

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica transmitida essencialmente por via aérea, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, micobactéria ácido-rápida em forma de haste que possui uma parede celular rica em cera a qual o protege, composta de ácidos graxos de cadeia longa, glicolípidios e outros componentes (SWAMINATHAN et al., 2000; KAUFMANN, 2001).

O *M. tuberculosis* pode ser apontado como exemplo de adaptação de uma espécie através de anos aos meios adversos e se propagar como causador da doença infecciosa mais grave da história da humanidade, sendo o patógeno que maior número de mortes segue produzindo. Dentre as formas adaptadas se tem a tuberculose multirresistente no qual quando realizados testes *in vitro* identificam resistência a, pelo menos, a rifampicina e isoniazida, os dois principais medicamentos utilizados, universalmente, para o tratamento da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera todo o indivíduo portador de tuberculose multirresistente, que apresente teste de sensibilidade revelando resistência bacilar a, pelo menos, rifampicina e isoniazida (ROCHA, 2008).

Segundo dados divulgados pela OMS, em 2010 foram diagnosticados e notificados 6,2 milhões de casos de tuberculose no mundo, sendo 5,4 milhões de casos novos, equivalentes a 65% dos casos estimados para o mesmo ano (BRASIL, 2012a). Em 2010, adoeceram 8,8 milhões de pessoas e 1,4 milhões morreram de tuberculose. As maiores taxas de incidência de tuberculose das Américas estão no Brasil. Em 2011, o número de casos registrados de tuberculose no Brasil foi de 69.245, uma média de 39 casos para cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2012b). O número estimado de casos de tuberculose multirresistente no mundo, segundo a OMS, em 2006, é de 489.139 (ROCHA et al., 2008).

Segundo Ministério da Saúde (2005), a Bahia é o terceiro estado com maior incidência de tuberculose no país (9,1%) e o quarto com maiores proporções de casos não encerrados (24,6%). Em 2010, o estado da Bahia notificou 5.316 casos novos de tuberculose (TB), apresentando uma taxa de incidência de 37,9/100.000 habitantes. A capital do estado, Salvador, apresentou taxa de incidência entre os casos novos de 77,6/100.000 habitantes. Nos últimos 10 anos, esse indicador vem

apresentando tendência de queda, semelhante à taxa de incidência do Brasil (BRASIL, 2011).

Em 1999, o Ministério da Saúde lançou o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) que definiu a tuberculose como prioridade entre as políticas governamentais de saúde e estabeleceu diretrizes para as ações. A base do controle eficaz da tuberculose apoia-se na descoberta precoce dos casos e no tratamento, que conduz à cura do doente. O programa estabelece estratégias para o controle da doença e tratamento com dose supervisionada, do inglês *directly observed therapy* (DOT), que tem sido relatado como a única estratégia comprovadamente eficaz (RUFFINO-NETTO, 2001).

A falência do tratamento da tuberculose pode estar relacionada à multirresistência como a outras causas, especificando podemos citar o erro no uso das drogas, a associação incorreta destas ou a imunodeficiências e outras condições que interferem na eficiente continuidade da farmacoterapia, tais como: diabetes, gastrectomia, fatores socioeconômicos, psicoemocionais e outros (KRITSKI et al., 1993; PICON, 1980).

O crescimento da ocorrência de multirresistência e o diagnóstico de potenciais fatores de risco relacionados podem ser utilizados como marcadores epidemiológicos de efetividade nos programas de controle da tuberculose e para serem usados no planejamento de estratégias preventivas e terapêuticas para controle da tuberculose multirresistente. Considerando que a tuberculose, assim como a tuberculose multirresistente (TBMR), relaciona-se como as desigualdades sociais, é importante que as ações de intervenção estejam ancoradas não apenas no perfil clínico - epidemiológico, mas também no perfil demográfico da população, no intuito de tornar as ações pertinentes e efetivas (SEICENTO et al., 1997; FERREIRA et al., 2011).

A abordagem teórica situa, posiciona um tema segundo o ponto de vista teórico, ou o que diz a teoria sobre determinado tema, e teve como objetivo específicos: analisar a farmacoterapia e os protocolos de tratamento da tuberculose multidroga resistente; analisar os indicadores epidemiológicos da doença no Brasil e analisar os aspectos econômicos e sociais envolvidos nos indicadores da TBMR. Considerando que a tuberculose multirresistente se trata de um assunto bastante amplo, o objetivo não foi o de esgotar, mas de esclarecer algumas questões teóricas, de forma a contribuir com as informações encontradas na literatura que

aborda o tema. Assim, procurou-se fazer um detalhamento teórico da tuberculose multirresistente no sentido de analisar o controle da tuberculose multirresistente no Brasil, com base nas experiências de instituições de referência e dos principais estudos de determinação das taxas locais e nacionais de resistência.

## 2 METODOLOGIA

A presente pesquisa buscou contextualizar o debate teórico entre diversos autores sobre os assuntos que envolvem a tuberculose multirresistente, com vistas a levantar indagações e reflexões.

O trabalho consiste em um estudo bibliográfico com um caráter de estudo exploratório que se trata de um método de pesquisa que tem como principal propósito o de definir objetivos e levantamentos de informações sobre a temática a ser abordada, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão (BARROS; LEHFELD, 2004).

Como nos informam Cardoso et al. (2010) “cada investigador analisa minuciosamente os trabalhos dos investigadores que o precederam e, só então, compreendido o testemunho que lhe foi confiado, parte equipado para a sua própria aventura” (p. 7).

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Web of Science e Scielo (Scientific Electronic Library Online) além da consulta a livros didáticos, teses e dissertações.

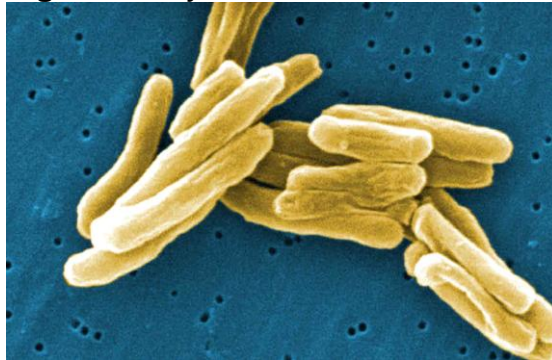
Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e descritores) foram utilizados com combinações: tuberculose, fármacos antituberculosos, resistência bacteriana, epidemiologia da tuberculose.

Os critérios estabelecidos para escolha dos artigos foram: artigos em inglês, espanhol e português; artigos que retratassem a temática referente a tuberculose multirresistente no Brasil.

### 3 TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (figura 1), um bacilo reto ou ligeiramente curvo, imóvel, não esporulado não encapsulado, com uma característica morfológica importante que os designam de bacilos álcool-ácido resistentes. É um patógeno intracelular aeróbico estrito, pois precisa de oxigênio para crescer e se multiplicar, apresentando capacidade de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, e dentro do macrófago, habitualmente, multiplicam-se a cada 25-32 horas. É considerado um parasito intracelular facultativo e é de modo geral, resistente á ação de agentes químicos e sensíveis à ação de agentes físicos, como o calor e a radiação ultravioleta. Nem todos infectados com o bacilo manifestam a doença, a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença tuberculosa é regida por características do bacilo e por imunológicos do organismo infectado (CAMPOS, 2006).

**Figura 1 - *Mycobacterium tuberculosis*.**



**Fonte:** Janice Haney Carr/CDC.

A imunidade celular é responsável pelo mecanismo primordial de defesa do organismo contra o *M. tuberculosis*, que é realizado com a mediação do reconhecimento de antígenos por receptores em células da imunidade inata e adquirida, secretando citosinas imunorreguladores pelos linfócitos TCD4+, especificamente na produção da principal citocinas inflamatória o IFN- $\gamma$  (SWAMINATHAN et al. 2000).

Depois da infecção primária, os macrófagos alveolares e células dendríticas, que fagocitaram o *M. tuberculosis*, migram através do sistema linfático em direção ao linfonodo regional, e formam o complexo de Ghon. Ao mesmo tempo, as células fagocíticas podem entrar no parênquima pulmonar, dando início a um foco inflamatório. A aglomeração de células inflamatórias em volta do microorganismo inicia a formação de um granuloma, conduzido por linfócitos T. O *M. tuberculosis* fica aprisionado no granuloma, podendo persistir por décadas nas lesões, em uma forma latente, sem desencadear a doença. A imunodepressão, seja devido a um péssimo estado de saúde do indivíduo, infecção pelo HIV, ou uso de drogas imunossupressoras, é a causa mais frequente da multiplicação de bacilos aprisionados no granuloma e reativação da tuberculose (reativação endógena), comparada à reinfeção (exógena) pelo *M. tuberculosis* (WHO, 2001; KAUFMANN, 2005).

