB/HIV, provavelmente são os que apresentam risco mais elevado de desenvolver hepatotoxicidade. (YEE, 2003).

É utilizada por via oral, na dose de 15 a 30mg/kg/dia, até um máximo de 2g/dia. (BRASIL, 2002).

7.1.4 Etambutol (E)

O Etambutol, (Figura 7), sintetizado em 1961 e é utilizado no tratamento da tuberculose desde 1966. Atua sobre os bacilos intra e extracelulares, principalmente os de multiplicação rápida. A CIM para o *M. tuberculosis* é de 1-5 µg/mL. Sua ação é

bacteriostática nas doses usuais. (BLUMBERG, 2003; ZHANG, 2005; HANDBOOK, 2008).

O etambutol interfere na biossíntese de arabinogalactano, principal polissacarídeo da parede celular da micobactéria. Atua inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene *embB*, que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano. A resistência ao etambutol *in vitro* desenvolve-se de maneira lenta e provavelmente acontece por mutação do gene *embB*. (ZHANG, 2005; HANDBOOK, 2008; ZHANG, 2009).

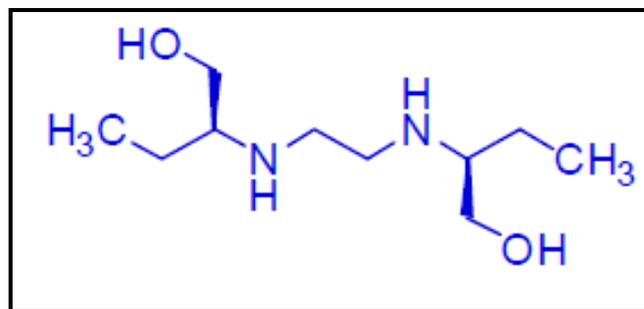


Figura 7 - Estrutura da Etambutol

Fonte: (LIMA, 2011)

Seus efeitos adversos são gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade), hematológicos (eosinofilia, neutropenia e trombocitopenia), cardiovasculares (miocardite e pericardite), neurológicos (cefaleia, tonturas e confusão mental), hiperuricemia e gota (por redução da excreção renal de ácido úrico), hipersensibilidade (rash cutâneo, artralgia e febre) e infiltrados pulmonares ocorrem eventualmente. (BLUMBERG, 2003; PETRI, 2006; HANDBOOK, 2008; WHO, 2010).

Após sua administração por via oral, 75-80% da dose é absorvida, atingindo o pico sérico em 2-4 h. Uma dose única de 25 mg/kg produz concentrações plasmáticas de 2-5 µg/mL. Sua meia-vida sérica é de 3-4 h, podendo atingir 10 h em pacientes portadores de insuficiência renal grave. (ARBEX, 2010).

8. MUTAÇÕES CELULARES E ALTERAÇÕES NUCLEARES DEGENERATIVAS (PICNOSES)

O ser humano tem sido exposto aos que denominamos de agentes mutagênicos, que são responsáveis por causar danos ao material genético, que hoje

é uma preocupação mundial. Esses agentes estão inteiramente ligados ao desenvolvimento de câncer, que atualmente é considerado uma doença genética, resultando em alterações em genes que tem o controle da proliferação e a diferenciação celular (protooncogenes e genes supressores de tumor), ou até mesmo alterações em genes empenhados com os mecanismos de reparo do DNA. (LOEB, 1991; FEARON, 1998; BALMAIN, 2003).

O monitoramento dos indivíduos pode ser realizado por diversos testes citogenéticos que podem avaliar os efeitos genotóxicos de mutágenos pela detecção de danos cromossômicos (AGOSTINI, 1996; HAGMAR, 1998; MAJER, 2001) ou de fenômenos nucleares degenerativos (picnoses) que indicam acontecimento de apoptose. (TOLBERT, 1991; TOLBERT, 1992; TORRES-BUGARÍN, 1998; CERQUEIRA, 2004).

Apoptose é uma tecnologia geneticamente controlada de morte celular, são ocorridas nas condições normais para eliminar células desnecessárias ao organismo, ou em resposta ao agravo genotóxica. (MILLER, 2002; SHULTE-HERMANN, 2000).

A importância do desenvolvimento de um tumor maligno que envolve no balanço entre a proliferação celular e a morte por apoptose é recente na biologia celular. (MAJER, 2001).

O aumento dessas alterações celulares que estão relacionadas a apoptose é indício de genotoxicidade, marca a necessidade de que devem ser monitoradas as populações expostas a mutágenos e carcinógenos. (TOLBERT, 1991; TOLBERT, 1992) A análise das alterações, no intuito de avaliar os efeitos genotóxicos da exposição à mutágenos físicos e químicos, que apontado ser mais eficaz que as análises de micronúcleos. (TORRES-BUGARÍN, 1998; CERQUEIRA, 2004; FREITAS, 2005; ÇELIK, 2003).

Os núcleos fragmentados, a condensação da cromatina e a picnose são alterações nucleares que indicam a apoptose. (TOLBERT, 1991; TOLBERT, 1992).

Segundo TOLBERT *et al.*(1991, 1992), defini que as alterações nucleares degenerativas são próprias de um epitélio em renovação, mas que quando em ocorrência excessiva são indicadoras de apoptose (cariorréxis, cromatina condensada, picnose) e necrose (cariólise, cariorréxis, cromatina condensada e picnose), revelando, respectivamente, efeitos genotóxicos e citotóxicos de uma dada exposição (Figura 8).

