

**Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia**

Taiane Freitas Medeiros

**Epidemiologia molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*  
circulantes em unidades do sistema prisional do Estado de Santa  
Catarina**

Florianópolis

2015



Taiane Freitas Medeiros

**Epidemiologia molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*  
circulantes em unidades do sistema prisional do Estado de Santa  
Catarina**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Farmácia na área de concentração de Análises Clínicas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Luiza Bazzo

Florianópolis

2015



## AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Maria Luiza Bazzo pela valiosa orientação, exemplo de profissionalismo e pelo conhecimento compartilhado nesses três anos de laboratório.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias e do Laboratório de Hemopatias e Oncologia Experimental: Rodrigo, Lica, Letícia, Thaís, Felipe, Marcos, Eduardo, Mara, Maria Luiza, Márick, Duda, Ana Paula, Paula, Renata, Álisson, Manu, Amanda, Dai e Lorena pela amizade e apoio em todos os momentos.

À Darcita Büerger Rovaris e a todos os funcionários do setor de Tuberculose do LACEN/SC, pela valiosa contribuição.

À Nardele Maria Juncks, coordenadora estadual do Programa de Controle da Tuberculose, Juliana Campos e demais servidores do DEAP e unidades prisionais que tornaram este trabalho possível.

Aos funcionários do Serviço de Análises Clínicas do Hospital Universitário/UFSC.

À minha família. Aos meus pais, Rejane e Leonardo, à minha irmã Marcela, aos meus avós, Edite e Ruben (*in memorian*) e às minha tias Renata e Rita (*in memorian*), pelo amor incondicional, incentivo ao estudo e por estarem ao meu lado, me apoiando em todas etapas da minha vida.

Aos amigos Gustavo, Pamela, Clarice e Ione pela amizade, apoio e palavras de incentivo.

À UFSC e ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, pelo conhecimento e formação.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.



## RESUMO

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas que mais mortes têm causado no mundo. Situações de confinamento são altamente favoráveis à disseminação da TB, aumentando exponencialmente o risco de contágio. No sistema prisional, a TB constitui um importante problema de saúde pública, tendo como principal fator de risco a aglomeração. As taxas de casos notificados de TB em prisões são 5 a 81 vezes maior do que na população geral. O Estado de Santa Catarina dispõe de poucos dados epidemiológicos e moleculares em relação à TB no sistema prisional, dificultando o entendimento da dinâmica da doença na população carcerária. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a epidemiologia molecular de estirpes circulantes em unidades do sistema prisional de Santa Catarina. O estudo avaliou 95 isolados clínicos provenientes de seis unidades prisionais de Santa Catarina, situadas nas regiões Sul, Grande Florianópolis e Vale do Itajaí. Dos casos incluídos no estudo, 100% dos indivíduos eram do sexo masculino, predominantemente brancos, adultos jovens, com baixa escolaridade. A baciloscopia no diagnóstico apresentou-se positiva em 62,1% dos casos. Aproximadamente 64% dos indivíduos realizaram teste para HIV, destes, 32,8% eram soropositivos. Em 21,0% dos casos a TB estava associada ao uso de substâncias psicoativas e em 9,9%, ao alcoolismo. Nas análises realizadas pelo método de *Spoligotyping*, observou-se que a família LAM (46,3%) foi a mais frequente, seguida da família T (20,0%), da S (11,6%), da *Haarlem* (2,1%) e da X (1,1%). A LAM5 (15,8%), a LAM9 (14,8%), a T1 (12,6%) e a S (11,6%) foram as subfamílias mais frequentes. Foram encontrados, também, dois isolados pertencentes a perfis *orphan* e 16 com perfis desconhecidos. Um dos grupos de infecção recente formados neste estudo engloba 89,5% dos isolados e inclui 15 *clusters*, abrangendo todas as subfamílias da família LAM (LAM1, LAM2, LAM3, LAM4, LAM5, LAM6, LAM9), as subfamílias T e T1, S, X1 e H3, um isolado com perfil *orphan* e isolados de perfil desconhecido, o que mostra alta similaridade entre as estirpes que circulam nas unidades prisionais estudadas.

Palavras chave: tuberculose, unidades prisionais, *spoligotyping*.





## ABSTRACT

### **Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains at prisons of the Santa Catarina State**

Tuberculosis (TB) is one of the world's deadliest diseases. TB in prisons is a major public health problem in many settings. The occurrence of active TB in prisons is generally reported to be much higher than the average levels reported for the corresponding general population. The TB notification rate in prisons ranges from 5- to 81-fold increment general population. The Santa Catarina State has few epidemiological and molecular data regarding TB in prisons, this hinders the understanding of disease dynamics in the prison population. Thus, the aim of this study was to evaluate the molecular epidemiology of circulating strains in prisons of Santa Catarina State. The study comprised 95 clinical samples from six prisons of Santa Catarina, located in the South region, Florianópolis Metropolitan Area and Itajaí Valley. Among the cases included in the study, all subjects were male, predominantly caucasians, young adults and individuals with low education level. The positive smear in the TB diagnosis was in 62.1% of cases. About 64% of subjects underwent HIV testing, which 32.8% were HIV-seropositive. In 21.0% of cases, TB was associated with drug abuse and 9.9% with alcohol abuse. In the analyzes carried out by Spoligotyping method, the most frequent family was the LAM (46,3%), followed by T (20,0%), S (11,6%), *Haarlem* (2,1%) and X (1,1%). The LAM5 (15,8%), LAM9 (14,8%), T1 (12,6%) and S (11,6%) were the most frequent subfamilies among all analyzed strains. Unknown signatures were observed in 16 isolates while four isolates were assigned as new patterns. One of the recent infection groups formed in this study included 89.5% of the isolates and 15 clusters, covering all subfamilies of the LAM family (LAM1, LAM2, LAM3, LAM4, LAM5, LAM6, LAM9), the subfamilies T e T1, S, X1 e H3, one orphan isolate and unknown signatures. These results showed high similarity among the strains that are circulating in the studied prisons.

Keywords: tuberculosis, prison, spoligotyping.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BAAR	Bacilos álcool-ácido resistentes
COPE	Complexo Penitenciário do Estado
CPVI	Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí
DEPEN	Departamento Penitenciário Nacional
DIVE	Diretoria de Vigilância Epidemiológica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTP	Desoxirribonucleotídeo trifosfato
DR	<i>Direct Repeat</i>
E	Etambutol
GIR	Grupo de Infecção Recente
H	Isoniazida
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
INF- $\gamma$	Interferon gamma
IL	Interleucina
IS	<i>Insertion Sequences</i> (Sequências de inserção)
LACEN-SC	Laboratório Central de Saúde Pública de Santa Catarina
LAM	<i>Latin-American-Mediterranean</i>
LBMM	Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias
MIRU	<i>Mycobacterial Interspersed Repetitive Units</i> (Unidades Repetitivas Intercaladas de Micobactérias)
MNT	Micobactéria Não Tuberculosa
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
pb	Pares de bases
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PPD	<i>Purified Protein Derivate</i> (derivado proteico purificado)
PT	Prova tuberculínica
R	Rifampicina
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
SDS	Dodecil Sulfato de Sódio
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIT	<i>Spoligotyping International Type</i>
SSPE	<i>Saline-Sodium Phosphate-EDTA</i>
ST	<i>Spoligotyping Type</i>
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose Multidroga Resistente
TB-XDR	Tuberculose Extensivamente Droga Resistente
T CD4+	Linfócito T auxiliar
T CD8+	Linfócito T citotóxico
TE	Tris EDTA
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i> (Fator de necrose tumoral-alfa)
VNTR	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i> (Número Variável de Repetições em <i>Tandem</i> )
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
Z	Pirazinamida

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Exemplo de padrões de presença/ausência dos 43 espaçadores que são analisados para a identificação de estirpes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	45
<b>Figura 2:</b> Geolocalização das Unidades Prisionais que foram incluídas no estudo. ....	48
<b>Figura 3:</b> Dados de baciloscopia de diagnóstico dos 95 casos de TB estudados.....	50
<b>Figura 4:</b> Dados de sorologia dos indivíduos do estudo que realizaram testagem para HIV (n=61).....	51
<b>Figura 5:</b> Agravos associados à Tuberculose encontrados na população estudada.....	53
<b>Figura 6:</b> Perfil de resistência do isolados estudados.....	54
<b>Figura 7:</b> Distribuição da população estudada de acordo com o tipo de entrada de notificação.....	55
<b>Figura 8:</b> Distribuição da população estudada de acordo com o tipo de entrada de notificação.....	57
<b>Figura 9:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> agrupados em família.....	58
<b>Figura 10:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> encontrados no Complexo Penitenciário do Estado (COPE), agrupados em família.....	61
<b>Figura 11:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> encontrados no Presídio Masculino de Florianópolis, agrupados em família. ....	63
<b>Figura 12:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> encontrados no Presídio Masculino de Tubarão, agrupados em família. ....	66

<b>Figura 13:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> encontrados na Penitenciária Sul, agrupados em família.....	68
<b>Figura 14:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> encontrados no Presídio Santa Augusta, agrupados em família.....	69
<b>Figura 15:</b> Resultados de <i>spoligotyping</i> encontrados no Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI), agrupados em família.....	71
<b>Figura 16:</b> Dendrograma de similaridade UPGMA dos 95 isolados estudados.....	74

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Iniciadores utilizados na PCR para Spoligotyping. ....	43
<b>Tabela 2:</b> Distribuição dos casos de TB do estudo de acordo com as Unidades Prisionais. ....	48
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos casos de TB do estudo de acordo com a escolaridade. ....	49
<b>Tabela 4:</b> Dados de baciloscopia de diagnóstico da população estudada de acordo com a Unidade Prisional. ....	50
<b>Tabela 5:</b> Dados de coinfeção TB-HIV da população estudada de acordo com a Unidade Prisional. ....	52
<b>Tabela 6:</b> Perfil de sensibilidade dos isolados do estudo de acordo com a Unidade Prisional. ....	54
<b>Tabela 7:</b> Tipo de entrada de notificação de acordo com a unidade prisional. ....	56
<b>Tabela 8:</b> Associação entre o abandono do tratamento e os agravos associados à TB. ....	57
<b>Tabela 9:</b> Perfis de spoligotyping obtidos a partir da análise dos 95 isolados do estudo. ....	59
<b>Tabela 10:</b> Subfamílias e SITs identificados no Complexo Penitenciário do Estado (COPE). ....	62
<b>Tabela 11:</b> Subfamílias e SITs identificados no Presídio Masculino de Florianópolis. ....	64
<b>Tabela 12:</b> Subfamílias e SITs identificados no Presídio Masculino de Tubarão. ....	66
<b>Tabela 13:</b> Subfamílias e SITs identificados na Penitenciária Sul. ....	68
<b>Tabela 14:</b> Subfamílias e SITs identificados no Presídio Santa Augusta. ....	70