A transmissão da tuberculose acontece de pessoa para pessoa, principalmente através do ar. O doente com tuberculose pulmonar bacífera ao falar, ao espirrar e, principalmente, ao tossir lança no ar gotículas, as quais podem conter no seu interior o bacilo. Dentre essas gotículas as mais pesadas caem rapidamente no solo, enquanto que os mais leves podem ficar em suspensão por muitas horas. O período de incubação acontece após a infecção pelo *M. tuberculosis*, decorrer em média, 4 a 12 semanas para a detecção das lesões primárias. Os novos casos de doença pulmonar na sua maioria ocorrem em torno de 12 meses após a infecção inicial. A probabilidade de uma pessoa vir a ser infectada, e de que essa infecção progrida para a doença, depende de múltiplas causas, destacando-se, dentre estas, a idade avançada, as condições sócio-econômicas e algumas condições médicas, como: diabetes mellitus, alcoolismo, silicose, uso prolongado de corticosteróide ou outros imunossupressores, neoplasias, uso de drogas, infecção pelo HIV e pacientes submetidos à gastrectomia ou *bypass* intestinal (BRASIL, 2009).

### 3.1 TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

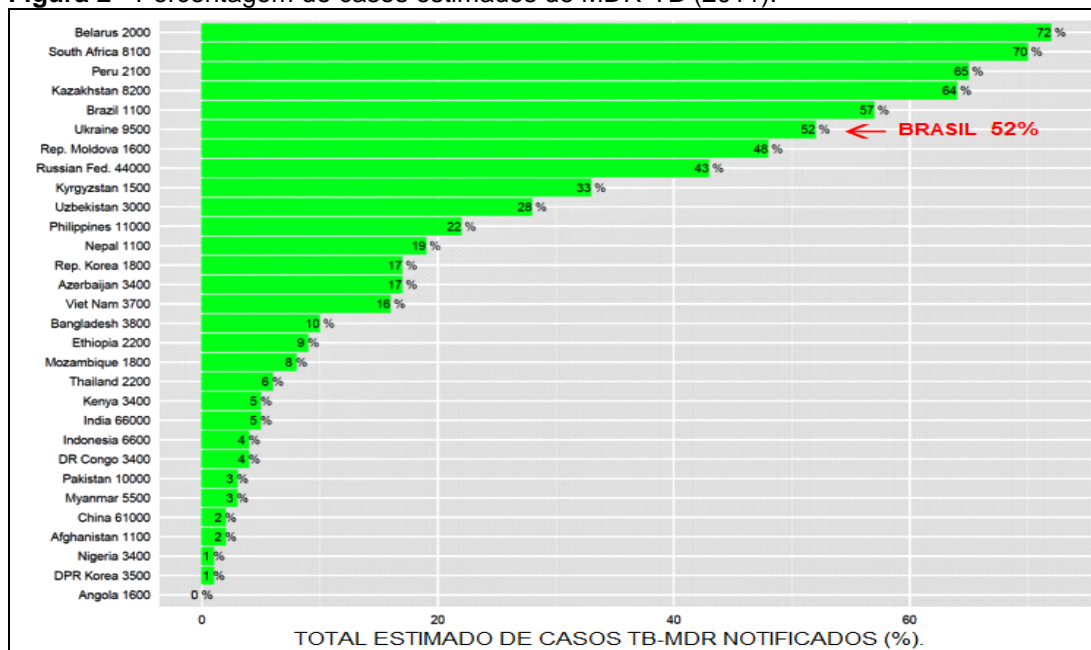
A tuberculose multirresistente (TBMR) é um grande problema de saúde pública que ameaça o progresso feito nos cuidados e controle da tuberculose em todo o mundo. A resistência às drogas na tuberculose surge devido ao uso indevido de antibióticos na quimioterapia de pacientes suscetíveis as drogas. Este uso

indevido é um resultado de certo número de ações, incluindo o fracasso no tratamento e na necessidade de medidas que assegurem que os pacientes completem todo tratamento. Essencialmente, a resistência à droga surge em áreas com precários programas de controle da tuberculose (WHO, 2013a).

A TBMR é causada por organismos que são resistentes aos medicamentos antituberculose mais eficaz (isoniazida e rifampicina). Como a isoniazida e rifampicina são os dois mais importantes medicamentos contra a tuberculose de primeira linha, a sua remoção através da resistência do arsenal de drogas anti-TB tem sérias implicações (WHO, 2013b).

Cerca de 3,7% dos casos novos de tuberculose no mundo têm cepas multirresistente. Os índices são mais elevados naqueles pacientes tratados anteriormente representando cerca de 20%. A frequência de MDR-TB varia substancialmente entre os países, como mostra a figura 2 dos casos estimados de tuberculose multirresistente em 2011 em vários países (WHO, 2013b).

**Figura 2 -** Percentagem de casos estimados de MDR-TB (2011).



Fonte: Adaptado de WHO, 2013.

### 3.2 MECANISMOS DA MULTIRRESISTÊNCIA

O *M. tuberculosis* adquire resistência a drogas por ocorrência de mutações nos genes que codificam os alvos do fármaco. Dos vários tipos de resistência que

podem acontecer com os microorganismos, o *M. tuberculosis* apresenta apenas a mutação que algumas cepas selvagens geram como produto de sua multiplicação contínua, o que faz com que um grupo de bacilos se modifique geneticamente, prejudicando o local de atuação de determinado medicamento, caracterizando, a resistência natural. Logo, um a cada  $10^5 - 10^7$  bacilos é naturalmente resistente à isoniazida e um a cada  $10^7 - 10^9$  é resistente à rifampicina, por exemplo, (ROCHA et al., 2008).

Certamente a multirresistência não é um fenômeno natural, pois, seria necessária uma população bacilar de  $10^{14}$  para um bacilo se tornar naturalmente resistente à rifampicina e isoniazida, e  $10^{19}$ , para rifampicina, isoniazida e etambutol, números impossíveis de se alojarem no corpo humano. Quanto maior a população bacteriana maior é a probabilidade de haver bacilos resistentes antes do início do tratamento. Um indivíduo portador de tuberculose multirresistente pode transmitir o bacilo multirresistente, sem que o infectado tenha utilizado os medicamentos antes (BARROSO et al., 2003; ROCHA et al., 2008).

No final da década de 1970, a partir da introdução da rifampicina aos esquemas terapêuticos houve uma incidência crescente de tuberculose multirresistente em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declara que todo o indivíduo portador de tuberculose, que apresente teste de sensibilidade *in vitro* revelando resistência bacilar a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, como multirresistente (ROCHA et al., 2008; BRASIL, 2011).

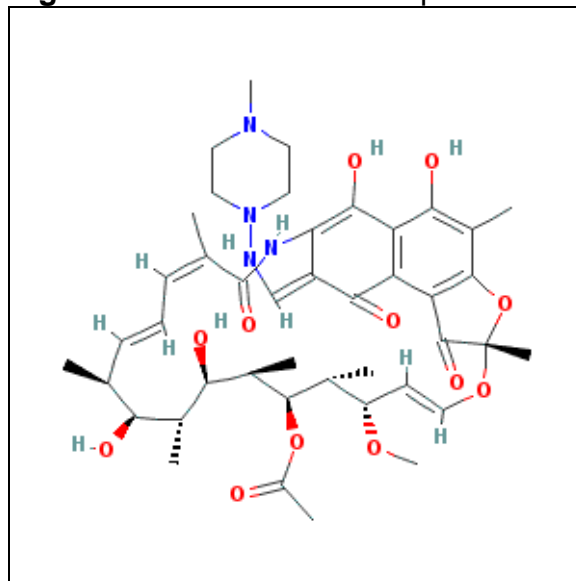
Dentre os fatores relacionados à multirresistência, podem ser citados: utilização inadequada dos medicamentos (falta de adesão do paciente ao tratamento, irregularidade no uso das medicações, uso incorreto das medicações gerando sub-doses); absorção intestinal deficiente dos medicamentos (AIDS, por exemplo); prescrição medicamentosa de forma inadequada (utilização equivocada dos esquemas padronizados pelo Ministério da Saúde, falta de suspeição de resistência primária por avaliação inadequada da história de contatos, adição de outros medicamentos antituberculose a esquemas ineficazes, de forma arbitrária, sem teste de sensibilidade e um bom histórico terapêutico) e falta ou falha na provisão e distribuição dos medicamentos padronizados (ROCHA et al., 2008).



### 3.2.1 Mecanismo de Multirresistência da Rifampicina

A rifampicina (RMP) (figura 3) é um derivado semi-sintético da rifampicina B, que age inibindo a RNA-polimerase, DNA-dependente das micobactérias e de outros microorganismos, por meio da formação de um complexo fármaco-enzima estável, ocasionando no interrompimento do início da formação da cadeia na síntese de RNA. São necessárias altas concentrações de rifampicina para que ela tenha sua ação bactericida sobre microorganismos intra e extracelulares. As micobactérias podem desenvolver rapidamente resistência à RMP, de modo que este fármaco não deve ser utilizado isoladamente no tratamento da tuberculose (HARDMAN; LIMBIRD, 2004).