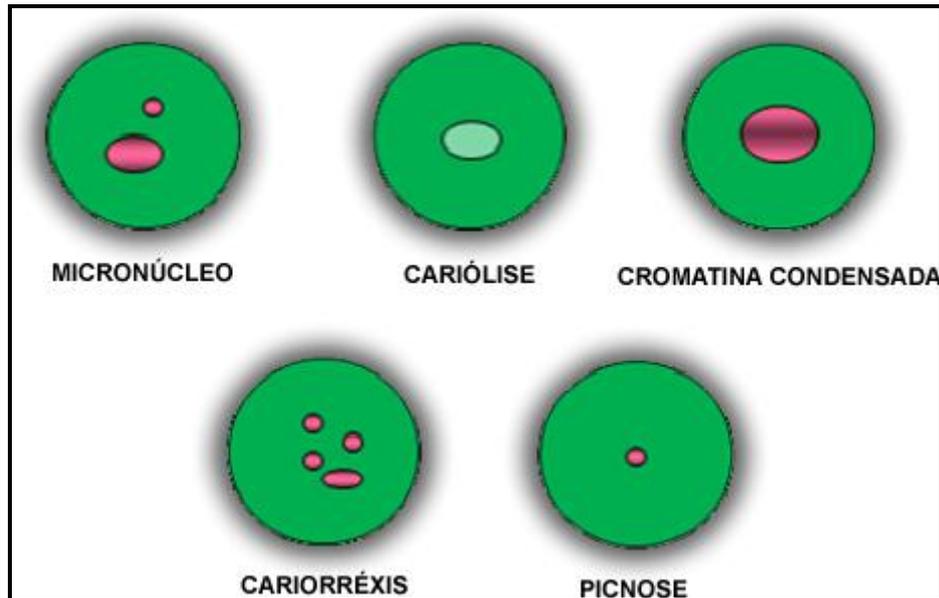


Figura 8 - Diagrama das alterações nucleares degenerativas
 Fonte: Tolbert *et al.* (1992)

Essas alterações podem ser bem visualizadas nas células esfoliadas da mucosa oral, é uma excelente ferramenta, importante no monitoramento de indivíduos expostos à genotóxicos por estarem diretamente em contato com o agente. (SALAMA, 1999).

Portanto, as drogas usadas no tratamento da tuberculose pode ter um efeito mutagênico no genoma humano, como qualquer agente químico. Esta é uma preocupação maior nos recém-empregados nos regimes de tratamento de curta duração, que expõem os pacientes a um maior número de drogas, ou seja, isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.

Segundo Bloching et al (2003), Freitas (2005), não identificaram maiores ocorrência de alterações celulares nucleares degenerativas em relação a ingestão de bebidas alcoólicas e/ou consumo de cigarro.

Segundo esses autores, as análises mutagênicas por células esfoliadas da mucosa oral (picnoses) que são células nucleares degenerativas, são excelentes para uso no monitoramento de populações expostas à genotóxicos por estarem diretamente em contato com o agente. Além disso, as células do epitélio oral são capazes de metabolizar pré-carcinógenos a formas reativas. (ZHANG, 1994).

9. OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a frequência de picnoses em células bucais de indivíduos em fase de tratamento por drogas antituberculinicas.

9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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

10. METODOLOGIA

10.1 MATERIAIS E MÉTODOS

10.1.1 Populações Amostradas

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

Após receber parecer favorável do comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Luterano de Manaus – CEULM / ULBRA, (Anexo I) foram selecionados aleatoriamente 8 voluntários que compareceram no Posto de Saúde supracitado com diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

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

Como critérios de exclusão serão considerados:

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

10.1.2 Controle

Para o grupo controle foram selecionados aleatoriamente (no pátio) 8 voluntários, acadêmicos da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA), que

não possuíam história de tuberculose (pulmonar ou não) de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

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

Como critérios de exclusão serão considerados:

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

10.2 MÉTODOS

10.2.1 Procedimentos Gerais

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

10.2.2 Avaliação e Questionário

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

10.2.3 Procedimentos para Amostragem

Todos os voluntários (controle e tuberculosos) realizaram enxágue bucal com água destilada (em três repetições) para remover restos de saliva e mucosas de superfície. Em seguida, realizou-se a esfoliação no interior de ambas as bochechas para maximizar a amostra celular e eliminar qualquer agentes desconhecidos que pudessem causar erros na amostragem..

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

10.2.4 Armazenamento e Transporte da Amostra

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



Figura 9 - Escova de amostragem (Papanicolau)

Fonte: (CRALPLAST, 2011)

10.2.5 Preparação das Lâminas

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

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

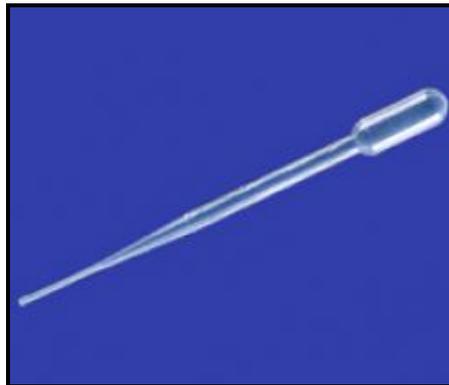


Figura 10 - Pipeta de Pasteur
Fonte: (PRO-ANALISE, 2011)

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

10.2.6 Critérios de Identificação e Contagem

Em cada lâmina contabilizaram-se células com núcleo contraídos e intensamente corados, que serão contados como picnose.

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

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

Conforme Thomas *et al.* (2009), as células picnóticas foram caracterizadas por um pequeno núcleo contraído, com uma elevada densidade de material nuclear que é uniformemente, mas intensamente corados (Figura 11).

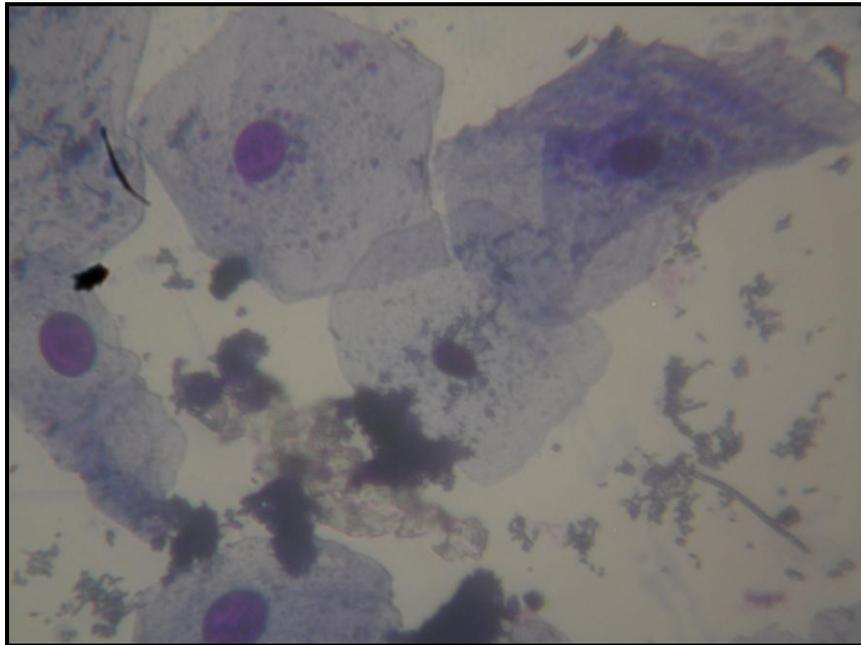


Figura 11 - Alteração nuclear degenerativa irreversível (picnose)
Fonte: (O AUTOR)

Contabilizaram-se 2.000 células por indivíduos (1.000 células por lâmina) e identificado o número de Picnoses em 1.000 células.