**Tabela 15:** Subfamílias e SITs identificados no Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI). ..... 72

**Tabela 16:** Associação entre a coinfeção TB-HIV e as famílias na população estudada. .... 75

**Tabela 17:** Associação entre o alcoolismo e as famílias na população estudada. .... 75

**Tabela 18:** Associação entre o uso de substâncias psicoativas e as famílias na população estudada..... 76



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	19
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1. Agente etiológico .....	21
2.2. Transmissão, fisiopatogênese e manifestações clínicas .....	22
2.3. Epidemiologia .....	23
2.4. Tuberculose e HIV .....	24
2.5. Tratamento .....	25
2.6. Resistência aos antimicrobianos .....	26
2.7. Diagnóstico da TB .....	27
2.7.1. <i>Imunológico</i> .....	27
2.7.2 <i>Radiológico</i> .....	28
2.7.3 <i>Laboratorial</i> .....	29
2.8. Teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) .....	31
2.9. Epidemiologia Molecular.....	32
2.9.1. <i>RFPL da sequência IS6110</i> .....	32
2.9.2. <i>MIRU-VNTR</i> .....	33
2.9.3 <i>Spoligotyping</i> .....	33
2.10. A Tuberculose no Sistema Prisional .....	35
3. OBJETIVOS .....	39
3.1. Objetivo geral.....	39
3.2. Objetivos específicos .....	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	41
4.1. Aspectos éticos.....	41
4.2. Amostragem e critérios de inclusão .....	41
4.3. Baciloscopia.....	41

4.4. Cultura para Micobactérias .....	41
4.5. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos .....	42
5.6. Extração de DNA.....	42
4.7. <i>Spoligotyping</i> .....	43
4.7.1. <i>PCR dos espaçadores do locus DR</i> .....	43
4.7.2. <i>Hibridização do produto amplificado e detecção dos espaçadores</i> .....	43
4.7.3. <i>Análise dos spoligotypes</i> .....	44
4.8. <i>Análise Estatística</i> .....	45
5. RESULTADOS.....	47
5.1. Amostragem.....	47
5.2. Descrição da População Estudada .....	47
5.3. Análise molecular dos isolados.....	58
5.3.1. <i>Perfis de Spoligotyping encontrados em Unidades Prisionais do Estado de Santa Catarina</i> .....	61
5.3.2. <i>Similaridade dos perfis de Spoligotyping</i> .....	73
5.3.3. <i>Spoligotypes, TB-MDR e agravos associados</i> .....	75
6. DISCUSSÃO .....	77
6.1. Características da população estudada.....	77
6.2. <i>Spoligotyping</i> .....	81
7. CONCLUSÕES .....	85
8. PERSPECTIVAS .....	87
9. LIMITAÇÕES .....	89
Referências.....	91
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento .....	111

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de caráter crônico, causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta principalmente os pulmões (PANDOLFI et al., 2007; WHO, 2014a). Ela é transmitida de forma direta por via aérea, pela inalação de partículas contendo no seu interior o bacilo, proveniente de indivíduos com TB pulmonar ativa (CAMPOS, 2006; LEÃO; PORTAELS, 2007; PANDOLFI et al., 2007; PHILIPS; ERNST, 2012).

Entre as doenças infecciosas, a TB é uma das que mais mortes têm causado no mundo. Estima-se que aproximadamente dois bilhões de pessoas (um terço da população mundial) estejam infectadas pelo bacilo causador da TB. Estima-se que no ano de 2013, tenham ocorrido 9 milhões de casos novos e que 1,5 milhão de pessoas tenham morrido devido a doença (WHO, 2014a). No Brasil, no mesmo ano, foram diagnosticados 71.123 casos novos e, aproximadamente, 4.600 pessoas morreram em decorrência da TB (BRASIL, 2014).

No sistema prisional a TB constitui, em várias partes do mundo, um importante problema de saúde pública (NYANGULU et al., 1997; AERTS et al., 2000; WHO, 2014c), apresentando taxas de casos notificados de até 81 vezes maiores que na população geral (DARA; ACOSTA, 2014; WHO, 2014c). A permanência por tempo prolongado em lugares fechados e com pouca ventilação, a superlotação, as condições precárias de vida e as altas taxas da infecção pelo HIV dentro do sistema prisional são fatores que facilitam a transmissão e interferem no curso natural da doença, contribuindo para os altos índices de TB nas prisões. Esses ambientes prisionais, muitas vezes negligenciados, podem caracterizar reservatórios da TB latente e para a transmissão de TB multidroga resistente (TB-MDR), além de representarem uma ameaça aos indivíduos da comunidade (BAUSSANO et al., 2010; RAVIGLIONE et al., 2012; DARA et al., 2013; ALAVI et al., 2014; WHO, 2014a; WHO, 2014c; DARA et al., 2015).

A configuração da TB dentro de presídios e penitenciárias pode desempenhar um papel crítico no controle global da doença. Estudos de epidemiologia molecular são ferramentas importantes para identificar determinantes de distribuição e transmissão da TB na população carcerária, visando a possibilidade do desenvolvimento de estratégias de

intervenção e prevenção da doença. O Estado de Santa Catarina dispõe de poucos dados epidemiológicos clássicos ou moleculares em relação à TB no sistema prisional que permitam avaliar a circulação e distribuição de estirpes de *M. tuberculosis*, o que dificulta o entendimento da dinâmica da doença na população carcerária, reforçando, assim, a importância da realização de estudos epidemiológicos da TB, o que se faz importante para o controle da doença.

Com isso, justifica-se o estudo da epidemiologia molecular de estirpes de *M. tuberculosis* circulantes em unidades do sistema prisional do Estado de Santa Catarina, correlacionando as estirpes caracterizadas com dados clínico-epidemiológicos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Agente etiológico

A TB é uma doença causada por bactérias que compõem o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, o qual é composto por *M. tuberculosis*, seu principal representante, e outras oito espécies intimamente relacionadas (*M. microti*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi* e *M. orygis*) (van INGEN et al., 2012; CDC, 2013; EUZEBY, 2014a). Estas são bactérias do gênero *Mycobacterium*, pertencentes à família *Mycobacteriaceae*, subordem *Corynebacterineae*, ordem *Actinomycetales*, subclasse *Actinobacteridae*, classe *Actinobacteria* e domínio *Bacteria* (PANDOLFI et al., 2007; EUZEBY, 2014b).

*M. tuberculosis* é um bacilo reto ou ligeiramente curvo, imóvel, não esporulado, não encapsulado, que mede de 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura. É um patógeno intracelular aeróbio estrito que necessita de oxigênio para crescer e se multiplicar. Os tecidos infectados caracterizam-se por sua elevada tensão regional de oxigênio. Por ser capaz de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, é considerado um parasito intracelular facultativo, de virulência variável (CAMPOS, 2006). *M. tuberculosis* se cora mal pela coloração de Gram, mas é considerado Gram positivo pelas características da sua parede celular, sendo corado pelo método de Ziehl-Neelsen. Essa técnica utiliza a carbolfucsina, a qual confere coloração vermelha às micobactérias. Por resistirem ao descoloramento subsequente com solução álcool-ácido, receberam a designação “bacilos álcool-ácido resistentes” (BAAR) (GUTIERREZ et al., 2001; ROSEMBERG; TARANTINO, 2002).

O que confere ao bacilo tal característica tintorial é o fato de possuir um alto teor de lipídios, aproximadamente 60%, compondo sua parede celular (NEYROLLES; CHRISTOPHE, 2011). Esta é formada por uma camada espessa de peptidoglicano ligada covalentemente a cadeias de arabinogalactano, as quais se encontram esterificadas com ácidos micólicos (GUENIN-MACÉ, SIMÉONE, DEMANGEL, 2009). A camada lipídica confere às micobactérias outras características além da resistência à descoloração por álcool-ácido, como caráter hidrofóbico, resistência a antibióticos e a diversos agentes químicos,

capacidade de formar biofilme e propriedades imunológicas importantes (ROSEMBERG, TARANTINO, 2002; BARRERA, 2007).

O genoma da cepa *M. tuberculosis* H37Rv foi o primeiro a ser totalmente sequenciado. Ele compreende 4.411.529 pares de base (pb) e um conteúdo G+C (guanina e citosina) de 65,6% que se apresenta relativamente constante ao longo do genoma (COLE et al., 1998). A maioria das recombinações gênicas ocorre por meio de transposons, os quais são elementos instáveis e têm o potencial de causar rearranjos, tais como transposição, inversão, deleção e duplicação (MOSTRÖM et al., 2002). Os transposons mais simples são as sequências de inserção (IS) e mais de 14 tipos diferentes destas sequências já foram identificadas no genoma de *M. tuberculosis*. As IS geram polimorfismo genético e, por isso, são utilizadas com frequência para discriminar estirpes (COLE et al., 1998; MOSTRÖM et al., 2002).

## **2.2. Transmissão, fisiopatogênese e manifestações clínicas**

A transmissão da tuberculose se dá por via aérea pela inalação de aerossóis contendo no seu interior o bacilo. Esses aerossóis são produzidos pela pessoa portadora da TB pulmonar ativa (indivíduos bacilíferos), por meio de tosse, espirro ou fala. As gotículas mais pesadas depositam-se rapidamente no solo (ou em superfícies), enquanto as mais leves podem permanecer em suspensão por diversas horas. Somente os núcleos secos das gotículas, com diâmetro de até 5 µm e com 1 a 2 bacilos em suspensão, podem atingir os bronquíolos e alvéolos. Após a inalação, essas gotículas são levadas até a árvore brônquica e atingem os alvéolos, onde os bacilos iniciarão o processo infeccioso, caso consigam ultrapassar os mecanismos de defesa inespecíficos e multiplicar-se dentro dos macrófagos alveolares (PANDOLFI et al., 2007; BRASIL, 2009; WILDNER et al., 2011; PHILIPS; ERNST, 2012; WHO, 2014c).