**Figura 3-** Estrutura da Rifampicina.



Fonte: PubChem Compound.

A resistência do bacilo *M. tuberculosis* à rifampicina acontece em consequência de mutações espontâneas que ocorrem numa frequência de  $10^{-9}$  no gene *rpoB*, cujo produto gênico é a subunidade  $\beta$  da RNA polimerase. Aproximadamente 96% das estirpes resistentes à rifampicina possuem mutações que ocasionam na alteração de aminoácidos numa região central, composta por 81 pares de bases (pb). Esta zona é designada por região determinante de resistência à rifampicina do gene *rpoB* (RRDR, “*Rifampicin Resistance-Determining Region*”), e está compreendida entre os codões 507 a 533 (sistema de numeração de

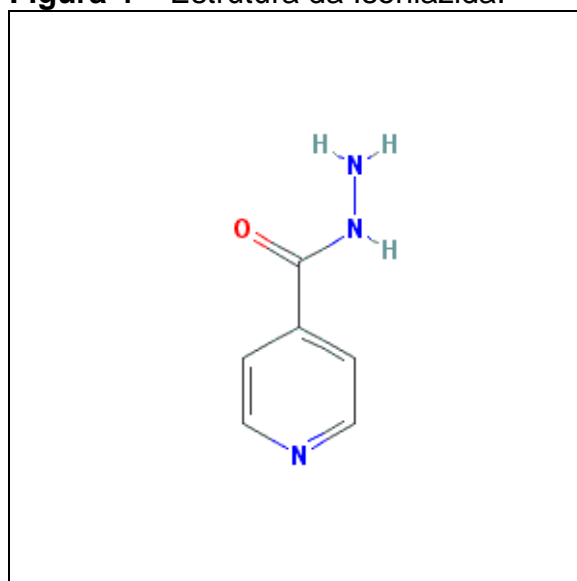
aminoácidos de *Escherichia coli*) (TELENTI et al., 1993; MANI et al., 2001; SURESH et al., 2006).

A caracterização do gene *rpoB* em *E.coli* provou que a rifampicina exerce interação impedindo a transcrição e que mutações no gene *rpoB* conferem mudança conformacional no sítio de ação do fármaco, caracterizando a resistência (JIN; GROSS, 1988; MILLER et al., 1994).

### 3.2.2 Mecanismo de Multirresistência da Isoniazida

A isoniazida (INH) (figura 4) é um fármaco bastante utilizado no tratamento anti-tuberculose que teve esse o reconhecimento da sua atividade clínica em 1952. Desde a sua descoberta em 1952, INH tem sido fundamental para todos os regimes eficazes de tratamento da tuberculose e da infecção latente, embora nas últimas duas décadas tenha sido relatado um aumento de frequência da resistência à INH. O *M. tuberculosis* é altamente susceptível à INH (concentração inibitória mínima [MIC] 0,02-0,2 ug / ml). A INH só é ativa contra bacilo da tuberculose em crescimento, e não é ativo contra bacilos não-replicantes ou em condições anaeróbias (ROBITZEK; SELIKOFF, 1952; ZHANG; YEW, 2009; KOLYVA; KARAKOUSIS, 2012).

**Figura 4 – Estrutura da Isoniazida.**



Fonte: PubChem Compound.

Ao contrário da RMP, em que 95% das mutações ocorrem em uma região bem determinada do gene *rpoB*, a resistência à INH pode ocorrer por mutações em vários genes, sendo os mais importantes o *katG* (32-93% dos casos) e a região promotora do gene *inhA* (cerca de 15%). A resistência à INH ocorre com mais frequência do que na maioria das outras drogas anti-tuberculose, frequência de  $10^{5-6}$  bacilos *in vitro*. Isolados clínicos de *M. tuberculosis* resistentes à INH, muitas vezes perdem a catalase e peroxidase codificada pelo *KatG*, especialmente nas estirpes resistentes de alto nível (MIC > 5 ug/ml). Cepas resistentes de baixo nível (MIC < 1 mg/ml), muitas vezes ainda possuem atividade da catalase. A mutação em *katG* é o principal mecanismo de resistência à INH (WINDER, 1982; SCHILKE et al., 1999; MOKROUSOV et al., 2002; GILLESPIE, 2002).

As mutações resistentes à INH em isolados clínicos são mais detectadas no gene *KatG*, que ocorre em 50-80% dos casos, reduzindo assim a capacidade da catalase para ativar a pró-droga isoniazida. O gene *katG* está localizado em uma região altamente variável e instável do genoma de *M. tuberculosis*, com mutações missense e nonsense, inserções, exclusões de truncamento e, mais raramente, observada deleções completa de genes. Dependendo do tipo de mutação, e até que ponto a função da enzima *KatG* é preservada, a concentração inibitória mínima (CIM) de isoniazida pode estar entre 0,2 e 256 mg/L. As mutações pontuais em *katG* são mais comumente observadas que outros tipos de mutações, e um único ponto de mutação pode resultar em substituição de treonina para serina no resíduo 315 (S315T) representando a maioria da resistência à INH entre isolados clínicos (MARTTILA; SOINI et al., 1998; ABATE; HOFFNER et al., 2001).

A proteína carreadora de ácidos graxos (enoil-ACP redutase NADH dependente) fundamental na síntese de ácido micólico da parede celular é codificada pelo gene *inhA* (isoniazida ativada). A INH ativada se liga à NADH e inibe a atividade da enzima NADH dependente, acaba em morte da bactéria, por interferência na síntese do ácido micólico. A mutação do gene *inhA* altera a enzima, que perde afinidade pelo NADH, resultando em resistência à INH (RAMASWAMY et al., 2003; ROUSE et al., 1996; SLAYDEN et al., 2000).

Outra proteína a *KasA* também está envolvida na síntese dos ácidos micólicos, e é inibida pela INH ativada. Ainda é necessário esclarecimento sobre sua importância clínica, no que diz respeito à resistência à INH em *M. tuberculosis*. Estudos do gene *kasA*, por seqüenciamento automática de DNA, observaram a

alteração de 4 aminoácidos em estirpes clínicas resistentes à INH. Estas substituições localizam-se no terminal carboxilo da proteína. Nestas estirpes observam-se também a existência de mutações em outros genes, associados com o desenvolvimento de resistência a esta droga (LEE et al., 1999; RAMASWAMY et al., 2003).

Outro gene envolvido na resistência ao *M. tuberculosis* é o gene OxyR, que codifica a proteína OxyR e apresenta funções de regulador de *stress* oxidativo, na resposta aos efeitos do metabolismo do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e ativador da transcrição de genes, além de controlar também a expressão de genes que codificam enzimas com função de destoxificação como a KatG e a alquilhidroperoxidase reductase (AhpC). Esta última proteína, a AhpC, também está envolvida na resposta celular ao *stress* oxidativo. O gene *oxyR* é naturalmente inativado pela acumulação de múltiplas lesões genéticas, incluindo mutações pontuais, deleções, entre outras. Logo, torna-o responsável pela sensibilidade de *M. tuberculosis* à INH (SREEVATSAN et al., 1997; RINDER et al., 1998; TELENTI et al., 1997).

O (quadro 1) representa os genes de *M. tuberculosis* que quando sofrem determinadas mutações conferem resistência a drogas usadas no tratamento da tuberculose.

**Quadro 1** – Fármacos e genes de *M. tuberculosis* envolvidos na resistência.

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de Acção</b>	<b>Genes envolvidos</b>	<b>Função</b>
Isoniazida	Inibição da biossíntese de ácidos micólicos	<i>katG</i>	Conversão da pró-droga
		<i>inhA</i>	Alvo fármaco
		<i>kasA</i>	Alvo fármaco
		<i>ahpC</i>	Regulador stress oxidativo
		<i>oxyR</i>	Regulador stress oxidativo
Rifampicina	Inibição da transcrição	<i>rpoB</i>	Alvo fármaco

Fonte: Adaptado de ROSSETTI et al., 2002.

### 3.3 TRATAMENTOS DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

O esquema básico de tratamento para tuberculose estava padronizado a 30 anos no Brasil com três fármacos rifampicina, isoniazida e pirazinamida. O esquema

foi reforçado em 2010 com o etambutol na sua fase de ataque, e as posologias da isoniazida e da pirazinamida foram reduzidas. A razão principal da alteração do esquema foi devida ao aumento da resistência à isoniazida, observada em dois inquéritos nacionais, realizados em 1995/1997 e 2008/2009 (BRASIL, 2010).