Para a análise estatística utilizou-se D`agostino Pearson e Teste t, feito pelo Software Graphad PRISM 5.0.

11. RESULTADOS E DISCUSSÃO

11.1 ANÁLISES DE PICNOSE

Os resultados obtidos através da análise mutagênica em indivíduos em fase de tratamento (Controle Positivo) e os Indivíduos não possuidores de TB (Controle Negativo) estão representados na (Tabela 3).

Tabela 3 - Número e média de micronúcleo, em células bucais a cada 2000 células por voluntário.

	Controle Negativo		Controle Positivo	
	Picnoses	Voluntários	Voluntários	Picnoses
Voluntários				
1	11 ----- 15	1	81 ----- 85	
2	15 ----- 17	2	59 ----- 63	
3	20 ----- 24	3	75 ----- 77	
4	14 ----- 18	4	91 ----- 98	
5	18 ----- 22	5	58 ----- 64	
6	14 ----- 16	6	60 ----- 66	
7	16 ----- 20	7	65 ----- 69	
8	13 ----- 17	8	67 ----- 72	
Total	270		1150	
Média	16.8		71.8	

Observando os dados da tabela acima, nota-se a média de 16,8 picnoses por 1000 células no grupo controle, ou seja, mostra-se que a mesma encontra dentro dos valores de normalidade para o presente trabalho.

O grupo em tratamento com anti-TB obteve-se uma média de 71,8 ($P < 0.001$) picnoses por 1000 células, apresentando-se significância estatística quando comparadas com o controle negativo, e demonstrando que os indivíduos que fazem uso de drogas anti-TB, possuem um fator de risco para mutações das células bucais (Figura 12).

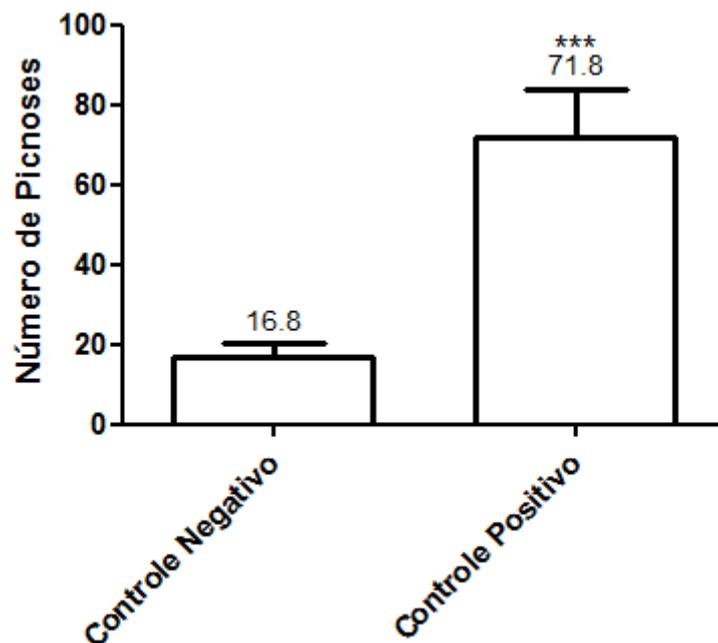


Figura. 12. Média de números de picnoses encontrados em 2000 células de células epiteliais da mucosa oral, *** ($P < 0.001$)

Durante o estudo, fez-se necessário a aplicação de questionário, conforme o Apêndice A e B, e coleta de amostra de células epiteliais da mucosa oral para a preparação de lâminas a serem analisadas. Entre os indivíduos analisados portadores de TB pertencentes ao Controle Positivo, oito (8) participantes da pesquisa, apenas um (1) faz uso de bebida alcoólica por mais de três (3) dias na semana e apenas um (1) faz uso de cigarro menos que 10 unidades ao dia.

Observa-se na (Tabela 3), que os voluntários em tratamento anti-TB (controle positivo) que fazem uso de cigarros e álcool (voluntários 6 e 2) não apresentaram

um número de picnoses significativo afim de falsear os resultados e/ou fornecer amostras não fidedignas.

Portanto, constatou-se que as drogas utilizadas no tratamento da tuberculose são responsáveis pelas alterações celulares, causando alterações nucleares degenerativas irreversível (picnoses). Essa é uma preocupação maior nos recém-empregados nos regimes de tratamento de curta duração, que expõem os pacientes a um maior número de drogas, ou seja, (H) Isoniazida, (R) Rifampicina, (Z) Pirazinamida e (E) Etambutol. (BRASIL, 2009a).

Os resultados obtidos neste estudo estão em concordância com outros estudos realizados, como no laboratório de Genética Tecnológica da UEFS, em que foram avaliados os efeitos do hábito de fumar e da ingestão de bebidas alcoólicas na indução de alterações celulares, não revelando diferenças significantes entre fumantes e não fumantes, quer fossem consumidores ou não de bebidas alcoólicas. (FREITA, 2005).

Entre outros resultados descritos por Freitas (2005), Bohrer et al. (2005), que também não observaram diferenças significativas na ocorrência de alterações nucleares degenerativas irreversível (picnoses) entre outras alterações em estudos, no qual foram analisadas células epiteliais da mucosa oral de indivíduos não fumantes e abstêmios de álcool, apenas fumantes e consumidores de cigarro e bebidas alcoólicas.

Em consonância com outros estudos citados a ocorrência de alterações nucleares degenerativas irreversíveis (picnoses) não se mostra associadas a nenhum dos dois hábitos de ingerir bebidas alcoólicas ou cigarro quer isoladamente ou em concomitância, mas sim aos medicamentos anti-TB.

A ocorrência de picnoses em função da idade deve ser sempre considerada em estudos que avaliem em humanos a presença de picnoses. Como os grupos aqui estudados, não diferiram quanto a essa variável, tal associação não foi necessária ser analisada.