Uma vez que os macrófagos são ativados, diversas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias são liberadas. Uma cascata inflamatória é iniciada por meio das células da resposta imunológica com consequente ativação de linfócitos T-helper. O recrutamento de células T, células B, macrófagos ativados e outros leucócitos leva ao estabelecimento do granuloma. No início deste processo, antes do confinamento da infecção na forma de granuloma, há a difusão dos bacilos para os gânglios linfáticos, ocorrendo uma bacteremia de baixo nível que possibilita a difusão sistêmica de *M. tuberculosis*. Esta disseminação hematogênica

ocorre mais frequentemente em regiões do corpo que são altamente oxigenadas, podendo resultar em TB disseminada ou em formas pulmonares e extrapulmonares da doença (ROCK et al, 2008; NUNES-ALVES et al., 2014).

Estima-se que um paciente com TB pulmonar ativa e bacilífero possa infectar de 10 a 15 pessoas em um ano, se não tratado, sendo que o risco de transmissão da doença entre contatos casuais é de 0,2 a 2% e de 5 a 20% entre contatos intradomiciliares ou institucionais (WHO, 2014b).

Os sintomas mais frequentes da TB são tosse persistente produtiva, com muco e eventualmente sangue, febre, sudorese noturna, inapetência, palidez e emagrecimento. Pode-se encontrar, no exame físico, linfadenomegalia, que pode estar relacionada à ocorrência concomitante de TB extrapulmonar ou à coinfeção pelo HIV. Em alguns casos podem apresentar sintomas aparentemente simples ou, ainda, não demonstrar nenhum indício da doença (GUTIERREZ et al., 2001; BRASIL, 2011b).

### **2.3. Epidemiologia**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano de 2013, 9 milhões de pessoas tenham desenvolvido TB no mundo, correspondendo a uma taxa de incidência de 126/100.000 habitantes, e, destas, 1,1 milhão (13%) eram soropositivos para HIV. Estima-se, também, que 1,5 milhão de pessoas morreram devido a essa doença, desses 360.000 eram HIV soropositivos. Da incidência anual, 82% dos casos ocorreram em 22 países identificados como detentores da maior carga de TB, dos quais o Brasil ocupa o 16º lugar (WHO, 2014a).

O Brasil diagnosticou 71.123 casos novos de tuberculose no ano de 2013, o que corresponde a uma taxa de incidência de 35,4/100.000 habitantes. Pôde-se observar ao longo dos anos uma redução de 20,4% dessa taxa comparando-se os anos de 2003 (44,4/100.000 habitantes) e 2013 (BRASIL, 2014).

Baseado nos dados demográficos publicados pelo IBGE e o número de casos de tuberculose por sexo, no ano de 2012, o sexo masculino apresentou um coeficiente de incidência de 50,2/100.000 habitantes (2,1 vezes maior que o do sexo feminino), sendo que a faixa etária mais acometida entre os homens foi de 40 a 59 anos e entre as mulheres de 20 a 39 anos. Em 2013, do total de casos novos diagnosticados, 85,7% apresentaram a forma clínica pulmonar, e, destes,

65,2% eram bacilíferos (principais responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão da doença quando não tratados de forma adequada). Dos casos de tuberculose pulmonar bacilífera, no ano de 2012, 70,6% tiveram cura e 10,5% abandono de tratamento. Dos casos diagnosticados com TB no Brasil, em 2013, 59,2% realizaram testes para HIV e foi verificada uma coinfeção TB-HIV de 9,8% (BRASIL, 2014).

O Estado de Santa Catarina encontra-se entre aqueles com as mais baixas taxas de incidência de TB, 28,2/100.000 habitantes (BRASIL, 2014), porém alguns municípios apresentam taxas iguais e/ou superiores às do Brasil e de outros países, nos quais a situação da TB é muito grave. Itajaí e Balneário Camboriú apresentam taxa de incidência de 94,7/100.000 habitantes e 50,3/100.000 habitantes, respectivamente (DIVE, 2008), e Florianópolis 55,4/100.000 habitantes (BRASIL, 2014).

Em Santa Catarina, no ano de 2012, 74,8% de casos de tuberculose pulmonar bacilífera tiveram como encerramento a cura e 11,6%, abandono de tratamento. Em 2013, aproximadamente 75,5% das pessoas diagnosticadas com TB realizam testagem para HIV, sendo verificada coinfeção TB-HIV em 19,2% dos casos (BRASIL, 2014).

Estima-se que, mundialmente, 480.000 pessoas tenham desenvolvido TB-MDR e, destes, uma média de 9,0 % tiveram TB extensivamente droga resistente (TB-XDR). Se todos os pacientes com TB que tiveram seus casos notificados em 2013 (6,1 milhões) tivessem realizado teste de sensibilidade a antimicrobianos, estima-se que 300.000 casos de TB-MDR teriam sido diagnosticados no mundo (WHO, 2014a).

#### **2.4. Tuberculose e HIV**

Em indivíduos coinfectados, a interação que ocorre entre o HIV e *M. tuberculosis* é sinérgica e bidirecional, levando ao agravamento de ambas as infecções. *M. tuberculosis* favorece o aumento da replicação viral e acelera a evolução natural do HIV, enquanto o HIV promove a progressão da TB latente para TB ativa e aumenta a susceptibilidade à infecção por *M. tuberculosis* (PALMERO, 2007; KWAN; ERNST, 2011; BRUCHFELD; CORREIA-NEVES; KÄLLENIUS, 2015).

Acredita-se que o aumento da resposta pró-inflamatória gerada pela TB ativa seja responsável pelo aumento da transcrição do HIV, assim como níveis mais elevados de TNF- $\alpha$ , produzidos durante a resposta imune contra *M. tuberculosis*, estão associados com cargas



virais mais elevadas em indivíduos coinfectados (TOOSSI, 2003; KWAN; ERNST, 2011; CORREIA-NEVES; KÄLLENIUS, 2015).

A infecção pelo HIV exerce grande influência no curso natural da TB (CORBETT et al., 2003; HOUBEN et al., 2011). A principal característica da imunossupressão, em indivíduos HIV soropositivos, é a depleção das células T CD4+, as quais têm um papel importante na proteção contra a progressão da TB (MOIR; CHUN; FAUCI, 2011; BRUCHFELD; CORREIA-NEVES; KÄLLENIUS, 2015). A produção de INF- $\gamma$ , IL-2 e IL-4 pelas células T CD4+ é suprimida em indivíduos com a coinfeção. Essas citocinas são importantes para o desenvolvimento de uma resposta imune contra TB. Na coinfeção, há a presença de INF- $\gamma$  nos pulmões, devido a sua produção por células T CD8 +, contudo, não é suficiente para resolver a infecção (SUTHERLAND et al., 2010; MOUTINHO, 2011; PHILIPS; ERNST, 2012).

Enquanto em pessoas imunocompetentes o risco de desenvolver TB ativa é de 10 a 20% ao longo de sua vida, em pessoas HIV soropositivas esse risco aumenta para 10% ao ano (CORBETT et al., 2003; HOUBEN et al., 2011). Indivíduos HIV soropositivos são 29 vezes mais propensos a desenvolver TB do que aqueles que são HIV soronegativos (WHO, 2014a).

Segundo dados da OMS, no ano de 2013, a incidência dos casos fatais de TB foi quase três vezes maior em pessoas infectadas pelo HIV (32,7%), se comparadas com as não infectadas (12,2%) (WHO, 2014a).

## **2.5. Tratamento**

Uma vez diagnosticada a TB é uma doença curável desde que seja empregada a associação medicamentosa e de modo regular, evitando a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos (BRASIL, 2011a). No ano de 2013, a taxa de sucesso de tratamento no mundo foi de aproximadamente 86% dos casos novos de TB (WHO, 2014a).

De forma geral, o esquema terapêutico utilizado no tratamento da TB deve ter atividade bactericida precoce visando diminuir a transmissão da doença a partir de indivíduos bacilíferos já no início do tratamento, ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes e ser capaz de eliminar os bacilos em estado de latência, evitando a recidiva da doença (BRASIL, 2011a).

No Brasil, o tratamento para TB é feito, obrigatoriamente, na rede pública de saúde e fornecido gratuitamente pelo Ministério da Saúde (MS). Os fármacos de primeira linha que integram os dois esquemas básicos preconizados pelo MS para o tratamento da TB são isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E). Os esquemas são compostos por duas fases de tratamento, uma intensiva, com duração de 2 meses, e outra de manutenção, de 4 meses, sendo indicados para casos novos e retratamento (seja recidiva ou retorno após abandono) de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar, exceto a forma meningoencefálica, na qual fase de manutenção tem a duração de 7 meses. Preconiza-se a solicitação de cultura, identificação da espécie e teste de sensibilidade em todos os casos de retratamento, sendo o mesmo recomendado para todos os casos com baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2015a).

O esquema em que se administra R, H, Z e E em um comprimido de dose fixa combinada, por dois meses, seguidos de R e H por mais 4 meses é indicado para adultos e adolescentes (>10 anos). Já para crianças, administra-se R, H e Z por dois meses seguido de R e H por mais 4 meses. A dose a ser administrada irá variar de acordo com o peso do paciente. O MS preconiza também o tratamento da TB latente com isoniazida, se for descartada a doença ativa, por um período mínimo de seis meses (BRASIL, 2011a).

Dentre os fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB, a isoniazida e a rifampicina são os que possuem maior poder bactericida, diminuindo rapidamente a transmissibilidade entre os indivíduos. Esses dois fármacos são ativos em todas as populações bacilares sensíveis (intracavitárias, em granulomas ou intracelulares). A rifampicina é o fármaco com maior poder esterilizante e atividade nas lesões caseosas, sendo essencial, na redução da ocorrência de recidiva da doença. A pirazinamida é ativa somente em meio ácido (no interior dos macrófagos), atuando na eliminação dos bacilos persistentes e na esterilização das lesões. O etambutol é um fármaco bacteriostático de baixa potência utilizado para prevenir a emergência de bacilos resistentes (CAMPOS, 2007; BRASIL, 2011a; SOUTH AFRICA, 2014).

## **2.6. Resistência aos antimicrobianos**

O surgimento de resistência em estirpes de *M. tuberculosis* foi observado logo após a introdução dos primeiros fármacos para o tratamento de TB (LEÃO, PORTALES, 2007).

Tratamentos com o esquema básico em pacientes infectados por bacilos que apresentam resistência têm sido associados ao aumento do risco de recidiva, falência e ampliação do padrão de resistência, incluindo o desenvolvimento de multirresistência (BRASIL, 2011a).