O acréscimo do etambutol teve como objetivo aumentar significativamente a proteção contra a expressão fenotípica de possíveis mutações genéticas do *M. tuberculosis*, especialmente a multirresistência. A escolha do etambutol para compor o novo esquema explica-se à sua ampla e longa utilização na maioria dos países afetados pela tuberculose, demonstrando elevada eficácia e segurança (BRASIL, 2010).

O esquema de tratamento da tuberculose multirresistente é composto pelos fármacos estreptomicina, etambutol, levofloxacina, rifampicina e terizidona, o tratamento tem duração de 18 a 24 meses, na dependência da curva de negatificação bacteriológica, considerando-se também a evolução clínica e radiológica. Pacientes que apresentem baciloscopia e/ou cultura positiva no sexto mês deverão completar 24 meses de tratamento (BRASIL, 2010; 2011)

Existe uma grande diferença entre o esquema básico e os esquemas de multirresistência, o esquema básico é realizado com 04 fármacos (rifampicina, 150mg; isoniazida, 75mg; pirazinamida, 400mg e etambutol, 275mg) que estão em dose fixa combinada que é a associação de duas ou mais drogas de primeira linha numa só formulação, sob proporções, que tem importância como estratégia potencial para o tratamento da tuberculose devido ao menor custo do tratamento, menor risco de erros de medicação, simplificação e efetiva implementação do tratamento sob observação direta que apresentam baixo custo por terem muitos anos no mercado, além de apresentarem toxicidade baixa, além da quimioterapia do esquema básico ser realizada em 04 meses. Já o esquema da tuberculose multirresistente (quadro2) é realizada com mais 04 fármacos de alto custo que apresentam de média a alta toxicidade além de alguns desses serem injetáveis e a quimioterapia levar de 18 a 24 meses, além de não haver dose fixa para esse esquema (ELLARD; FOURIE, 1999; BRASIL, 2010).

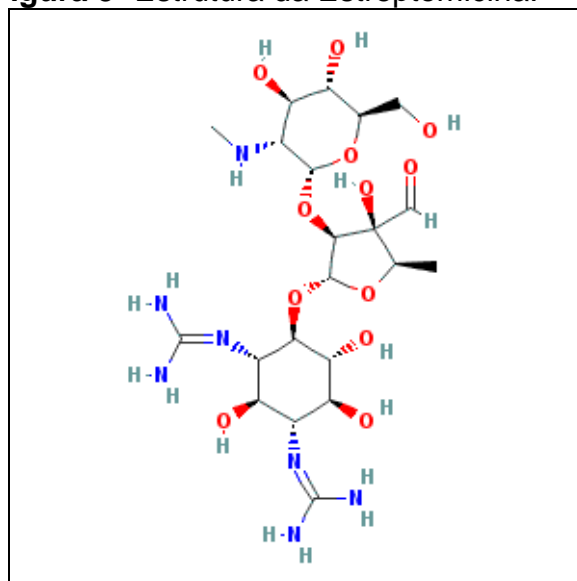
**Quadro 2** - Esquema de tratamento tuberculose multirresistente.

REGIME	FÁRMACOS	PERIODO DE TRATAMENTO
1º Etapa – Fase intensiva	Estreptomicina Etambutol Levofloxacina Pirazinamida Terizidona	02 meses
2º Etapa – Fase intensiva	Estreptomicina Etambutol Levofloxacina Pirazinamida Terizidona	04 meses
3º Etapa – Fase manutenção	Etambutol Levofloxacina Terizidona	12 meses

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2010.

### 3.4 FÁRMACOS ANTI-TB NA MULTIRRESISTENCIA

#### 3.4.1 Estreptomicina

**Figura 5-** Estrutura da Estreptomicina.

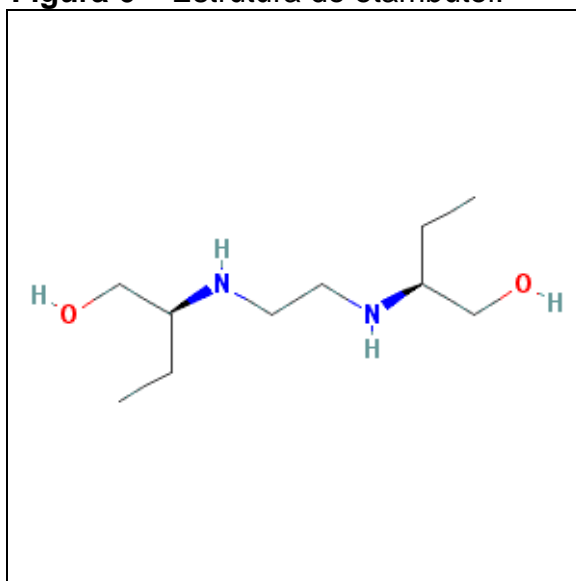
Fonte: PubChem Compound.

A estreptomicina (figura 5) é um aminoglicosídeo bactericida que foi isolada em 1944, sendo o primeiro fármaco eficaz empregado no tratamento da tuberculose. Já foi considerado o melhor e mais conhecido aminoglicosídeo usado como droga no tratamento da tuberculose. Apresenta ação intracelular irrelevante, atuando sobre o bacilo extracelular. A concentração inibitória mínima (CIM) da estreptomicina, para o bacilo da tuberculose é de 4-8 µg/mL. A ação da estreptomicina é concentração dependente e residual, ou seja, tem efeito bactericida mesmo com a concentração sérica abaixo da CIM (CROFTON; MITCHISON, 1948; PEDROSO, 2000; ZHANG, 2005; CHEN; KAYE; 2009).

O mecanismo de ação da estreptomicina está relacionado à inibição da síntese protéica ao ligar-se de maneira irreversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, interferindo na integridade da membrana celular. A resistência surge por mutações no gene *rrs*, que codifica o 16S RNA ribossomal, e no gene *rpsL*, que codifica o gene da proteína ribossomal S12 (ZHANG, 2005; RAMASWAMY; MUSSER, 1998).

### 3.4.2 Etambutol

**Figura 6 – Estrutura do etambutol.**



Fonte: PubChem Compound.

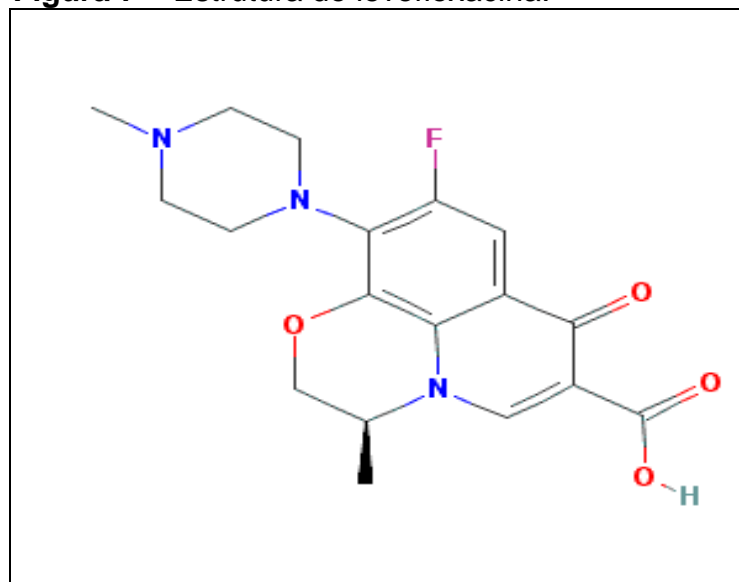
O etambutol (figura 6) foi sintetizado em 1961 e é empregado no tratamento da tuberculose desde 1966. Atua nos bacilos intra e extracelulares e, sobretudo nos

de multiplicação rápida com ação bacteriostática nas doses usuais. A concentração inibitória mínima (CIM) para o *M. tuberculosis* é de 1-5 µg/mL (BLUMBERG et al., 2003; ZHANG, 2005).

O etambutol nas doses usuais é um bacteriostático que age especificamente contra o bacilo da tuberculose, também age nos bacilos resistentes a outros agentes antimicobacterianos. O etambutol atua interferindo na biossíntese do arabinogalactano, polissacarídeo fundamental da parede celular da micobactéria que age inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene *embB*, responsável em mediar a polimerização de arabinose para arabinogalactano. O etambutol é ativo contra praticamente todas as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* e *M. bovis* além de ser ativa contra outras micobactérias como *M. kansasii*. O Etambutol tem reduzido a incidência de resistência à isoniazida, quando ambas as drogas utilizadas ao mesmo tempo (ZHANG, 2005; WHOPAR, 2007; ZHANG; YEW, 2009).

### 3.4.3 Levofloxacina

**Figura 7 – Estrutura do levofloxacina.**



Fonte: PubChem Compound.