Sendo assim, o emprego desta metodologia que analisa mutações por achados picnóticos entre outros, demonstrou-se resultados satisfatórios e eficazes no estudo com pessoas portadoras de tuberculose e usuárias de fármacos do esquema RHZE, preconizado pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde.

CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou-se as células epiteliais da mucosa oral apresentaram efeito mutagênico ($P < 0.001$) em relação ao número de picnoses quando comparadas com o controle negativo, mostrando-se que os indivíduos que fazem uso de drogas anti-TB possuem um fator de risco para mutações das células bucais.

Conforme resultados obtidos nesta pesquisa e comparação com outros autores, comprova-se que a utilização desta metodologia de análise mutagênica de células esfoliadas da mucosa oral é uma excelente e eficaz no monitoramento de populações expostas à genotóxicos (medicamentos) por estarem diretamente em contato com o agente causador.

Conclui-se que trabalhos adicionais avaliando os efeitos genotóxicos em portadores de tuberculose em fase de tratamento com antituberculínicos, através de células do epitélio da mucosa oral por de contagem de alterações nucleares degenerativas irreversíveis (picnoses), em comparação ao uso ou não de bebidas alcoólicas e/ou cigarro, fazem ainda necessários para corroborar os resultados aqui descritos, embora estes resultados evidenciados demonstrem que a associação de bebida e cigarro ao tratamento, não há efeitos significativos, quando em comparação aos que fazem uso apenas dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

AAGAARD, et al. Optimizing antigen cocktails for Mycobacterium bovis diagnosis in herds with different disease prevalence: ESAT6/CFP10 mixture shows optimal sensitivity and Specificity. **Jornal Clinical Microbiológico**, v.44, n.12, p.4326-4335, set. 2006. Disponível em: < <http://jcm.asm.org/content/44/12/4326.full>>. Acesso em: 20 de jun. de 2012.

AGOSTINI, J. M. S.; OTTO, P. A. Wajntal A. Chromosome damage in underground coal miners: detection by conventional cytogenetic techniques and by submitting lymphocytes from at-risk groups. **Brazilian Journal of Genetics**, Ribeirão Preto, SP, v.19, n.4 p.641-6. 1996. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-84551996000400021>. Acesso em: 03 de maio de 2012.

ANDERSEN, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. **Lancet**, Copenhagen, Denmark, v.356, n.9235, p. 1099-1104, set. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009160>>. Acesso em: 10 de jun. de 2012.

ANTUNES, José Leopoldo Ferreira; WALDMAN, Eliseu Alves; MORAES, Mirtes de. A tuberculose através do século: ícones canônicos e signos do combate à enfermidade. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, RJ, v. 5, n. 2. P; 367-379, 2000. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232000000200010&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 06 de abr. de 2012.

ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Araraguara/SP, v. 36, n. 5, p. 626-640, jun. 2010. Disponível em: < http://www.jornaldepneumologia.com.br/portugues/artigo_detalhes.asp?id=1638>. Acessado em: 07 de maio de 2012.

AREND, et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. **Journal of Infectious Diseases**. Leiden, Netherlands, v. 181, n. 5, p.1850-4, maio 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823800>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.

BALMAIN, A.; GRAY, J.; PONDER, B. The genetics and genomics of cancer. **Nature Genetics**, California, USA. v.33, n. [S.n], p.238-44. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/ng/journal/v33/n3s/full/ng1107.html>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

BARREIRA, Ieda de Alencar. A Enfermeira-Ananéri no “País do Futuro”: a aventura da luta contra a tuberculose. 355f. **Tese Doutorado – Curso de Enfermagem, UFRJ**, RJ. 1992. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=BDEF&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=1776&indexSearch=ID>>. Acesso em: 01 de mar. de 2012.

BARRERA, L. The Basics of Clinical Bacteriology. In: Palomino J. C, Leão S.C, Ritacco V. *Tuberculosis 2007: From **Basic Science to Patient Care***. 3ª ed. 2007. Disponível em: <www.tuberculosistextbook.com,> Acesso em: 10 de jun. de 2012.

BERTOLLI FILHO, Cláudio. Antropologia da doença e do doente: percepções e estratégias de vida dos tuberculosos. **História, Ciências, Saúde** – Manguinho, RJ, v. 6, n. 3, p. 493-522, fev. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-5970200000400002>. Acesso em: 04 de abr. de 2012.

BIERRENBACH, Ana Luiza et al. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. **Revista de Saúde Pública**. Brasília, DF, v. 41, n. [s.n], p. 24-33, mar. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6490.pdf>>. Acesso em: 06 de maio de 2012.

BLOCHING, M. *et al.* Exfoliative cytology of normal buccal mucosa to predict the relative risk of cancer in the upper aerodigestive tract using the MN-assay, **Oral Oncology**, Halle/Saale, Germany, v. 36, n.6, p. 550–555, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11036250>>. Acesso em: 15 de jun. de 2012.

BLUMBERG, H. M, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 4, p. 603-62. fev. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588714>>. Acesso em: 22 de jun. de 2012.

BOEHME, C. et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Munich, Germany, v.99, n. 12, p.893–00, ago. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139316>>. Acesso em: 18 de maio de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Bacteriologia da tuberculose**. 3ª ed. Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/portal>, 2008a. Acesso em: 07 de maio de 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. 5a ed. Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <<http://www.saude.mt.gov.br/adminpublicacao/arquivo/Controledatuberculoseumapropostadeintegracaoensinoservico.pdf>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Impacto da violência na saúde dos brasileiros**. 1a ed. Brasília, DF. 2005. Disponível em: <http://www.prosaude.org/publicacoes/diversos/impacto_violencia.pdf>. Acesso em: 10 de jun. de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim eletrônico EPIDEMIOLÓGICO**. Brasília/DF, v. s/n, n. 2, p. 1-3, jul. 2009b. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 31 de jun. de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes**. Brasília, 2009a. Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf>. Acesso em: 04 de maio de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília, 2008d. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_laboratorio_tb_3_9_10.pdf>. Acesso em: 04 de maio de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília/DF: 6ª. Ed, 2007. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_posvacinacao.pdf>. Acesso em: 17 de 05 de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Brasília/DF, [homepage on the internet]. Jan. 2012. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>>. Acesso em: 31 de maio de 2012.

BROSCH, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Paris, França, v. 99, n. 6, p.3684-3689, mar. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891304>>. Acesso em: 01 de jun. de 2012.