No Brasil e no mundo aceita-se o conceito de TB-MDR quando a infecção acontece por uma estirpe resistente a, pelo menos, H e R – os dois fármacos mais efetivos na terapia antimicobacteriana. A TB-MDR gera uma grande preocupação, pois as taxas de cura são menores e os fármacos de segunda linha são menos efetivos, mais tóxicos, além de serem muito mais caros (DYE, 2009; WHO, 2010; BRASIL, 2011a).

Estirpes de *M. tuberculosis* extensivamente resistentes (XDR) foram caracterizadas e definidas como estirpes que, além de serem MDR, também são resistentes a qualquer fluoroquinolona e ainda a mais um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (canamicina, capreomicina ou amicacina). Segundo a OMS, TB-XDR foi reportada por 100 países, incluindo o Brasil. Esse tipo de resistência é especialmente preocupante, porque pode representar uma doença incurável e altamente letal (RAVIGLIONE, SMITH, 2007; DYE, 2009; WHO, 2014a).

Este cenário reforça a necessidade de medidas para o controle de disseminação das estirpes MDR e XDR, incluindo o desenvolvimento de testes rápidos para a detecção destas cepas, evitando atrasos no início de um tratamento adequado (CHAN, ISEMAN, 2008; DYE, 2009).

## **2.7. Diagnóstico da TB**

### *2.7.1. Imunológico*

Testes baseados na resposta imune contra o bacilo da TB podem indicar probabilidade de um indivíduo ter a infecção latente. A prova tuberculínica (PT) e o teste IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) podem ser utilizados em combinação com raio-X de tórax, exame físico, história clínico-epidemiológica do paciente para estabelecer um diagnóstico de TB latente (WHO, 2011; CDC, 2014; DE KEYSER, DE KEYSER, DE BAETS, 2014; CAMPBELL et al., 2015).

A prova tuberculínica, também conhecida como PPD (*Purified Protein Derivative* – derivado purificado de fração proteica antigênica do bacilo), é utilizada como exame complementar, na identificação de indivíduos que tiveram contato com *M. tuberculosis* (BRASIL, 2011a). Consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico do bacilo, que induz uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, na qual a ativação de macrófagos dependentes de células T e inflamação causam uma lesão tecidual denominada indurado (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; GOLETTI; SANDUZZI; DELOGU, 2014). A leitura e a interpretação da PT devem ser realizadas no prazo de 48 a 72 horas após a inoculação. Deve-se fazer a medida do maior diâmetro transverso da área do indurado (BRASIL, 2011a; CDC, 2014). Essa prova tem baixa especificidade em locais de grande cobertura da vacina BCG ou com alta exposição às micobactérias não tuberculosas (MNTs), uma vez que é preparada a partir de *M. bovis* BCG e MNTs (JASMER, NAHID, HOPEWELL, 2002).

O teste IGRA, para detecção de IFN- $\gamma$ , caracteriza um grande avanço no diagnóstico da TB latente, o qual era realizado exclusivamente pela prova tuberculínica. O princípio desse teste é baseado na detecção de IFN- $\gamma$  já que linfócitos T de indivíduos infectados por *M. tuberculosis* respondem a reestimulação com antígenos específicos da bactéria produzindo essa citocina (SLIM-SAIDI et al., 2015). O IGRA possui alta especificidade, mesmo em indivíduos vacinados com a BCG, mas assim como a PT, não diferenciam a infecção latente da TB ativa (WHO, 2011).

### 2.7.2 Radiológico

A radiografia de tórax é um método diagnóstico de grande importância na investigação da tuberculose. Diferentes achados radiológicos apontam para a suspeita de doença ativa ou doença passada e, também, o tipo e a extensão do comprometimento pulmonar. A radiografia deve ser solicitada para todos os pacientes com suspeita clínica de TB pulmonar. Espera-se identificar até 85% dos casos de TB pulmonar com esse método, pois cerca 15% dos casos não apresentam alterações radiológicas, principalmente os indivíduos imunossuprimidos (BURRIL, 2007; BRASIL, 2011a).

Em pacientes com suspeita clínica, o exame radiológico permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose ou de outras

doenças, sendo indispensável a realização de exame bacteriológico (BRASIL, 2011a).

### 2.7.3 *Laboratorial*

A baciloscopia é baseada na pesquisa de BAAR em esfregaços de amostras clínicas. No Brasil, os esfregaços são geralmente corados com o método Ziehl-Nielsen, embora a OMS também recomende a coloração com auramina O (BRASIL, 2008). Trata-se de uma metodologia simples, rápida e de baixo custo (BRASIL, 2008; BRASIL, 2009; DESIKAN, 2013), através da qual se pode estimar a quantidade de bacilos presente na amostra (CHERIAN, THOMAS, 2011; WILDNER et al., 2011). Essa metodologia é importante por permitir o acompanhamento do tratamento, o que irá determinar se a terapia está sendo eficiente (BRASIL, 2009).

A principal desvantagem da baciloscopia é a sensibilidade limitada. O número mínimo de BAAR necessário para produzir um resultado positivo é estimado em 5000 bacilos/mL de amostra. Nos casos em que o número de bacilos é inferior, estima-se em 10% a chance de se observar BAAR. Segundo estudos, em amostras pulmonares, a sensibilidade da baciloscopia pode variar de 20 a 80%, dependendo do número de bacilos na amostra e do número de amostras testadas (WHO, 2006b; BRASIL, 2008; BRASIL, 2011a; CHERIAN, THOMAS, 2011; PARSONS et al., 2011), valor que é reduzido para 20 a 40% em locais com alta incidência de coinfeção pelo HIV, pois é comum na coinfeção ocorrência de amostras paucibacilares (CHEGOU et al., 2011).

A cultura é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico de micobactérias (WHO, 2006; BRASIL, 2008; CHEGOU et al., 2011). Permite a multiplicação e o isolamento de BAAR, a partir da sementeira da amostra clínica, em meios de cultura específicos para micobactérias (BRASIL, 2008). É um método de elevada sensibilidade no diagnóstico da TB pulmonar, podendo aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença em casos com baciloscopia negativa. É capaz de detectar de 10 a 100 bacilos/mL na amostra (BRASIL, 2008; WHO, 2010; BRASIL, 2011a). Permite a posterior identificação da espécie de micobactéria isolada, realização do teste de sensibilidade a antimicrobianos e estudos epidemiológicos (WHO, 2006; BRASIL, 2008; BRASIL, 2011a; CHEGOU et al., 2011).

Os métodos clássicos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos a base de ovo, sendo os de Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh os mais comumente utilizados. São métodos de baixo custo e que apresentam um índice de contaminação menor. Contudo, o tempo de detecção do crescimento bacteriano nesse meio varia de 14 a 30 dias e pode se estender por até oito semanas, sendo essa a sua principal desvantagem como metodologia para diagnóstico de micobactérias (CHENG; YEW; YUEN, 2005; WHO, 2006; BRASIL, 2011a).

Com o desenvolvimento da cultura líquida foi possível agilizar o tempo de crescimento do bacilo. Ela é mais rápida e mais sensível que a cultura convencional em meio sólido (CHIEN et al., 2000; TORTOLI, PALOMINO, 2007; BATTAGLIOLI et al., 2014). Sistemas automatizados de cultura líquida diminuem o tempo de identificação para aproximadamente 14 dias, como é o caso do MGIT™ (Becton, Dickinson and Company), utilizado no Brasil por grande parte dos laboratórios de referência estadual para Tuberculose (TORTOLI, PALOMINO, 2007; BRASIL, 2008; PARSONS et al., 2011; BATTAGLIOLI et al., 2014; BRASIL, 2014).

Outras metodologias utilizadas para o diagnóstico da TB são as que promovem a amplificação de ácidos nucleicos, como a reação de cadeia da polimerase (PCR). A técnica de PCR baseia-se na amplificação enzimática de uma sequência específica de DNA. Uma fita simples de DNA é utilizada como molde para a síntese de novas fitas complementares pela ação da enzima Taq DNA polimerase. Oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) são necessários para indicar o início da sequência a ser amplificada pela DNA polimerase que adiciona nucleotídeos, presentes na reação, à fita-molde (ROSSETTI; SPERHACKE, 2006; TAKAHASHI, TAMURA, TAKASU, 2012). A utilização da PCR no diagnóstico fornece um resultado em pouco tempo, com sensibilidade maior do que a baciloscopia e mais rápido do que a cultura, especialmente em casos paucibacilares (WILSON, 2011; LIRA et al., 2012). Os alvos moleculares mais utilizados são a sequência de inserção IS6110, o gene 16S rRNA e o gene da proteína MPB64/MTP64 (MEHTA et al., 2012).

O GeneXpert MTB / RIF (Cepheid Inc.) é um sistema automatizado, baseado na metodologia de PCR em tempo real que utiliza sondas de hidrólise do tipo *molecular beacons* para a detecção de *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina. É um teste rápido e fácil de usar, os resultados são obtidos em duas horas, requer o mínimo de instalações de biossegurança e tem uma alta sensibilidade em TB

pulmonar com baciloscopia negativa (HELB et al., 2010; BUNSOW et al., 2014). Este método não é recomendado, entretanto, para monitoramento do tratamento. A OMS endossou o uso do GeneXpert MTB / RIF para programas nacionais de tuberculose em países em desenvolvimento, como parte da Estratégia Global de Prevenção da TB pós 2015 (FRIEDRICH et al., 2013; BOYLES et al., 2014; WHO, 2014a). No Brasil, esse teste já foi implementado em Laboratórios Centrais e outros laboratórios públicos de cidades com mais de 200 casos de TB notificados no ano de 2012.

## **2.8. Teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)**

O TSA é o exame laboratorial realizado para detectar o perfil de sensibilidade dos isolados de *M. tuberculosis* aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose. A resistência é definida por resultados de testes bacteriológicos, como a diminuição da sensibilidade *in vitro* de um isolado de *M. tuberculosis* quando comparado a um isolado que nunca entrou em contato com o fármaco (BRASIL, 2008).

O Método das Proporções em meio Löwenstein-Jensen, por muito tempo, foi o mais utilizado. Esse método foi descrito por Canetti e colaboradores, publicado em 1963 e em uma versão simplificada em 1969. Ele detecta a proporção de bacilos resistentes contidos em uma amostra de *M. tuberculosis*, mediante uma concentração do fármaco que é capaz de inibir o desenvolvimento das células sensíveis, mas não o das células resistentes (concentração crítica) (CANETTI et al., 1963; CANETTI et al., 1969; BRASIL, 2008).