A levofloxacina (figura 7) é um fármaco da classe das fluorquinolonas de terceira geração, que são drogas bactericidas sintéticas. A maioria das fluorquinolonas é administrada por via oral, são bem absorvidas e atingem concentrações terapêuticas na maioria dos líquidos corporais e são parcialmente

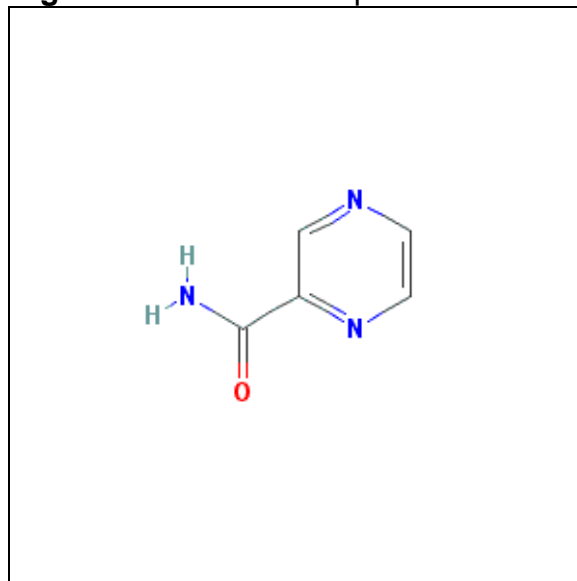


metabolizadas no fígado. Os rins são a principal via de eliminação, com cerca de 30% a 60% de uma dose oral excretada inalterada pela urina. A dosagem deve ser ajustada na insuficiência renal. *In vitro*, a concentração inibitória mínima (CIM) da levofloxacina para o *M. tuberculosis* é de, respectivamente, 1,0 µg/mL (DIPERRI; BONORA, 2004; ABRAMS, 2006; DAVIES; NUERMBERGER, 2008).

O mecanismo de ação das fluorquinolonas se dá pela inibição da DNA girase (também denominada topoisomerase II), a enzima que produz superespiralamento negativo no DNA. Essas drogas são seletivas para a enzima bacteriana, visto que esta difere estruturalmente da enzima dos mamíferos (RANG et al., 2001).

#### 3.4.4 Pirazinamida

**Figura 8** – Estrutura da pirazinamida.



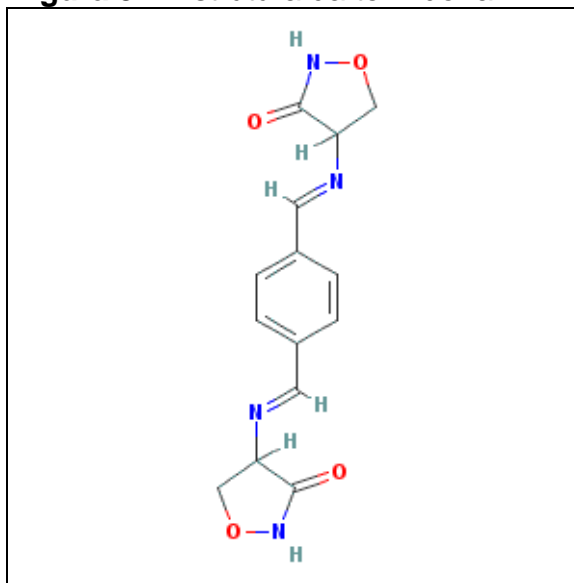
Fonte: PubChem Compound.

A pirazinamida (figura 8) é um derivado do ácido nicotínico, apresenta estrutura molecular semelhante a da isoniazida, mas sem resistência cruzada com a mesma. A droga foi sintetizada em 1936 e é utilizada como tuberculostático desde 1952. A concentração Inibitória Mínima (CIM) para o *M. tuberculosis* varia de 6,25-50,0 µg/mL em pH = 5,5. É bem absorvida após a administração oral e distribui-se amplamente em todo o organismo. Atinge a concentração máxima plasmática em 2 h. É bactericida e tem uma potente ação esterilizante, principalmente em meio ácido no interior dos macrófagos e em áreas de inflamação aguda (ZHANG; YEW, 2009; WHO, 2009).

Por ser uma pré-droga, é necessário ser convertida por enzimas bacterianas (nicotinamidase/pirazinamidase) em sua forma ativa, o ácido pirazinoico. Seu mecanismo de ação da pirazinamida ainda é pouco conhecido, mas supõe-se que a pirazinamida penetre no bacilo de forma passiva, seja convertida em ácido pirazinoico pela pirazinamidase e atinja altas concentrações no citoplasma bacteriano por causa de um ineficaz sistema de efluxo. O acúmulo de ácido pirazinoico reduz o pH intracelular a níveis que provocam a inativação de enzimas, como a ácido graxo sintase I, fundamental para a síntese dos ácidos graxos e, em consequência, prejudicando a biossíntese do ácido micólico (SOMOSKOVI; PARSONS; SALFINGER, 2001; ZHANG; YEW, 2009).

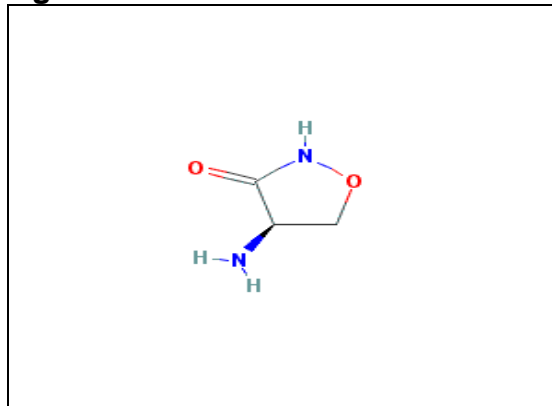
### 3.4.5 Terizidona

**Figura 9** – Estrutura da terizidona.



Fonte: PubChem Compound.

A terizidona (figura 9) foi sintetizada em 1952, é um análogo estrutural do aminoácido D-alanina, elemento importante para a formação da membrana celular bacteriana. A terizidona é a combinação de duas moléculas de cicloserina (figura 10). Não exibe reação cruzada com os outros tuberculostáticos. A concentração inibitória mínima (CIM) para o *M. tuberculosis* é de 5-20 mg/mL. Tem ação bacteriostática nas doses usuais (WHO, 2008; ZHANG, 2005).

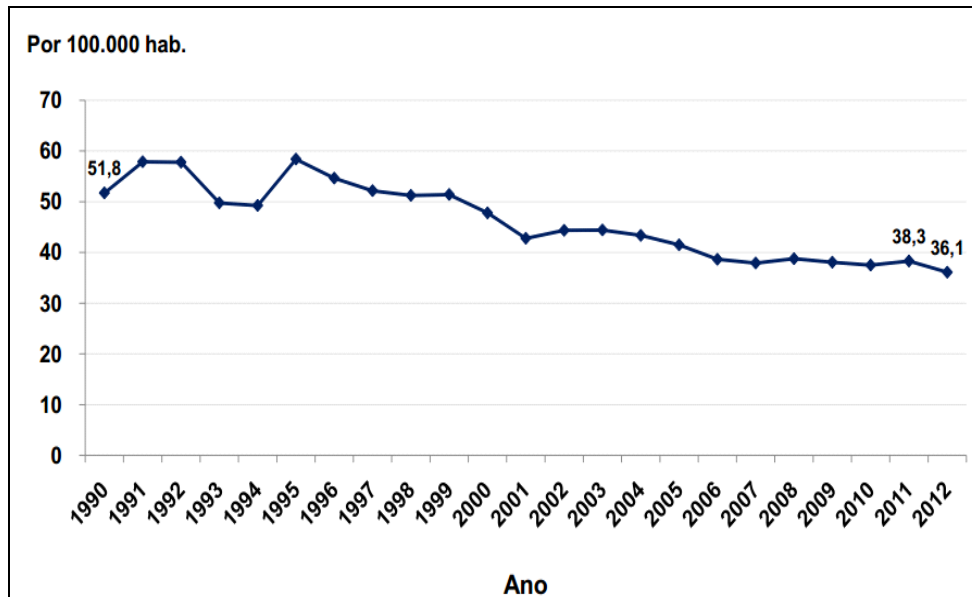
**Figura 10 – Estrutura da cicloserina.**

Fonte: PubChem Compound.

A terizidona atua por competição, inibindo as enzimas D-alanil-D-alanina sintetase, alanina racemase e alanina permease, fundamentais para a síntese do peptidoglicano que certifica rigidez e estabilidade à membrana celular do *M. tuberculosis*. Os mecanismos de resistência em relação ao *M. tuberculosis* não estão bem esclarecidos, mas supõe-se que se deva à mutação genética das enzimas acima citadas (WHO, 2008; ZHANG, 2005).