CAMPOMIZZI, J. B. Fatores clínicos e sociais relacionados com o tempo de hospitalização de pacientes com tuberculose na enfermaria de tisiopneumologia do hospital Eduardo de menezes, em Belo Horizonte, no ano de 2008. 84 f. **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical**. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. 2008. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/ECJS-84KQLE/1/jader_bernardo_campomizzi.pdf>. Acesso em: 02 de maio de 2012.

CAMPOS, Cristiane Aló; MARCHIORI, Edson; RODRIGUES, Rosana. Tuberculose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente. **Jornal de Pneumologia**. São Paulo-SP, v.28, n.1, pp. 23-29. 2002 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n1/a06v28n1.pdf>> . Acesso em: 02 de maio de 2012.

CAMPOS, H.S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Curso de Tuberculose – Aula 2, **Pulmão**, Rio de Janeiro, RJ, v.15, n.1, p.29-35, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/2.pdf>>. Acesso em: 07 de maio de 2012.

CAMPOS, Roberta; PIANTA, Celso. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e coinfeção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul – **Brasil. Bol. da Saúde**, v. 15, n. 1, p. [s.p.]. 2001. Disponível em: <http://www.sumarios.org/sites/default/files/pdfs/v15n1_06tuberculose.pdf>. Acesso em: 02 de maio de 2012.

CARMINERO, L. J. Guía de la tuberculosis para Médicos Especialistas. Paris: **Union Internacional Contra La Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias**; 2003. Disponível em: <<http://www.theunion.org/index.php/en/spanish-guides/item/2115-a-tuberculosis-guide-for-specialist-physicians>>. Acesso em: 14 de jun. de 2012.

CASTRO, A. F. P.; TRABULSI, L. R. Micobactérias e Nocardias. *In*: Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz OF, **Candeia S. Microbiologia**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 187-197.

ÇELIK, A. ÇAVAS, T.; ERGENE-GÖZÜKARA, S. Cytogenetic biomonitoring in petrol station attendants: micronucleus test in exfoliated buccal cells. **Mutagenesis.**, v.18, n.5 p.417-21. jun, 2003. Disponível em: <<http://mutage.oxfordjournals.org/content/18/5/417.full>>. Acesso em: 15 de jun. de 2012.

CERQUEIRA, E. M. M. et al. Genetic damage in exfoliated cells from oral mucosa of individuals exposed to X-rays during panoramic dental radiographies. **Mutagenesis Research**; v.562, n.2 p.111-17, 2004 Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571804001305>>. Acesso em: 09 de maio de 2012.

CHAN, E. D.; HEIFETS, L.; ISEMAN, M. D. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. **Tubercle and Lung Disease**, Denver, CO, USA, v.80, n. [S.n], p;131-140, 2000. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0962847900902430?via=sd&cc=y>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

CHAPMAN et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. **AIDS**, Oxford, UK. v. 16, n. 17, p.2285–2293, nov. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441800>>. Acesso em: 03 de maio de 2012.

CONDE, M. B, Souza GM, Kritski AL. Tuberculose sem medo. Editora Atheneu. 1ª ed. São Paulo: 2002.

CONNELL, T. G. et al. Quantiferon- TB Gold: state of the art for the diagnosis of tuberculosis infection? **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v.6, n. 5, p.663–677, set. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009902>>. Acesso em: 07 de maio de 2012.

COUSINS, et al. A. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v.53: n. [S.n], p.1305-1314, jan. 2003. Disponível em: < <http://ijs.sgmjournals.org/content/53/5/1305?cited-by=yes&legid=ijs;53/5/1305>>. Acesso em: 07 de maio de 2012.

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

CURLEY, C. et al. New guidelines: what to do about an unexpected positive tuberculin skin test. **Cleve Clinical Journal of Medicine**, Cuyahoga, Ohio, v. 70, n. 1, p.49-55, jan. 2003. Disponível em: <<http://www.ccjm.org/content/70/1/49.full.pdf>>. Acesso em: 06 de maio de 2012.

DACOLMO, M. P. ANDRADE, M. K. N. PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública.**; 41(Supl1):34-42, Set. 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6570.pdf>> Acesso em:

DAVID, S. T. et al. Detecting Mycobacteraemia For Diagnosing Tuberculosis, **Indian Journal of Medical Research**, Vellore, Indian, v, 119, n. 6, p. 259-266; June; 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243163>>. Acesso em: 20 de jun. de 2012.

DAVIDOW, A.; KANAUIA, G. V.; SHI, L. Antibody profiles characteristic of Mycobacterium tuberculosis infection state. **Infection and Immunity**, [S.l.], v.73, n. 10, p.6846-6851, out. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1230945/>>. Acesso em: 19 de jun. de 2012.

DSCT. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.161, n. 4, p.1376-1395, abr. 2000. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764337>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.

EUZEBY, J.P. List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. Disponível em: <<http://www.bacterio.cict.fr>>. Acesso em: 04 de jun. de 2012.

FEARON, E. R. Haber DA. The promise of cancer genetics. **Lancet.**; v. 351, n. 2, p.1-8. maio. 1998. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)90326-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)90326-9/fulltext)>. Acesso em: 02 de maio de 2012.

FINE, et al. Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. **Lancet**, London, UK, v.344, n. 8932, p.1245-1249, nov. 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7967984>>. Acesso em: 04 de abr. de 2012.

FIUZA, M. F. A. Tuberculose. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 1997. v. 1, cap. 74, p. 914-959.

FREITA, V.S. *et al.* Efeitos genotóxicos de fatores considerados de risco para o câncer bucal. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 29, n.2 p. 189-199, jul. 2005. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=427578&indexSearch=ID>>. Acesso em: 12 de maio de 2012.

GANGULY, N. K. What is new in diagnosis of tuberculosis? Part I: techniques for diagnosis of tuberculosis. **ICMR Bulletin**, New Delhi, v.32, n. 8, p. 1-9, ago. 2002. Disponível em: <http://icmr.nic.in/buaug02.pdf>. Acesso em: 03 de jun. de 2012.

GARG, S. K. Diagnosis of Tuberculosis: Available Technologies, Limitations, and Possibilities. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, Gwalior, India, v. 17, n. 5, p.155-163, 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12938143>>. Acesso em: 06 de maio de 2012.