Quatro fármacos são utilizados no teste de sensibilidade (H, R, E e S), com a proporção crítica de 1% e as concentrações críticas de 0,2 µg/mL, 40 µg/mL, 2 µg/mL e 4 µg/mL, respectivamente. O teste de sensibilidade em meio sólido também possui a desvantagem de ser demorado, assim como a cultura, pois a leitura dos resultados é feita após 42 dias de incubação (BRASIL, 2008).

Atualmente, os sistemas comerciais automatizados são a opção mais utilizada para a realização do TSA. Com a utilização dessa metodologia o tempo de detecção de resistência diminui para 5 a 12 dias. Uma suspensão padronizada dos bacilos, após seu crescimento em meio sólido ou líquido, é inoculada em 6 tubos diferentes. Quatro deles contêm os fármacos que serão testados (H, R, E e S), um contém ácido *p*-nitrobenzóico (PNB) e um tubo controle (sem adição de fármacos). Estes sistemas seguem o mesmo princípio do método das proporções,

utilizando concentrações de fármacos com atividade equivalente e proporções críticas de mutantes resistentes (BRASIL, 2008).

## 2.9. Epidemiologia Molecular

A epidemiologia molecular integra abordagens epidemiológicas convencionais com técnicas moleculares baseadas na caracterização de sequências de ácidos nucleicos ou de aminoácidos de um patógeno para identificar os determinantes da distribuição, transmissão e manifestação de uma doença na população, visando a possibilidade de intervenção e prevenção (FOXMAN, RILEY, 2001).

Ferramentas moleculares para análise de marcadores genéticos permitem classificar as estirpes de *M. tuberculosis* em diferentes famílias e analisar a distribuição dessas estirpes na população, além do estudo dos fatores de risco na dispersão da doença. As metodologias de genotipagem de *M. tuberculosis* mais utilizadas são o RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) da sequência de inserção IS6110, MIRU (*Mycobacterial Interspersed Repeat Units*) e *Spoligotyping* (*Spacer Oligonucleotide Typing*) (KREMER et al., 1999; MURRAY; ALLAND, 2002; GAGNEUX; SMALL, 2007; GILLESPIE, 2007).

### 2.9.1. RFPL da sequência IS6110

A análise do polimorfismo dos fragmentos de restrição da sequência de inserção IS6110 baseia-se na distribuição dessa sequência em diferentes estirpes, que é diferente entre os isolados não relacionados epidemiologicamente. O método utiliza a enzima de restrição PvuII e sondas que hibridizam na IS6110, diferenciando as estirpes pelo padrão do tamanho molecular dos fragmentos gerados (van EMBDEN et al., 1993).

O método de RFLP da sequência IS6110 é considerado padrão-ouro para genotipagem de isolados de *M. tuberculosis* e vem sendo utilizado em estudos epidemiológicos de TB devido a seu alto poder discriminatório. No entanto, o método é trabalhoso, demorado e é limitado pela necessidade de grande quantidade de DNA para sua realização. Além disso, quando aplicado em cepas com baixo número de cópias da sequência IS6110, geralmente inferior a seis, tem sua capacidade de discriminação diminuída, podendo apresentar padrões idênticos mesmo não sendo epidemiologicamente relacionadas. Neste



caso, há a necessidade da utilização de métodos de genotipagem complementares (van SOOLINGEN *et al.*, 1991; KREMER *et al.*, 1999; GOULDING *et al.*, 2000; JONSSON *et al.*, 2014).

### 2.9.2. MIRU-VNTR

A metodologia MIRU-VNTR baseia-se no número variável de repetições em tandem (*Variable number of tandem repeats* – VNTR) de unidades repetitivas de DNA (40 – 100 pb) micobacteriano (*Mycobacterial Interspersed Repetitive Units* – MIRUs) (SUPPLY *et al.*, 2000). Realiza-se a amplificação por PCR de múltiplos loci, utilizando iniciadores específicos, e determina-se o tamanho do produto amplificado, que reflete o número de cópias dos MIRU-VNTR alvo. A análise dos tamanhos pode ser realizada utilizando-se um sistema de capilaridade, eletroforese em gel ou HPLC (SUPPLY *et al.*, 2000; MAZARS *et al.* 2001; ALLIX *et al.*, 2004; EVANS *et al.* 2004). Diversas estirpes clínicas apresentam polimorfismo no número de repetições desses elementos em diferentes loci (SUPPLY *et al.*, 2000).

O poder discriminatório do método MIRU-VNTR é proporcional ao número de loci avaliado, em geral, quando se utiliza apenas 12 loci é menos discriminatório que o RFLP-IS6110. Quando se avalia um número maior de loci ou a análise é realizada em combinação com *Spoligotyping* o poder discriminatório se equipara ao do RFLP-IS6110 (MATHEMA *et al.*, 2006).

### 2.9.3 Spoligotyping

*Spoligotyping* é uma técnica amplamente utilizada para a genotipagem do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Analisa o locus DR (*Direct Repeats*), uma região cromossômica de 36 pb específica para esse Complexo. A análise acontece por meio da determinação da presença ou ausência de 43 espaçadores específicos, que são sequências não repetitivas de 34 a 41 pb que estão intercaladas com as regiões DRs (KAMERBEEK *et al.*, 1997; ARNOLD, 2006). As estirpes de *M. tuberculosis* apresentam variação no número de DR e na presença ou ausência de espaçadores específicos e os *spoligotypes* evoluem através da perda sucessiva de espaçadores, sem a habilidade de readquirir os espaçadores perdidos (ARNOLD, 2006). O polimorfismo dessa região cromossômica ocorre provavelmente pela recombinação homóloga entre

DRs e também por transposições do elemento de inserção IS6110, que está presente no locus DR de muitas linhagens de *M. tuberculosis* (KAMERBEEK *et al.*, 1997; van EMBDEN *et al.*, 2000; MATHEMA *et al.*, 2006).

A metodologia é baseada em uma PCR seguida de hibridização. A hibridização é realizada em uma membrana que contém oligonucleotídeos imobilizados, ligados previamente de forma covalente, específicos para cada uma das 43 sequências espaçadoras. O resultado final da hibridização é visualizado por meio de uma reação de quimioluminescência e os diferentes padrões de hibridização são interpretados pela presença ou ausência de cada sequência espaçadora analisada (GOYAL *et al.* 1997; KAMERBEEK *et al.*, 1997; SANTOS, KIPNIS, KIPNIS, 2007).

O *Spoligotyping* é um método rápido, de simples execução e que permite detecção e diferenciação de estirpes de *M. tuberculosis* simultaneamente, além de diferenciar os membros do complexo *M. tuberculosis* (KAMERBEEK *et al.*, 1997). Apresenta um poder discriminatório menor do que RFLP-IS6110 quando analisa estirpes com alto número de cópias de IS6110, no entanto, é maior quando a avaliação é realizada em estirpes com baixo número de cópias de IS6110 (KANDUMA *et al.*, 2003).

Possui reprodutibilidade alta, pois seus resultados são expressos através de padrões que podem ser facilmente analisados em programas de computador, o que permite a realização de estudos com um grande número de amostras e facilita a comparação de resultados intra e interlaboratoriais (GOYAL *et al.*, 1997; KREMER *et al.*, 1999; MATHEMA *et al.*, 2006). Instituiu-se um banco mundial de padrões de *Spoligotyping*, de acesso livre, o SITVIT WEB (*Institute Pasteur de La Guadeloupe*, França), com o intuito de facilitar a avaliação da distribuição global do complexo *M. tuberculosis*. Este banco de dados é composto por mais de 62.500 isolados clínicos do complexo *M. tuberculosis* obtidos de 153 países. Os *spoligotypes* comuns a mais de um isolado são designados *Shared Types* (ST) e a cada um deles são atribuídos um número *Shared International Type* (SIT). Os padrões genéticos que são reportados em somente um isolado clínico são designados *Orphan* (DEMAY *et al.*, 2012). Seu livre acesso e a facilidade da apresentação dos dados permitem a ampla utilização das informações para o estabelecimento de análises e comparações genéticas e epidemiológicas (BRUDEY *et al.*, 2006).

Com base no padrão de *Spoligotyping*, diferentes famílias foram identificadas e agrupadas em Grupos Genéticos Principais (PGG –

*Principal Genetic Group*). Os grupos genéticos *Indo-Oceanic*, *East Asian*, *East African-Indian*, *West African lineage I e II* compreendem as famílias EAI, Beijing, CAS, AFR2 e AFR1, respectivamente, e formam o PGG1. O grupo genético *Euro American* predomina na América do Sul, América Central, Europa e África e compreende as famílias *Haarlem*, LAM, T, S e X. Esse grupo genético forma o PGG2 e o PGG3, sendo o primeiro formado pelas famílias LAM e X, e o segundo, pela família T e outras famílias que ainda não foram muito bem classificadas (BRUDEY et al., 2006; GAGNEUX; SMALL, 2007; RASTOGI; SOLA, 2007).

## **2.10. A Tuberculose no Sistema Prisional**

Existem, atualmente, mais de 10,2 milhões de pessoas mantidas em ambientes penitenciários em todo o mundo (WALMSLEY, 2013). Segundo dados do Departamento Penitenciário Nacional (DEPEN, do Ministério da Justiça), a população carcerária do Brasil aumentou de 361.402 em 2005 para 563.526 em 2014. Em um período de nove anos essa população privada de liberdade cresceu 55,9%, cerca de dez vezes mais do que o crescimento populacional, já que a população brasileira cresceu 8,4% nesse mesmo período. Os detentos brasileiros são, em sua maioria, homens (82%), na faixa etária de 20 a 49 anos, com baixa escolaridade e provenientes de grupos de baixo nível socioeconômico (BRASIL, 2015b).

No sistema prisional a TB constitui, em várias partes do mundo, um importante problema para a saúde (NYANGULU et al., 1997; AERTS et al., 2000; WHO, 2014c).

A taxa de casos notificados de TB em prisões é de 5 a 81 vezes maior do que na população em geral, ocorrendo uma alta incidência de TB no sistema prisional de países com alta prevalência da doença (DARA, ACOSTA, 2014; WHO, 2014c). Na Rússia e na Geórgia, a prevalência encontrada foi superior a 5.000/100.000 habitantes e nas repúblicas que formavam a antiga União Soviética, a TB é 200 vezes mais prevalente entre os prisioneiros do que na população geral, com índices de mortalidade de até 24% (DROBNIOWSKI, 1995; REYES, CONINX, 1997; AERTS et al., 2000). No Brasil, segundo dados do último Boletim Epidemiológico de Tuberculose do MS, o coeficiente de incidência da doença na população carcerária foi de 936,9/100 mil habitantes, no ano de 2012 (BRASIL, 2014). Nas prisões do Rio de Janeiro, foi encontrada uma taxa incidência de 2.081,2/100.000

habitantes, no ano de 2010, 36 vezes maior que na população geral do estado (BRASIL, 2012). Nas prisões do estado de Santa Catarina, dados do ano de 2012 apontam uma taxa incidência de mais de 800/100.000 habitantes (DIVE, 2014).