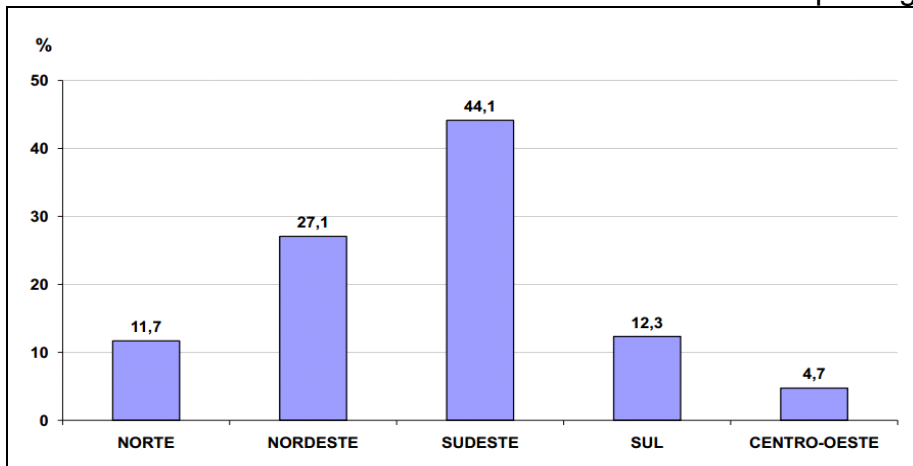
### 3.5 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE NO BRASIL

A TB continua sendo um problema de saúde mundialmente, exigindo o desenvolvimento de estratégias para o seu controle considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública. Em 2001, o relatório da Comissão de Macroeconomia e Saúde da Organização Mundial de Saúde enfatizou que a tuberculose é a mais comum das doenças infecciosas e que, se não controlada, a tuberculose será responsável pelo óbito de 35 milhões de pessoas nos próximos 20 anos (SEI, 2001). O Brasil ocupa o 17º lugar em número de casos de tuberculose entre países com mais casos, constituindo a quarta causa de mortes entre as doenças infecciosas e primeira causa de óbitos entre pacientes com AIDS. O gráfico mostra a taxa de incidência da tuberculose no Brasil de 1990 a 2012 (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013b).

**Gráfico 1** - Taxa de incidência no Brasil de 1990 a 2012.

Fonte: Sinan/SVS/MS, 2013.

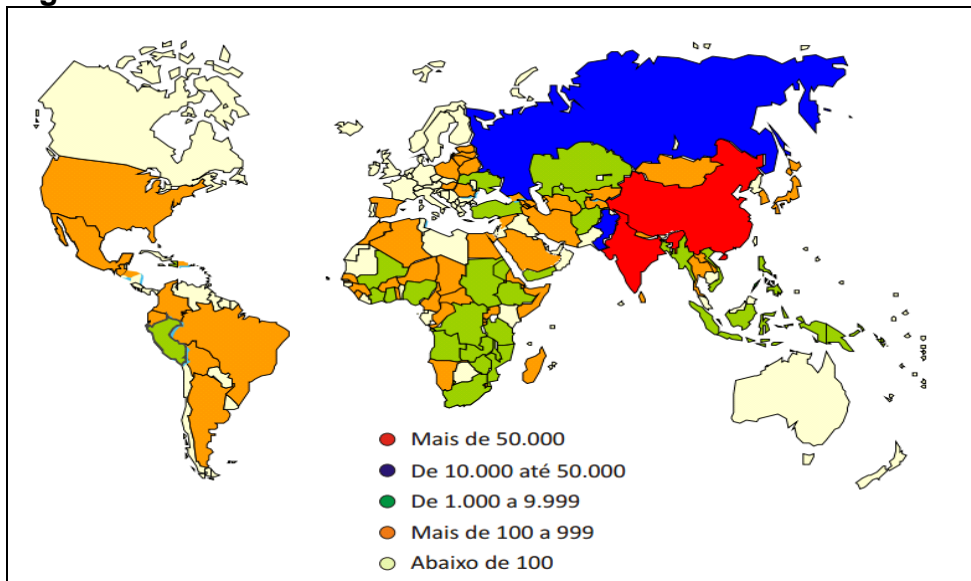
A tuberculose apresentou queda nos últimos 10 anos de 17,3% na taxa de incidência e 19,8% na taxa de mortalidade. Essa tendência de queda dos dois indicadores vem-se acelerando ano após ano em um esforço nacional, coordenado pelo próprio ministro, o que pode determinar o efetivo controle da tuberculose em futuro próximo, quando a doença poderá deixar de ser um problema para a saúde pública. Mas, os números do Brasil ainda são extremamente preocupantes, seja levando em consideração a situação do país como um todo ou apenas por regiões. Em 2000 foram notificados 82.249 casos novos, sendo 38.690 no sudeste, 23.196 no nordeste, 9.281 no sul, 5.901 no norte e 3.522 no centro-oeste. O gráfico abaixo representa o porcentual de casos novos bacilíferos de TB por região (BRASIL, 2013a, BRASIL, 2013b).

**Gráfico 2** - Porcentual de casos novos bacilíferos de TB por região.

Fonte: Sinan/SVS/MS atualizado em 22/02/2013.

No mundo o número aproximado de casos da tuberculose multirresistente, segundo a OMS, em 2006, é de 489.139 e uma prevalência de 4,8% entre os casos de TB. Metade destes casos estaria na China e na Índia, seguida pela Rússia (7%). As regiões mais críticas são o Leste Europeu e o sul da Ásia. No entanto, a magnitude da TBMR no mundo ainda não é completamente conhecida, pois, muitos países não informam dados sobre a doença: somente 185 países reportaram relatórios sobre TBMR à OMS. No Brasil, a questão da TBMR centraliza-se menos na magnitude e mais no seu potencial de disseminação, apesar de ainda apresentarmos pouca prevalência, o aparecimento de novos casos de TBMR está diretamente relacionado com a dificuldade dos sistemas públicos de saúde em promover um controle efetivo dos novos casos de tuberculose (BRADEN; ONORATO; KENT, 1996; BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003). O mapa abaixo mostra a incidência estimada dos casos de TBMR no mundo.

**Figura 11.** Incidência dos casos de tuberculose multirresistente no mundo.



Fonte: OMS, 2009.

No Brasil, a partir do ano 2000, vem sendo notificados, em média, 340 casos de TBMR ao ano. A incidência de casos é notadamente maior nos estados mais populosos, tendo o estado do Rio de Janeiro a proporção mais significativa (37,4%), seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também apresentam número expressivo de casos. Quanto à classificação, 95,8% dos casos apresentam resistência adquirida, ou seja, aquela detectada nos indivíduos em uso de medicamentos anti-tuberculose, ou com história prévia de uso desses medicamentos por mais de 30 dias. A proporção de casos novos de TBMR entre os casos novos de TB é de 0,4% ao ano. Dos casos de TBMR notificados, 68,6% são do sexo masculino, 55% estão situados na faixa etária de 30 a 50 anos, 98,5% são formas pulmonares, 66% apresentam padrão bilateral cavitário e 7,3% apresentam co-infecção com o HIV (ROCHA, et al., 2008).

Um estudo com 188 sujeitos utilizando dados de fichas de notificação e de prontuários de sujeitos matriculados de agosto de 2002 a dezembro de 2009 em São Paulo identificou 98,4% pacientes com TBMR. O estudo demonstra que achados evidenciam pistas de que os sujeitos desenvolveram TBMR principalmente devido às condições de vida e acesso aos serviços de saúde. A limitação dos dados de fichas de notificação e prontuários restringiu abordagem ampla como requer a TB, enfermidade consagradamente socialmente determinada. (FERREIRA, 2007).

O Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) vem desenvolvendo

atividades de controle e vigilância da TBMR, tendo coordenado um protocolo multicêntrico para o tratamento dos casos. No ano de 1999, logo após a publicação sobre a efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da TBMR, foi considerado pelo Ministério da Saúde regime validado e, em 2000, iniciou o Programa de Vigilância Epidemiológica da TBMR com a notificação e acompanhamento dos casos e a criação do banco de dados nacional. (BRASIL, 2007).

O sistema de informação da TBMR está organizado por meio do CRPHF que gerencia o banco de dados nacional, o provedor do sistema informatizado e os medicamentos específicos, sendo também referência técnica para as unidades de saúde de tratamento (UST) para TBMR. É possível o acesso via internet aos usuários cadastrados com perfis diferenciados, possibilitando acompanhar os pacientes em tratamento, pesquisar informações e racionalizar o uso das medicações. Atualmente estão sendo realizadas atividades de capacitação para as equipes de saúde visando ampliar o uso do sistema pelos centros de referência para TBMR e pelas coordenações de TB do país. (BRASIL, 2007).