GOODFELLOW, M; MAGEE, J.G. Taxonomy of Mycobacterium. In: *Mycobacteria / Basic Aspects v. I*. New York: **Chapman and Hall Medical Microbiology Series**, v.1, N. [S.n], p. 99-126, 1997. Disponível em: <<http://ijs.sgmjournals.org/content/57/3/594.full>>. Acesso em: 09 de jun. de 2012.

GRECO et al. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Thorax**, v.61, n. 61, p.783–790, maio. 2006. Disponível em: <<http://thorax.bmj.com/content/61/9/783.abstract>>. Acesso em: 13 de maio de 2012.

GROOTE, Mary A; HUITT, and Gwen. Infections due to rapidly growing mycobacteria. **Clinical Infectious Diseases**. Colorado, USA, v. 42, n. [S.n], p. 1756-1763. Jun. 2006. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/>. Acesso em: 16 de jun. de 2012.

GUITIERREZ et al. In: Silva LCC. Conduas em pneumologia. **Revinter**. Rio de Janeiro, RJ, v. 1, p. 412-444. 2001. Disponível em: <http://200.135.4.10/cgi/Demetrios.exe/show_exemplares?id_acervo=50463>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

GUMBER S; TAYLOR, D.L, WHITTINGTON, R. J. Protein extraction from *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*: Comparison of methods for analysis by sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel eletrophoresis, native PAGE and surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry. **Journal of Microbiological Methods**, Candam NSW Australia, v. 1, n. 68, p.115-27, ago. 2007. < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916555>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

HAGMAR, L. et al. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: A report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. **Mutation Research**, Lund, Sweden, v.405, n.2 p.171-8. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9748557>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

HANDBOOK, of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis **Edinb**, v. 88, n. 2, p. 102-5. Disponível em: < http://www.solox2000.com/pub/TB_DB_Final.pdf>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

HAVLIR, D. V.; BARNES, P. F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. Journal of Medicine**, Tyler, Texas, v. 340, n. 5, p.367-373, fev. 2005. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199902043400507>>. Acesso em: 15 de maio de 2012.

HIJJAR, Miguel Aiub et al. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, RJ, v. 41, n. [s.n.], suppl. 1, p. 50-58, jun. 2007. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6489.pdf>>.Acesso em: 04 de maio de 2012.

HIJJAR, Miguel Aiub; OLIVEIRA, Maria José P.R.; TEIXEIRA, Gilmário M., A Tuberculose no Brasil e no mundo. **Boletim de Pneumologia Sanitária**. Rio de Janeiro, RJ, v.9, n.2, p. 9-16. dez. 2001. Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2001000200003&lng=pt>. Acesso em: 15 de jun. de 2012.

IBGE. Censo 2010. [**homepage on the internet**]. <http://www.ibge.gov.br> Disponível em: Acesso em: 01 de jun. de 2012 – 00:48h.

KANUFRE, K. A. Tuberculose pulmonar: aumento da eficiência diagnóstica pela associação de métodos microbiológicos e imunológicos para pesquisa de anticorpos IgG anti - *Mycobacterium tuberculosis* por *Western blotting* e interferon-gama.141 f. [**Tese Doutorado em Fisiopatologia Experimental**] – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em:<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-24012008-143132/pt-br.php>>. Acesso em: 23 de jun. de 2012.

KRITSKI, A. L.; Conde, M. B.; MUZI, S. G. R.; **Tuberculose do Ambulatório à Enfermaria**; 3ª Edição; Atheneu; 2005. Disponível em: < http://relativa.com.br/livros_template.asp?Codigo_Produto=62340&Livro=Tuberculosis-do-Ambulatorio-a-Enfermaria-3.-Ed>. Acesso em: 12 de maio de 2012.

KRITSKI, Afrânio Lineu et al. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. **Revista de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, RJ, v. 41, n. [s.n.], suppl. 1, p. 0-14, jun. 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6544.pdf>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.

LALVANI, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. **American Journal Respiratory Crit. Care Medicine**, London, United Kingdom, v.163, n. [S.n.], p.824-828, 2001. Disponível em:< <http://ajrccm.atsjournals.org/content/163/4/824.full.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2012.

LEÃO, S. C. et al. Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria. 1. ed. European Commission, International Cooperation for Developing Countries, 2004. Disponível em: <http://www.esmycobacteriology.eu/PDF%20files/foreword.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2012.

LIMA, A. L. M. et al. HIV/AIDS: **Perguntas e Respostas**. São Paulo: Editora Atheneu, 1996. Caps. 1, 2, 5, 6.

LIMA, C. H. S.; BISPO, M. L. F.; DE SOUZA, M. V. N. Pirazinamida: Um Fármaco Essencial no Tratamento da Tuberculose. **Revista Virtual de Química**. Rio de Janeiro/RJ, v. 3, n. 3, p. 159-180. ago. 2011. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/153/180>>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

LOEB, L. A. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. **Cancer Research**,. Washington, USA, v. 31, n.12, p.3075-79. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2039987>>. Acesso em: 12 de maio de 2012.

MAJER et al. Use of The micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. **Mutation Research**.. Vienna, Austria, v.489, n.2-3 p.147-72. 2001; Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741033>>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

MCNEILL, L. et al. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. **Chest, Park Ridge**, v. 123, n. 1, p.102–106, jan. 2003. Disponível em: <<http://chestjournal.chestpubs.org/content/123/1/102.long>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

MELLO, F. C. Q. Modelos Preditivos para o diagnóstico de Tuberculose Pulmonar Paucibacilar. 2001. 186 f. **[Tese Doutorado em Clínica Médica]** – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001. Disponível em: < <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/fernanda.pdf>>. Acesso em: 08 de maio de 2012.

MENON, P. K.; KAPILA, K; OHRI, V. C. Recent advances in tuberculosis diagnostic techniques. **MJAFI**, Tajganj, Agra, v. 56, n.[S.n] p.143-148, 2000. Disponível em: <<http://medind.nic.in/maa/t00/i2/maat00i2p143.pdf>>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

MILLER, M. L. et al. Insights into UV-induced apoptosis: ultrastructure, trichrome stain and spectral imaging. **Micron.**, v.33, n.2, p.157-66. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567885>>. Acesso em: 10 de jun. de 2012.

NASCIMENTO, Dilene Raimundo do. As pestes do século XX: tuberculose e Aids no Brasil, uma história comparada. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, BR, v. 22, n. 2, p.456-462, fev. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n2/23.pdf>>. Acesso em: 01 de abr. de 2012.