Dos casos de TB que ocorreram no sistema prisional brasileiro, no ano de 2011, 91,4% foram em pessoas do sexo masculino (BRASIL, 2012).

O principal fator associado ao alto índice de TB nas prisões é a aglomeração e, nesse aspecto, o Brasil conta uma média de 2,5 presos por vaga no sistema prisional, a mesma encontrada no estado de Santa Catarina (BRASIL, 2015b). Uma vez presos, os detentos permanecem confinados em lugares fechados com ventilação limitada e grande concentração de pessoas, por períodos prolongados de tempo. Outros fatores são determinantes, tais como altas taxas de infecção pelo HIV, uso de substâncias psicoativas e álcool e nutrição inadequada. Esses fatores são altamente favoráveis à disseminação da TB, aumentando exponencialmente o risco de transmissão e progressão da doença (GLASER; GREIFINGER, 1993; BAUSSANO et al., 2010; RAVIGLIONE et al., 2012; DARA et al, 2013; ALAVI et al., 2014; WHO, 2014a; WHO, 2014c; DARA et al., 2015).

Além dos agravos dentro das prisões, há o problema da intensa mobilidade da população carcerária entre uma prisão e outra, contribuindo para o processo de disseminação da TB entre as unidades prisionais. O impacto da TB no sistema prisional não se limita aos detentos, afeta também a comunidade relacionada – familiares e funcionários das unidades prisionais – durante e após a detenção. Os muros são irrelevantes diante do movimento de indivíduos entre o sistema prisional e a comunidade (OLIVEIRA; CARDOSO, 2004; WHO, 2014c).

Pode-se notar que as diretrizes básicas para o controle da TB não são observadas em grande parte dos presídios e penitenciárias. De acordo com orientações do Conselho Nacional de Política Criminal e Penitenciária, no Ministério da Justiça, uma rotina de identificação dos sintomáticos respiratórios deveria ser realizada no momento da admissão no sistema prisional, o que na maioria das vezes não acontece. Além disso, ainda existem pessoas já encarceradas e doentes, sem o devido diagnóstico e tratamento da TB. Somando-se a isso, ocorre também o descumprimento do tratamento preconizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), realizado sem acompanhamento e conseqüentemente com altos índices de abandono, podendo gerar a TB-MDR (REYES, CONINX, 1997; OLIVEIRA,

CARDOSO, 2004; SÁNCHEZ et al., 2006, 2007; DIUANA et al., 2008; NOGUEIRA, ABRAHÃO, 2009; BRASIL, 2010).

Políticas e estratégias que visem a intervenção e prevenção da TB devem ser desenvolvidas, para isso é fundamental que se tenha entendimento da dinâmica da doença nessa população. Assim, o conhecimento de dados de perfil da doença, transmissão, fatores de risco e resistência faz-se necessário, bem como, dados moleculares de caracterização de estirpes de *M. tuberculosis* que permitam avaliar sua distribuição. Estas observações reforçam a importância de pesquisas de epidemiologia molecular da TB no sistema prisional no território nacional e, principalmente, no Estado de Santa Catarina, visto que o Estado possui poucos dados epidemiológicos com relação à doença nessa população.



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Estudar a epidemiologia molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes em unidades do sistema prisional do Estado de Santa Catarina.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Genotipar estirpes de *M. Tuberculosis*, por *Spoligotyping*;
- Comparar os padrões de *Spoligotyping* obtidos no estudo com o banco mundial de *spoligotypes*;
- Analisar a frequência dos genótipos de *M. tuberculosis* circulantes em unidades do sistema prisional do Estado de Santa Catarina;
- Correlacionar os genótipos circulantes com o perfil de resistência aos antimicrobianos das estirpes e os dados clínico-epidemiológicos dos pacientes;
- Correlacionar o desfecho clínico (cura ou óbito) com as variáveis epidemiológicas e moleculares.





## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. Aspectos éticos**

O presente trabalho teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina em 08 de outubro de 2012, sob número 120.097.

### **4.2. Amostragem e critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo isolados clínicos de *M. tuberculosis* que tenham sido enviados ao LACEN-SC em Florianópolis para que fosse realizada identificação e/ou teste de sensibilidade a antimicrobianos, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014, provenientes de detentos de presídios ou penitenciárias do Estado de Santa Catarina que tenham aceitado participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **4.3. Baciloscopia**

A baciloscopia foi realizada utilizando-se o método de *Ziehl-Neelsen*, de acordo com as recomendações do Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias (BRASIL, 2008), no setor de Tuberculose do LACEN-SC ou nos laboratórios locais.

### **4.4. Cultura para Micobactérias**

Para o estudo molecular das estirpes no Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias – LBMM, as suspensões de colônias de *M. tuberculosis* do banco de amostras do LACEN-SC foram cultivadas em meios de cultura Ogawa-Kudoh (Laborclin – Brasil), incubadas a 37°C durante 28 dias para o isolamento de *M. tuberculosis*.

#### 4.5. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

O teste para a determinação fenotípica da sensibilidade dos isolados foi realizado no sistema automatizado BACTEC®-960-MGIT™ (BD – EUA), no LACEN-SC, conforme preconizado no Manual Nacional de Vigilância Laboratorial de Tuberculose e outras Micobactérias (BRASIL, 2008). Os antimicrobianos testados foram estreptomicina, isoniazida, rifampicina e etambutol.

#### 5.6. Extração de DNA

A partir de colônias isoladas de *M. tuberculosis*, foi realizada a extração de DNA utilizando o CTAB (brometo de cetiltrimetilamônio) por meio de modificação da metodologia descrita por van Soolingen e colaboradores (1994).

Inicialmente, colônias de *M. tuberculosis* foram transferidas para uma solução de 400 µL de TE 1X (solução tampão 10 mM Tris / 1 mM EDTA, pH 8,0) e submetidas a aquecimento a 90°C por 30 minutos, para inativação das estirpes. Adicionou-se 50 µL de lisozima (10 mg/mL) para a digestão da parede celular, e, a seguir, incubou-se *overnight* a 37°C. No dia seguinte, 70 µL de uma solução de SDS (10%) e 5 µL de proteinase K (10 mg/mL) foram adicionados e a solução foi incubada a 65°C por 10 minutos. Ao término dos 10 minutos, para que ocorresse a complexação de proteínas e lipídios, adicionou-se 100 µL de NaCl 5 M e 100 µL de uma solução de CTAB/NaCl (CTAB 10% em NaCl 5 M), essa mistura foi incubada por 10 minutos a 65°C. Para a separação do DNA foram adicionados 750 µL de clorofórmio/álcool isoamílico 24:1 e as fases foram separadas por centrifugação (5 minutos a 12.000 rpm). O DNA foi precipitado, a partir da fase aquosa, com 450 µL de isopropanol seguido de incubação *overnight* a -20°C. No dia seguinte, após a precipitação do DNA, realizou-se uma centrifugação por 15 minutos a 12.000 rpm e o sobrenadante foi desprezado. O DNA precipitado foi lavado com etanol 70% a frio, centrifugou-se por 5 minutos a 12.000 rpm e desprezou-se novamente o sobrenadante. O tubo foi colocado em banho-maria seco à 37°C por aproximadamente 1 hora até que o *pellet* secasse completamente. O DNA foi ressuscitado com 20 µL de tampão TE 1X e armazenado em geladeira até as análises moleculares.

## 4.7. Spoligotyping

### 4.7.1. PCR dos espaçadores do locus DR

Para a realização da PCR para amplificar os espaçadores do *locus* DR foram utilizados iniciadores *forward* e *reverse* que pareiam no final e no início de cada região repetitiva DR, respectivamente.

Cada reação teve como volume final 50  $\mu$ L e foi composta por 5  $\mu$ L de tampão 10X (10 mM Tris-HCl pH 8,1; 50mM KCl) (Invitrogen – EUA), 3 mM de MgCl<sub>2</sub> (Invitrogen – EUA), 20 pmoles de cada um dos iniciadores (Tabela 1) (Invitrogen – Brasil), 200  $\mu$ M desoxirribonucleotídeo trifosfato (dNTPs) (Promega – EUA), 2,5 U de Taq DNA polimerase (Invitrogen – EUA) e 1  $\mu$ L de DNA de cada amostra. As PCR foram realizadas sob as seguintes condições: 96°C por 3 minutos; 20 ciclos de 96°C por 1 minuto, 55°C por 1 minuto, 72°C por 30 segundos; e uma extensão final de 72°C por 5 minutos (KAMERBEEK et al., 1997).

**Tabela 1:** Iniciadores utilizados na PCR para *Spoligotyping*.

Iniciador	Sequência do Oligonucleotídeo
DRa	Biotina - 5' - GGTTTTGGGTCTGACGAC-3'
DRb	5' - CCGAGAGGGGACGGAAAC-3'

### 4.7.2. Hibridização do produto amplificado e detecção dos espaçadores

Para a hibridização na membrana de *spoligotyping*, 20  $\mu$ L da PCR foram diluídos em 150  $\mu$ L de SSPE 2X (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O 0,02 M, NaCl 0,36 M, EDTA 2 mM – pH 7,4) /SDS 0,1% e, para abertura da dupla-fita, foram incubados a 99°C por 10 minutos e resfriados em gelo imediatamente após terminar a incubação. As amostras foram aplicadas, com a ajuda de um *miniblotter* (Ocimum Biosolutions, Índia), em uma membrana comercial que continha um conjunto de 43 oligonucleotídeos imobilizados, cada um correspondendo a uma das sequências únicas dos espaçadores dentro do *locus* DR. A aplicação foi realizada em canalículos paralelos posicionados perpendicularmente aos 43 oligonucleotídeos imobilizados na membrana. Após a aplicação, o *miniblotter* com a membrana foi colocado em um forno giratório (Marconi, Brasil) por 60 minutos a 60°C. A membrana foi lavada 2 vezes em 250 mL de SSPE 2X/SDS 0,5% por 10 minutos a 60°C, em

uma garrafa circular. Adicionou-se a garrafa 1,25U de estreptavidina-peroxidase (Roche – Suíça) diluído em SSPE 2X/SDS 0,5%, a qual foi incubada por 50 minutos a 35°C. Em seguida, lavou-se a membrana 2 vezes em 250 mL de SSPE 2X-SDS 0,5% a 42°C por 10 minutos e 2 vezes com 250 mL de SSPE 2X à temperatura ambiente por 5 minutos. A detecção foi realizada utilizando o kit ECL™ (Amersham Biosciences - Inglaterra), em uma reação de quimioluminescência, para a sensibilização de um filme de radiográfico. A membrana foi transferida para para um chassi/écran radiográfico (Konex – Brasil), colocada em contato com o líquido de detecção ECL™ e foi coberta com um filme radiográfico (Fujifilm - Japão). E após incubação de 20 minutos realizou-se as etapas de revelação e fixação do filme (Kodak – EUA).