### 3.6 EFEITOS ECONÔMICOS DA TUBERCULOSE

A tuberculose é uma das maiores causas de mortalidade no mundo, porém seus efeitos econômicos são pouco conhecidos. Além do sofrimento diretamente causado pela doença, a tuberculose vem requerendo parcelas significativas dos orçamentos públicos em países em desenvolvimento. Avalia-se que até 2015 serão necessários investimentos da ordem de US\$12 bilhões para o controle de doenças negligenciadas como a AIDS, tuberculose e malária. 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. Além dos altos custos para o sistema de saúde, a tuberculose também sobrecarrega os orçamentos familiares, fortalecendo as condições de pobreza. Isso se dá não só pelos custos diretos com os tratamentos, mas, principalmente, pela perda de renda causada pela doença. (SANTOS, 2005)

A tuberculose, doença importante e relacionada à pobreza, também é considerada negligenciada em termos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de medicamentos (TROUILLER; OLLIARO, 1999). Nenhuma doença está afetando mais a economia mundial que a tuberculose. Das 15 milhões de pessoas doentes, 11 milhões estão nos anos mais produtivos de suas vidas. Os gastos com controle da doença é um investimento em produtividade humana e desempenho econômico (BRASIL, 2013). Contudo, o prejuízo causado pelas doenças negligenciadas não pode ser calculado considerando apenas a mortalidade (HOTEZ et al., 2006). Apesar da demanda crescente por medicamentos efetivos e seguros, as doenças negligenciadas representam baixa prioridade para a indústria farmacêutica (TROUILLER et al., 2001; CHIRAC; TORREELE, 2006; OLLIARO, 1998). A tabela abaixo representa os gastos do MS com medicamentos para os programas de assistência farmacêutica para doenças negligenciadas, e em destaque a tuberculose de amarelo, além do gasto total com medicamentos para a assistência farmacêutica, segundo modalidade do gasto nos anos de 2004 a 2008.

**Tabela 1. Gastos do MS Doenças 2004-2008.**

	2004		2005		2006		2007		2008	
	Licitação	Convênios	Licitação	Convênios	Licitação	Convênios	Licitação	Convênios	Licitação	Convênios
Doença de Chagas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	110,87
Leishmaniose	526,93	-	12.818,63	-	13.004,81	-	11.617,10	-	932,77	-
Malária	-	1.300,33	14,50	2.104,06	-	2.203,22	652,45	463,66	5,19	131,17
Hanseníase	-	1.598,63	58,17	2.583,37	1,43	2.566,98	93,71	2.324,47	1,62	1.269,06
<b>Tuberculose</b>	<b>-</b>	<b>9.648,71</b>	<b>2.187,36</b>	<b>10.498,27</b>	<b>6.119,46</b>	<b>11.858,82</b>	<b>2.988,33</b>	<b>8.510,80</b>	<b>2.076,73</b>	<b>7.867,89</b>
Total negligenciadas	526,93	12.547,66	15.078,66	15.185,70	19.125,70	16.629,02	15.351,59	11.298,92	3.016,30	9.378,99
Total três componentes	254.280,11	334.375,56	1.522.949,76	525.731,15	1.402.726,48	361.198,37	1.169.802,00	330.886,46	1.171.580,60	415.878,50

Fonte: SIASG e DESD/MS.

### 3.7 CONTROLE DA TB MULTIRRESISTENTE NO BRASIL

Pacientes que apresentam tuberculose multirresistente (TBMR) são encaminhados para unidades de referência capacitadas onde é feito o acompanhamento deste tipo de pacientes. Nessas unidades, serão indicados regimes especiais, com esquemas de drogas mais adequados, segundo orientação dos peritos em quimioterapia da Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária e Centro de Referência Professor Hélio Fraga. É recomendado em casos graves ou



difícil adesão a internação em hospitais ou enfermarias especialmente preparadas para esta situação. As drogas deverão ser fornecidas gratuitamente pelo Ministério da Saúde, sendo sob estrita vigilância, de acordo com a demanda informada pelas Direções Estaduais do Programa, responsáveis pela organização de assistência aos portadores de TBMR. (SILVA,2004).

A TBMR, constitui um problema importante para o país, tendo sido registrada uma prevalência de 1.677 casos em todo o país, no período 2000-2003. Dentre os países que apresentam a situação mais grave dentre os estados é o Rio de Janeiro, pois concentra 42,6% dos casos notificados em nível nacional, seguido em importância pelos estados de São Paulo e Bahia. Deste total, 97% (1.629) são casos notificados de resistência adquirida e 3% de resistência primária (48 casos). Foi realizado no ano de 1994-1996 no Centro de Referência para TB "Professor Helio Fraga" (CRPHF), um estudo de TB-MR em escala nacional para conhecer o grau de resistência aos medicamentos anti-tuberculose. Os resultados desse estudo permitiram determinar o tamanho do problema no Brasil, indicando a existência de baixos níveis (1,5%) de resistência primária. Apenas 1.0 % de todos os casos notificados em 2003 foram classificados como TBMR. Em 2005, foi dado início a um segundo estudo sobre vigilância, com uma amostra representativa de doentes de todo o país, cuja finalidade é conhecer a situação atual da resistência a drogas anti-TB e da MR no Brasil. (BRASIL, 2006).

Após a estréia em 1996 do Plano Emergencial Para o Controle da Tuberculose, o Ministério da Saúde propõe a introdução do tratamento supervisionado, formalmente oficializado em 1999 por intermédio do PNCT. Houveram dificuldades no processo de descentralização do Programa de Controle da Tuberculose, para os municípios brasileiros, bem como a atenção aos pacientes, em muitos lugares continuou ocorrendo em ambulatórios especializados, sem expansão para a Rede Básica. Este plano continua sendo uma das metas para que o PNCT atinja o objetivo de curar 85% dos doentes, diminuindo a taxa de abandono, evitando o surgimento de bacilos resistentes e possibilitando um efetivo controle da tuberculose no país. Além da adoção da estratégia do tratamento supervisionado, o PNCT brasileiro reconhece a importância de horizontalizar o combate a TB, estendendo-o para todos os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006)

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose continua sendo uma epidemia global, atingindo todos os setores da sociedade, a situação complica-se com a taxa de estirpes resistentes a fármacos aumentando consideravelmente. A resistência aos fármacos, e em particular a multirresistência, representa um problema grave e em crescimento e é uma verdadeira ameaça aos programas de controle da tuberculose no Brasil e no mundo. Além de uma mortalidade muito elevada, a multirresistência tem um impacto tremendo na qualidade de vida dos pacientes, com efeitos secundários da farmacoterapia mais frequentes e mais graves, além de estar associada a custos muito mais elevados, pelo que são necessárias novas abordagens para prevenir a disseminação da TBMR e para o tratamento desta doença.

Segundo os autores a resistência às drogas de primeira linha é uma ameaça aos programas de controle da TB, principalmente pelo fracasso terapêutico, o abandono do tratamento representa um dos fatores de risco mais importantes. Vale ressaltar que, a resistência medicamentosa é tão antiga quanto, a descoberta dos fármacos para o tratamento da tuberculose. Percebe-se que seu surgimento está ligado diretamente a falhas no programa de controle da doença, tendo em vista a irregularidade no tratamento e seus indicadores.

Várias pesquisas estão em andamento no mundo para que, no futuro, novos medicamentos possam ser utilizados no combate à TBMR e no fortalecimento e melhoria da adesão aos esquemas vigentes.

Portanto, na luta contra tuberculose multirresistente é imprescindível o controle eficaz da tuberculose, o que previne o surgimento da resistência aos medicamentos e além do tratamento adequado da TBMR. Nesse contexto, é recomendável uma melhor abordagem dessa temática à população em geral, principalmente assuntos ligados ao tratamento, como a divulgação da importância do apoio familiar ao paciente, já que o abandono constitui risco também para o restante da família.

Mesmo com dificuldade de encontrar assuntos pertinentes a diagnósticos e intervenções profiláticas, considero que o estudo alcançou os objetivos propostos, sendo que, é sempre importante promover ações voltadas à conscientização, a prevenção e o tratamento, pois sabemos que atitudes neste sentido provocam mudanças de hábitos e ações.

## REFERÊNCIAS

ABATE, G.; HOFFNER, S.E.; THOMSEN, V.O.; MIÖRNER, H. Characterization of isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of phenotypic properties and mutations in katG. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious**. 20(5): 329-333, 2001.

BARROSO, E.C.; MOTA, R.M.S.; MORAIS, M.F.M.; et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. **Jornal de Pneumologia**; 29(6): 350-7, 2003.