NAST, K. Fatores que influenciam a adesão e o abandono ao tratamento da tuberculose: revisão integrativa. 53 f. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2011. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/37508/000822711.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 05 de abr. De 2012.

NIEMANN, S; RICHTER, E; RÜSCH-GERDES S. Differentiation among members of the Mycobacterium tuberculosis complex by molecular and biochemical features: evidence for two pyrazinamidesusceptible subtypes of M. bovis. **Jornal Clinical of Microbiologics**. Borstel, Germany, v. 38, n. 1,p. 152-157, jan. 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618079>>. Acesso em: 03 de maio de 2012.

PANDOLFI, J. R. et al. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.28, n. 3, p.251-257, fev. 2007. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/236>. Acesso em: 04 de maio de 2012.

PICON, P. D. et al. Hepatopatia aos tuberculostáticos. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP: Tuberculose: **Epidemiologia, Diagnóstico, Tratamento em Clínica e Saúde Pública**, MEDSI, Rio de Janeiro, v. [S.], n. [S.], p.543-559. 1993, Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000094&pid=S0102-3586200200040000300006&lng=en>. Acesso em: 03 de maio de 2012

PORTAL DA SAÚDE. Brasil recebe 1º lote do novo tratamento tuberculose. **Ministério da Saúde, Brasília**, 28 setembro 2009. Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10602>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

PORTAL DA SAÚDE. SUS/PS.. [homepage on the internet]. 2009 Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=21446. Acesso em: 15 de jun. de 2012

PRO-ANALISE. Disponível em: http://www.pro-analise.com.br/produtos/7086/pipeta_de_pasteur_2ml_grad_2_0_5ml_em_pe_ld. Acesso em: 18 de mar. de 2011.

RAMACHADRAN, R.; PARAMASIVAN, C. N. What is new in the diagnosis of tuberculosis? **Indian Journal of Tuberculosis**, India, v. 50, n. 1, p.133-141, ago. 2003.<http://www.researchgate.net/journal/0019-5707_The_Indian_journal_of_tuberculosis>. Acesso em: 03 de maio de 2011.

RIEDER, H. L. Interventions for tuberculosis control and elimination. **Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)**, 2002. 249 p. Disponível em: <<http://www.theunion.org/index.php/en/resources/scientific-publications/item/168-interventions-for-tuberculosis-control-and-elimination->>. Acesso em: 13 de maio de 2012.

RONSEMBERG J.; TARANTINO, A.B. Tuberculose. In: Tarantino AB. **Doenças pulmonares**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.294-380.

SALAMA, S. A, SERRANA, M. A. U. W. W. Biomonitoring using accessible human cells for exposure and health risk assessment. **Mutation Research**, Galveston, USA v.;436, n.1 p.99-112. 1999. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9878700>>. Acesso em: 02 de maio de 2012.

SANTOS, J. S.; BECK, S. T. A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - **Artigo de revisão**. Santa Maria/RS, v. 41, n. 3, p. 209-215, ago. 2009. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_41_03/10.pdf>. Acessado em: 11 de jun. de 2012.

SANTOS, M. L. S. et al. A gerência das ações de controle da tuberculose em municípios prioritários do interior paulista. Texto **Contexto de Enfermagem**, Florianópolis/SC, v. 19, n. 1, p. 64-69 Jan-Mar. 2010. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-07072010000100007&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 01 de Jun. de 2012.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de tuberculose. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. **Journal Brasillian. Pneumologycs.**, v.30, n.1, p.1-55, 2004. Disponível em:

<http://www.jornaldepneumologia.com.br/portugues/suplementos_caps.asp?id=15>. Acesso em: 18 de maio de 2012.

SCHULTE-HERMANN, R. GRASL-KRAUPP, B.; BURSCH, W. Dose response and threshold effects in cytotoxicity and apoptosis, **Mutation Research**, Vienna, Austria, v.464, n.1 p.13-8. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138357189900162X>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012

SILVA, P. Farmacologia: **Quimioterapia da Tuberculose e Micobactérias Atípicas**. 7ª ed. Rio de Janeiro/RJ: **Guanabara Koogan**, 2006.

SUNGKANUPARPH, et al. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. **AIDS**, Bangkok, Thailand, v. 17, n. 14, p. 2129-2131, set. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14502020>>. Acesso em: 10 de jun. de 2012.

THOMAS et al. Buccal micronucleus cytome assay. **Nature Protocols**, v.4, n., p. 825-837, maio. 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/nprot/journal/v4/n6/full/nprot.2009.53.html>>. Acesso em: 12 de jun. de 2012.

TOLBERT, P. E.; SHY, C. M.; ALLEN, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. **Mutation Research**. Chapel Hill, Carolina do Norte, v.271, n.1 p.69-77. 1992; Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371831>>. Acesso em: 05 de jun. de 2012.

TOLBERT, P.E., SHY, C.M., ALLEN, J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. **American Journal of Epidemiology**, v.134, n.8 p.840-850, maio. 1991. Disponível em: <<http://aje.oxfordjournals.org/content/134/8/840>>. Acesso em: 14 de maio de 2012.

TORRES-BUGARÍN, O. et al. Determination of diesel genotoxicity in firebreathers by micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa. **Mutation Research**, Jalisco, Mexico., v.413, n.3 p.277-81. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9651543>>. Acesso em: 12/05/2012.

TOSTMANN, A. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v.23, n. 2, p. 192-202, feb. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17995946>>. Acesso em: 05 de maio de 2012.

UEKI, et al. Micobactérias não-tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Patologia, Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, RJ, v.41, n. 1, p.1-8, fev. 2004. Disponível em: <<http://www.scientificcircle.com/pt/77913/micobacterias-tuberculosas-diversidade-especies-estado-paulo/>>. Acesso em: 02 de jun de 2012.

VICENTIN, Genésio; SANTO, Augusto Hasiak; CARVALHO, Marília Sá. Mortalidade por tuberculose e indicadores sociais no município do Rio de Janeiro. **Ciência & Saúde Coletiva**. São Paulo, SP, v. 7, n. 2, p. 253-263, [S.l.]. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v7n2/10245.pdf>>. Acesso em: 10 de jun. de 2012.

VRANJAC, A. Divisão de Tuberculose. Centro de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Controle de Doenças. Mudanças no tratamento da tuberculose. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, SP, v. 1, p. 197-9, fev. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-9102010000100022&script=sci_arttext>. Acesso em: 04 de abr. de 2012.