#### 4.7.3. Análise dos spoligotypes

Para interpretar o *spoligotyping*, observou-se o padrão de presença/ausência dos 43 espaçadores (Figura 1). Os perfis encontrados foram comparados com o banco mundial de *spoligotypes* The SITVIT WEB ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/query](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/query); Institute Pasteur de la Guadeloupe, França). Cada padrão do perfil corresponde a um SIT (Spoligotyping International Type) (KAMERBEEK et al., 1997; SOLA et al., 2001).

**Figura 1:** Exemplo de padrões de presença/ausência dos 43 espaçadores que são analisados para a identificação de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*.



#### 4.8. Análise Estatística

Os resultados obtidos foram analisados com o programa SPSS® *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS software, versão 17.0, EUA). As variáveis nominais foram sumarizadas como números absolutos e percentuais e as variáveis numéricas, como média e desvio padrão. Foram utilizados os testes de Qui-quadrado e Exato de Fisher para avaliar a associação entre as variáveis e comparar os resultados obtidos neste estudo com resultados de outros estudos, para este foi utilizado o site openepi.com. Considerou-se significativo um valor de  $p \leq 0,05$ .

O site miru-vnrplus.org foi utilizado para construção e avaliação do dendrograma de similaridade do método *spoligotyping* por meio do método UPGMA (*unweight pair group method with arithmetic mean*).

Foi considerado o valor de 100% de similaridade entre dois ou mais isolados para a definição de cluster (MARAIS et al., 2013) e de 90% a 99,9% similaridade para grupo de infecção recente (GIR) (ROSAS et al., 2013).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Amostragem

No presente estudo foram avaliados 95 isolados clínicos obtidos no banco de amostras do LACEN-SC. Esses isolados clínicos eram provenientes de detentos de seis unidades prisionais do Estado de Santa Catarina: Complexo Penitenciário do Estado (COPE), Presídio Masculino de Florianópolis, Presídio Masculino de Tubarão, Penitenciária Sul, Presídio Santa Augusta e Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI).

### 5.2. Descrição da População Estudada

Os dados demográficos, laboratoriais e clínico-epidemiológicos dos indivíduos foram consultados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Dos 95 casos avaliados no estudo, 14,7% (14/95) não foram notificados no sistema, portanto não foi possível obter nenhum dado além dos que estavam disponíveis nos registros do LACEN-SC – sexo, idade, unidade prisional e sensibilidade a antimicrobianos. Dos 14 casos que não tiveram notificação no SINAN, 11 eram provenientes do Presídio Masculino de Florianópolis, dois do CPVI e um do COPE.

Dentre os casos avaliados no estudo, 22,1% (21/95) eram provenientes do Complexo Penitenciário do Estado, 27,4% (26/95) do Presídio Masculino de Florianópolis, 10,5% (10/95) do Presídio Masculino de Tubarão, 2,1% (2/95) da Penitenciária Sul, 14,7% (14/95) do Presídio Santa Augusta e 23,2% (22/95) do Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (Tabela 2). A geolocalização das unidades prisionais pode ser visualizada na figura 1.

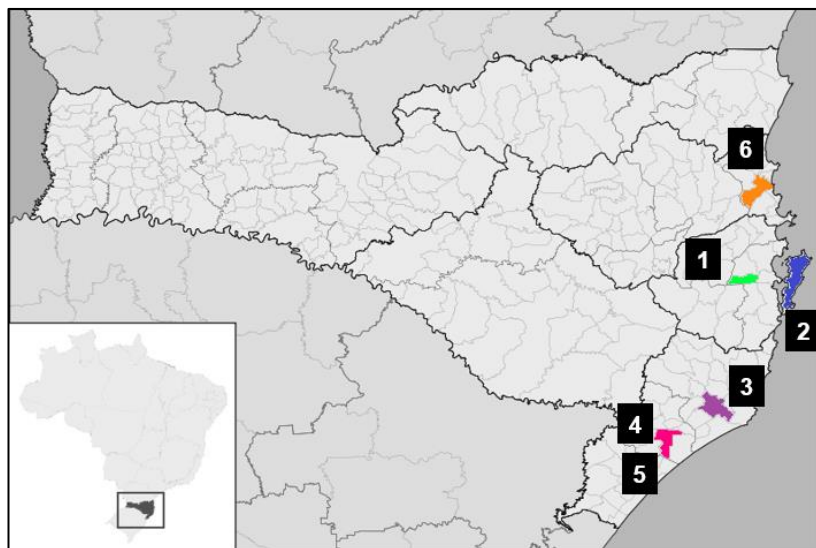
Considerando as regiões do estado, os casos distribuíram-se da seguinte forma: 49,4% (47/95) na Grande Florianópolis, 27,4% (26/95) na região Sul e 23,2% (22/95) no Vale do Itajaí.

A totalidade dos casos estudados compreendeu indivíduos do sexo masculino. A média de idade encontrada foi de  $27,73 \pm 7,10$  anos e variou de 19 a 53 anos, sendo que 2,1% (2/95) eram menores de 20 anos, 86,3% (82/95) entre 20 e 39 anos e 11,6% (11/95) entre 40 e 59 anos (Figura 2).

**Tabela 2:** Distribuição dos casos de TB do estudo de acordo com as Unidades Prisionais.

Unidades Prisionais no Estado de Santa Catarina	Porcentagem de casos de TB no estudo
Complexo Penitenciário do Estado (COPE) – São Pedro de Alcântara	22,1% (21/95)
Presídio Masculino de Florianópolis	27,4% (26/95)
Presídio Masculino de Tubarão	10,5% (10/95)
Penitenciária Sul	2,1% (2/95)
Presídio Santa Augusta	14,7% (14/95)
Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI)	23,2% (22/95)

**Figura 2:** Geolocalização das Unidades Prisionais que foram incluídas no estudo.



1 – Complexo Penitenciário do Estado (COPE); 2 – Presídio Masculino de Florianópolis; 3 – Presídio Masculino de Tubarão; 4 – Penitenciária Sul; 5 – Presídio Santa Augusta; 6 – Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI).



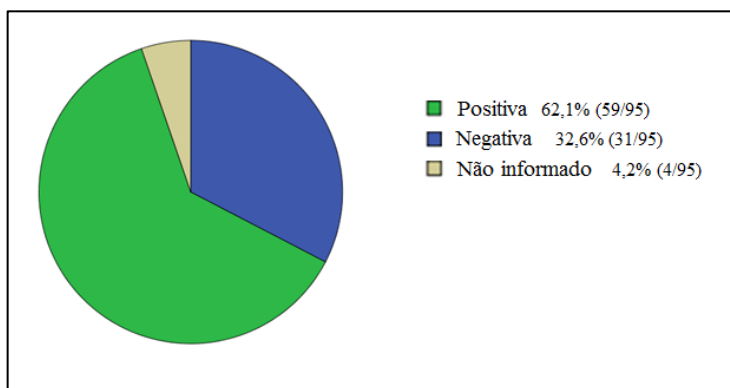
Dos indivíduos com notificação no SINAN, 70,4% (57/81) declaravam-se brancos, 8,4% (7/81) negros, 6,2% (5/81) pardos e em 14,8% (12/81) dos casos esse dado não foi registrado. Com relação ao nível de escolaridade, 2,5% (2/81) da população estudada era analfabeta, 58,1% (47/81) havia estudado até o ensino fundamental, 5,0% (4/81) até o ensino médio e 34,5% (28/81) não tiveram essa informação registrada (Tabela 3).

**Tabela 3:** Distribuição dos casos de TB do estudo de acordo com a escolaridade.

Escolaridade		Nº de Indivíduos	%
Analfabeto	-	2	2,5
Ensino Fundamental	Incompleto	40	49,4
	Completo	7	8,6
Ensino Médio	Incompleto	2	2,5
	Completo	2	2,5
Não informado	-	28	34,5
<b>Total</b>		<b>81</b>	<b>100</b>

A baciloscopia no diagnóstico apresentou-se positiva em 62,1% (59/95) dos casos e negativa em 32,6% (31/95), sendo que em 5,3% (5/95) esse dado não estava disponível (Figura 3). Em análise realizada separadamente, por unidade prisional (Tabela 4), pôde-se observar que no COPE, Presídio Masculino de Tubarão, Presídio Santa Augusta e CPVI a maioria das baciloscopias de diagnóstico apresentou-se positiva, 61,9% (13/21), 80,0% (8/10), 85,7% (12/14) e 77,3% (17/22), respectivamente. Nos casos da Penitenciária Sul, todas as baciloscopias foram positivas (2/2). Já no Presídio Masculino de Florianópolis os dados apresentaram-se diferentes, 65,4% das baciloscopias foram negativas, 26,9% positivas e 7,7% (2/26) não tiveram o resultado informado. Os outros 3 casos que não tiveram os dados de baciloscopia disponibilizados são do CPVI, correspondendo a 13,6% (3/22) dos casos desta unidade.