BLUMBERG, H. M.; BURMAN, W.J.; CHAISSON et al. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. 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**. 15;167(4):603-62, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de mobilização e intensificação das ações para a eliminação da hanseníase e controle da tuberculose**. Brasília; 2001.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Ministério da saúde. **Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente**. Brasília, 2007

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2005: **Uma análise da situação de saúde no Brasil**. Brasília; 2005.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Plano Estratégico Para o Controle de Tuberculose**. Brasília, Out., 2006.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Agência Saúde. **Novo sistema de tratamento da tuberculose para adultos e adolescentes no Brasil**. Informe Técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico: **Secretaria da vigilância em saúde**.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico: **Especial Tuberculose**. V. 43, Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico:**Tuberculose**:alinhada com social,afinada com a tecnologia.V.44,Brasilia:Ministerio da saúde,2013.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. Agência Saúde. **Tuberculose**: Brasil reduz número de casos em 3,54% no último ano. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão RJ**; 15(1):29-35, 2006.

CHEN, L.F.; KAYE, D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. **Infectious Disease Clinics of North America**; 23(4):1053-75, 2009.

COLE, S.T.; BROSCHE, R.; PARKHILL, J.; GARNIER, T.; CHURCHER, C.; HARRIS, D., et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. **Nature**; 393:537-44, 1998.

CROFTON, J.; MITCHISON, D. A. Streptomycin Resistance in Pulmonary Tuberculosis. **British Medical Journal**;11; 2(4588): 1009–1015, 1948.

DAVID, H.L. Basis for lack of drug susceptibility of atypical mycobacteria. **Infectious Diseases Journal**; 3:878-84, 1981.

DAVIES, G.R.; NUERMBERGER, E.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antituberculosis drugs. **Tuberculosis (Edinb)**;88 Suppl 1:S65-S74, 2008.

DIPERRI, G.; BONORA, S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**;54(3):593-602, 2004.

ELLARD, G. A.; FOURIE, P. B. Rifampicin bioavailability: a review of its pharmacology and the chemotherapeutic necessity for ensuring optimal absorption. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 3(11): 301-308, 1999.

FERREIRA et al. Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. **Revista da Escola de enfermagem da USP**; São Paulo, vol 45, Dez 2011.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projeto de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GILLESPIE, S.H. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**;46(2):267-74, 2002.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. GOODMAN & GILMAN: As **bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGRAW-Hill, 2004. P 852-855, 2004.

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

JI, B. Bactericidal activities of R207910 and other newer antimicrobial agents against *Mycobacterium leprae* in mice. **Antimicrob Agents Chemother**; 50, 1558-60, 2006.

JIN, D.J.; GROSS, C.A. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* rpoB gene that lead to rifampicina resistance. **Molecular Microbiology**; v. 202, p. 45-48, 1988.

KRITSKI, A.L.; ANDRADE, G.N.; SOUZA, N.B. et al. Disease among contacts of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients. **American Review of Respiratory Disease**; 147:A-117, 1993.

KAUFMANN, S. H. E. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? **Macmillan Magazines Ltd**, v1, 20-30, 2001.

KOLYVA, A. S.; KARAKOUSIS, P. C. Old and New TB Drugs: Mechanisms of Action and Resistance. **Understanding Tuberculosis**. (9); 209-232, 2012.

LEE, A.S.G. et al. Contribution of kasA analysis to detection of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Singapore. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 43(8), 2087-2089, 1999.

MANI, C.; SELVAKUMAR, N. et al. Mutations in the rpoB gene of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from India, **Journal of Clinical Microbiology**; 39: 2987-2990, 2001.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia Científica**.4 ed. São Paulo: Atlas, 2004.

MARTILLA, H.J.; SOINI, H.; EEROLA, E.; VYSHNEVSKAYA, E.; VYSHNEVSKIY, B.I.; OTTEN, T.F.; VASILYEF, A.V.; VILJANEN, M. A Ser315Thr substitution in KatG is predominant in genetically heterogeneous multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates originating from the St. Petersburg area in Russia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 42(9), 2443-2445, 1998.

MILLER, L.P.; CRAWFORD, J.T.; SHINNICK, T.M. The rpoB gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 38, p. 805-811, 1994.

MINAYO, M. C. de S. (Org.) **Pesquisa Social: teoria, método e criatividade**. 2 ed. Petrópolis, RJ: Vozes, p 9-29, 2002.

MOKROUSOV, I.; NARVSKAYA, O.; OTTEN, T.; LIMESCHENKO, E.; STEKLOVA, L.; VYSHNEVSKIY, B. High prevalence of KatG Ser315Thr substitution among isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from northwestern Russia, 1996 to 2001. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 46(5):1417-24, 2002.

PICON, P.D.; RIZZON, C.F.C, SEVERO, L.C.; TARASCONI, J.C. Tuberculose pulmonar: análise terapêutica de 62 casos crônicos. **Revista AMRIGS**; 24: 36-38, 1980.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

RAMASWAMY, S.; MUSSER, J.M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**; 79(1):3-29, 1998.

RAMASWAMY, S.V.; REICH, R.; DOU, S.J.; JASPERSE, L.; PAN, X.; WANGER, A.; et al. Single nucleotide polymorphisms in genes associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**;47(4):1241-50, 2003.

RINDER, H.; THOMSCHKE, A.; RUSCH-GERDES, S.; BRETZEL, G.; FELDMANN, K.; RIFAI, M.; LOSCHER, T. Significance of ahpC Promotor Mutations for the Prediction of Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **European Journal of Clinical Microbiology e Infectious Diseases**; 17, 508-511, 1998.

REDE BRASILEIRA DE PESQUISA EM TUBERCULOSE (REDE-TB). **Taxa de mortalidade da tuberculose em Feira de Santana é de 3%**. Organização Não Governamental (ONG). 2012. Disponível em: <<http://www.redetb.org/noticias/158-noticias-mai2012/1685-taxa-de-mortalidade-da-tuberculose-em-feira-de-santana-e-de-3>>. Acessado em: 31 de março de 2013.

ROCHA, J.L.; DALCOLMO, M.P.; BORGA, L.; FEDELE, D.; MARQUES, G.M. Tuberculose multirresistente. **Revista Pulmão RJ**. 17(1):27-32, 2008.

ROSSETTI, M.L.R.; VALIM, A.R.M.; SILVA, M.S.N.; RODRIGUES, V.S. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Cadernos de Saúde Pública**; 36(4), 525-532, 2002.

ROUSE, D.A.; VITO, J.A.; LI, Z.; BYER, H.; MORRIS, S.L. Sitedirected mutagenesis of the katG gene of *Mycobacterium tuberculosis*: effects on catalase-peroxidase activities and isoniazid resistance. **Molecular Microbiology**;22(3):583-92, 1996.

RUFFINO-NETTO, A. Programa de controle da tuberculose no Brasil: situação atual e novas perspectivas. **Informe Epidemiológico do SUS**. 10(3):129-138, 2001.

SEISCENTO, M.; MELO, F. A. F.; NETO, J. I.; NORONHA, A. M. L.; AFIUNE, J. B.; INOMATA, T.; CRUZ, M. L. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. **Jornal de Pneumologia**; 23(5):237-44, 1997.

SLAYDEN, R.A.; LEE, R.E.; BARRY, C.E. Isoniazid affects multiple components of the type II fatty acid synthase system of *Mycobacterium tuberculosis*. **Molecular Microbiology**;38(3):514-25, 2000.

SOMOSKOVI, A.; PARSONS, L.M.; SALFINGER, M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. **Respiratory Research**; 2(3):164-8, 2001.

SREEVATSAN, S.; PAN, X.; ZHANG, Y.; DERETIC, V.; MUSSER, J.M. Analysis of the oxyR-ahpC region in isoniazid resistant and susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 41(3), 600-606, 1997.

SURESH, N.; SINGH, U.B.; ARORA, J.; et al. rpoB gene sequencing and spoligotyping of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from India. **Infection, Genetics and Evolution**; 6: 474-483, 2006.

SWAMINATHAN, S.; NANDIN, I.K.S.; HANNA, L.E.; SOMU, N.; NARAYANAN, P.R.; BARNES, P.F. T-lymphocyte subpopulations in tuberculosis. **Journal of the Indian Academy of Pediatrics**. v 37(5):489-95, 2000.

TELENTI, A.; HONORÉ, N.; BERNASCONI, C.; MARCH, J.; ORTEGA, A.; HEYM, B.; TAKIFF, H.E.; COLE, S.T. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. **Journal of Clinical Microbiology**; 35(3), 719-723, 1997.

TELENTI, A.; IMBODEN, F.; MARCHESI, F.; SCHMIDHEINI, T.; BODMER, T. Direct, automated detection of rifampin resistant *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 37:2054-8, 1993.

ZHANG, Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**; v 45: pag 529-64, 2005.

ZHANG, Y.; YEW, W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 13(11):1320-30, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis control**. WHO/CDS/TB; 287, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update**. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Treatment of Tuberculosis Guidelines**. Geneva: World Health Organization; 2010.