WANG, et al. *Amycoliticoccus subflavus* gen. nov., sp. nov., an *actinomycete* isolated from a saline soil contaminated by crude oil. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 60, n. 3, p. 638-643, ago. 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654348>>. Acesso em: 07 de jun. de 2012.

WILDNER, L. et al. Micobactérias: epidemiologia e Diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**. Florianópolis/SC, v. 40. N. 3, p. 207-229, jul.-set. 2011. Disponível em: < www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/download/15972/9822>. Acesso em: 13 de jun. de 2012.

WORD HEALTH ORGANIZATION, **Treatment Of Tuberculosis: Guideloines For National Programmes**. Who, Geneva, Switzerland Who/Tb/96.199.; 1996. Disponível em: < <http://www.who.int/whr/1996/en/index.html>>. Acesso em: 14 de maio de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control**. 2011. Disponível em: < http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 15 de maio de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Progress on the health-related Millennium Development Goals (MDGs)**. 2010 Disponível em: <<http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html>>. Acesso em: 16 de maio de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **TB a global emergency**. 1994. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_TB_94.177.pdf. Acesso em: 20 de jun de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world health report 1995 - bridging the gaps**. Disponível em: < <http://www.who.int/whr/1995/en/index.html>>. Acesso em: 14 de jun de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world health report 1995 – bridging the gaps**. 1995. Disponível em: <<http://www.who.int/whr/1995/en/index.html>>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

YEE, D. et al. Incidence of serious side effects from first-line anti-tuberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, V. 167, n. 11, p.1472-1477, jun. 2003. Disponível em:<<http://ajrccm.atsjournals.org/content/167/11/1472.long>>. Acesso em: 23 de jun. de 2012.

ZHANG, Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. **Annu. Ver. Pharmacol. Toxicol.**. Maryland, USA, v. 45, n. [S.n], p.:529-64. 2005 Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822188>>. Acesso em: 09 de maio de 2012.

ZHANG, Y. Y. E. W. W. W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Maryland, USA., v.13, n.11, p.1320-30. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861002>>. Acesso em: 10 de jun. de 2012.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Consentimento formal de participação no estudo intitulado: **Análise Mutagênica de Células Epiteliais da Mucosa Oral em Portadores de Tuberculose em Fase de Tratamento com Antituberculínico.**

Orientador:

Pesquisador:

Eu, _____ portador do
 RG _____, residente
 à _____, n. _____,
 bairro _____ Cidade _____ - _____, declaro que
 tenho _____ anos de idade e que concordo em participar, voluntariamente, na
 pesquisa conduzida pelo aluno responsável e por seu respectivo orientador.

Objetivo do Estudo:

Verificar a frequência de picnose em células esfoliadas a partir da mucosa oral em indivíduos portadores de tuberculose.

Explicação do Procedimento:

Durante o experimento, recebi todas as informações necessárias a minha aprovação para participação das condutas de coletas de dados específicos. Fico comprometido a participar da intervenção e avisarei com antecedência no caso da necessidade de me ausentar ou abandonar a pesquisa. Também estou ciente que não serei submetido a nenhum tipo de tratamento sem estar ciente ou sem meu consentimento, e posso me desligar desta pesquisa a qualquer momento, porém, me comprometendo a comunicar o responsável por esta pesquisa.

Desconforto e Riscos:

Fui informado (a) que este experimento não trará nenhum tipo de desconforto ou risco à minha saúde e que minha identidade será mantida em sigilo absoluto.

Seguro Saúde ou de Vida:

Eu entendo que não existe nenhum tipo de seguro saúde ou de vida que possa vir a me beneficiar em função de minha participação neste estudo.

Liberdade de Participação:

A minha participação neste estudo é voluntária. É meu direito interromper minha participação a qualquer momento sem que isso incorra em qualquer penalidade ou prejuízo à minha pessoa. Também entendo que o pesquisador tem o direito de me excluir deste experimento no caso de eu não me enquadrar nos critérios de inclusão da pesquisa.

Sigilo de Identidade:

As informações obtidas nesta pesquisa não serão de maneira alguma associadas à minha identidade e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem minha autorização oficial. Estas informações poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, desde que fiquem resguardados a minha total privacidade e meu anonimato.

O responsável pelo estudo me explicou todos os riscos envolvidos, a necessidade da pesquisa e se prontificou a responder todas as minhas questões sobre o experimento. Eu aceitei participar deste estudo de livre e espontânea vontade.

DATA: ____/____/____

Nome por extenso

Assinatura do Voluntário

Nome do Pesquisador: Rafael Corrêa de Souza

RG do Pesquisador: 0001034033

Telefone de contato: (069) – 84786678 – (069)--35363960

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do CEULJI/ULBRA (69) 34163136

e-mail: comiteeticapesquisa@ulbrajp.edu.br

APÊNDICE B - Questionário

Questionário

Data: ___/___/___

Nome: _____

Idade: _____ anos Gênero: () Masculino () Feminino

Cidade: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

Telefone: _____

Trabalha: () sim () não Onde: _____

Grau de Instrução: _____

Quando Adquiriu o diagnóstico de Tuberculose Pulmonar: ___/___/___

1. Faz uso de medicamentos Anti-TB?
sim () não ()
2. Há quanto tempo faz uso de medicamento Anti-TB?
1 mês () 2 meses () 3 meses () 4 meses () 5 meses () 6 meses ()
3. Quais medicamentos?
Rifampicina () Isoniazida () Pirazinamida () Etambutol ()
Outro ():_____.
4. Se já cessou o tratamento medicamentoso Anti-TB, faz quanto tempo?
1 semana () 2 semanas () 3 semanas () 1 mês () mais de um mês ()
5. Faz uso de outros medicamentos (pressão, diabetes, gripe...)?
sim () não ()
6. Faz uso de tratamento fitoterápico?
sim () não ()
7. Faz uso de enxaguante bucal diariamente?
sim () não ()
8. Faz uso de cigarro menos que 10 cigarros ao dia?
sim () não ()
9. Ingere bebida alcoólica em mais de 3 dias da semana?
sim () não ()
10. Possui alguma patologia associada:
Hipertensão ()

Hipotensão ()

Hiabetes ()

Hipertireoidismo ()

Hipotireoidismo ()

Doenças auto imune () qual? _____

HIV-1 ()

Neoplasia () onde? _____

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do voluntário