**Figura 3:** Dados de baciloscopia de diagnóstico dos 95 casos de TB estudados.

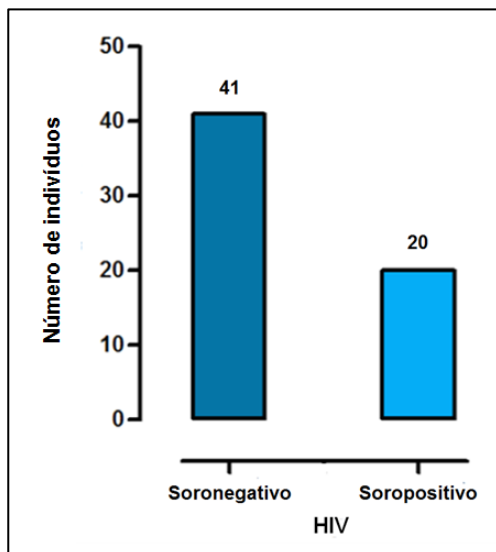


**Tabela 4:** Dados de baciloscopia de diagnóstico da população estudada de acordo com a Unidade Prisional.

Unidades Prisionais no Estado de Santa Catarina	Baciloscopia de Diagnóstico			TOTAL
	Negativa	Positiva	Não informado	
Complexo Penitenciário do Estado (COPE)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	-	21 (100%)
Presídio Masculino de Florianópolis	17 (65,4%)	7 (26,9%)	2 (7,7%)	26 (100%)
Presídio Masculino de Tubarão	2 (20,0%)	8 (80,0%)	-	10 (100%)
Penitenciária Sul	-	2 (100%)	-	2 (100%)
Presídio Santa Augusta	2 (14,3%)	12 (85,7%)	-	14 (100%)
Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI)	2 (9,1%)	17 (77,3%)	3 (13,6%)	22 (100%)
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>95</b>

Dos casos estudados 64,2% (61/95) realizaram teste para HIV, destes, 67,2% (41/61) eram soronegativos e 32,8% (20/61) soropositivos (Figura 3). A unidade prisional que apresentou o maior número de coinfeções TB-HIV foi o Presídio Masculino de Florianópolis com 63,9% (7/11), seguido pela Penitenciária Sul com 50% (1/2), COPE com 42,9% (3/7), Presídio Masculino de Tubarão com 40,0% (4/10) e CPVI com 22,2% (4/18) (Tabela 5).

**Figura 4:** Dados de sorologia dos indivíduos do estudo que realizaram testagem para HIV (n=61).

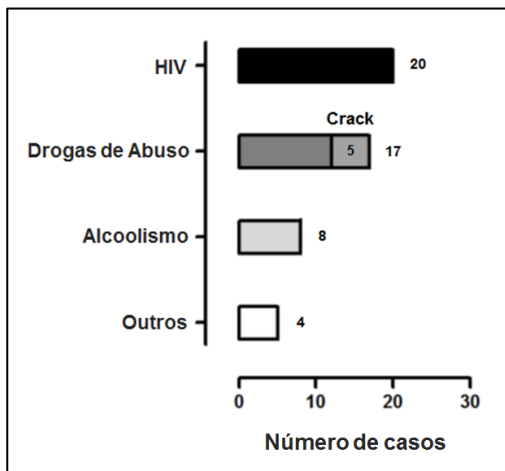


**Tabela 5:** Dados de coinfeção TB-HIV da população estudada de acordo com a Unidade Prisional.

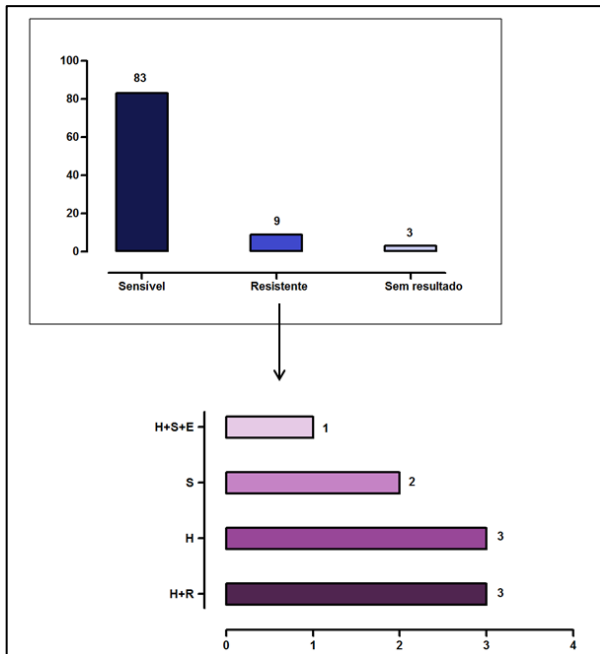
Unidades Prisionais no Estado de Santa Catarina	Coinfeção TB-HIV		
	Não	Sim	TOTAL
Complexo Penitenciário do Estado (COPE)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100%)
Presídio Masculino de Florianópolis	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11 (100%)
Presídio Masculino de Tubarão	6 (60,0%)	4 (40,0%)	10 (100%)
Penitenciária Sul	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Presídio Santa Augusta	12 (92,3%)	1 (7,7%)	13 (100%)
Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	18 (100%)
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>20</b>	<b>61</b>

Outros agravos associados à TB foram encontrados em 35,8% (29/81) dos casos estudados. Entre os casos com notificação, 21,0% (17/81) apontavam o uso de substâncias psicoativas, destacando-se o uso de crack por 29,4% (5/17) dos usuários dessas substâncias. Observou-se, também, que o alcoolismo estava associado à doença em 9,9% (8/81) dos casos e, ainda, houve a ocorrência da associação de outros agravos totalizando 4,8% (4/81) dos casos (um caso associado à doença mental, um ao tabagismo, um à anemia e um à hepatite B) (Figura 5). A utilização de substâncias psicoativas foi registrada em indivíduos institucionalizados no Presídio Masculino de Florianópolis (13,3% – 2/15), no Presídio Masculino de Tubarão (50,0% – 5/10), no Presídio Santa Augusta (21,4% – 3/14) e no CPVI (35,0% – 7/20), sendo que a unidade de Florianópolis foi a única onde não se registrou o uso de crack. A associação do alcoolismo com a TB foi observada no COPE (5,0% – 1/20), no Presídio Masculino de Florianópolis (6,7% – 1/15), no Presídio Santa Augusta (14,3% – 2/14) e no CPVI (20,0% – 4/20). Outras associações foram constatadas no COPE (doença mental e anemia), no Presídio Masculino de Florianópolis (hepatite B) e no Presídio Masculino de Tubarão (tabagismo). Não ocorreu associação estatística da presença de infecção por HIV com o uso de substâncias psicoativas ( $p=0,593$ ), nem com o alcoolismo ( $p=0,187$ ).

**Figura 5:** Agravos associados à Tuberculose encontrados na população estudada.



Com relação ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, 87,3% (83/95) dos isolados clínicos apresentaram-se fenotipicamente sensíveis a todos os fármacos testados, 9,5% (9/95) apresentaram algum tipo de resistência, sendo que 3,2% (3/95) eram MDR, e 3,2% (3/95) não possuíam resultados para o teste (Figura 6). Dos isolados provenientes do COPE, 95,2% (20/21) eram sensíveis a todos os fármacos e 4,8% (1/21) apresentaram resistência à isoniazida. Do Presídio Masculino de Florianópolis, 69,2% (18/26) dos isolados eram sensíveis aos antimicrobianos, 7,7% (2/26) eram resistentes à isoniazida, 7,7% (2/26), resistentes à estreptomicina, 3,8% (1/26), resistentes à isoniazida, estreptomicina e etambutol e 11,5% (3/26) dos isolados não apresentavam resultados de teste de sensibilidade. A maioria dos isolados do Presídio Masculino de Tubarão e CPVI apresentaram sensibilidade aos fármacos, 90,0% (9/10) e 90,9 (20/22), respectivamente, o primeiro apresentou 10,0% (1/10) dos isolados sendo MDR e o segundo, 9,1% (2/22). Cem por cento dos isolados da Penitenciária Sul (2/2) e do Presídio Santa Augusta (14/14) eram sensíveis aos antimicrobianos (Tabela 6). Não houve associação estatística significativa da TB-MDR com presença de infecção pelo HIV ( $p=0,468$ ) ou o uso de substâncias psicoativas ( $p=0,344$ ), nem com alcoolismo ( $p=0,687$ ).

**Figura 6:** Perfil de resistência do isolados estudados.

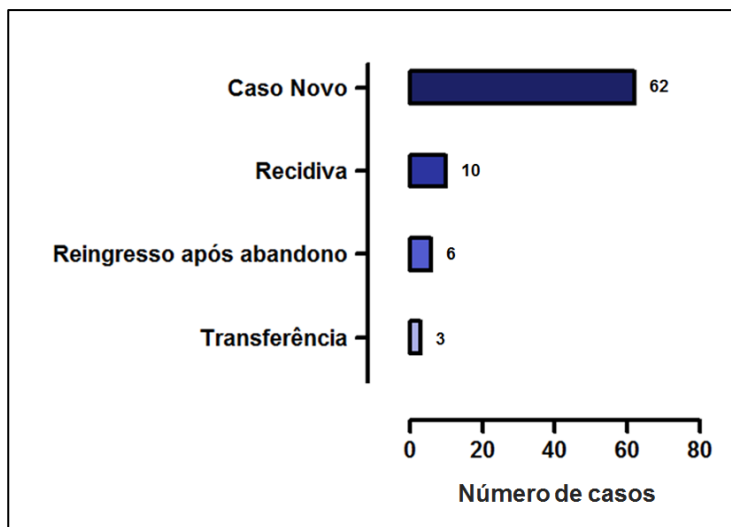
Legenda: H: isoniazida; R: rifampicina; E: etambutol; S: estreptomicina.

**Tabela 6:** Perfil de sensibilidade dos isolados do estudo de acordo com a Unidade Prisional.

Unidades Prisionais no Estado de Santa Catarina	Perfil de Sensibilidade a Antimicrobianos		TOTAL
	Sensível	Resistente	
Complexo Penitenciário do Estado (COPE)	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21 (100%)
Presídio Masculino de Florianópolis	18 (78,3%)	5 (21,7%)	23 (100%)
Presídio Masculino de Tubarão	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (100%)
Penitenciária Sul	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
Presídio Santa Augusta	14 (100%)	0 (0%)	14 (100%)
Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI)	20 (90,9%)	2 (9,1%)	22 (100%)
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>20</b>	<b>61</b>

Dentre os indivíduos com notificação no SINAN, 76,6% (62/81) foram notificados como caso novo, 7,4% (6/81) como reingresso após abandono, 12,3% (10/81) como recidiva e 3,7% (3/81) como transferência (Figura 7). Em todas as unidades prisionais ocorreu a prevalência de notificações como caso novo, 85,0% (17/20) no COPE, 60,0% (9/15) no Presídio Masculino de Florianópolis, 60,0% (6/10) no Presídio Masculino de Tubarão, 100,0% (2/2) na Penitenciária Sul, 78,6% (11/14) no Presídio Santa Augusta e 85,0% (17/20) no CPVI. Casos de reingresso após abandono foram observados no COPE, Presídio Masculino de Florianópolis e CPVI, já os casos de recidiva foram observados, no COPE, Presídio Masculino de Tubarão, Presídio Santa Augusta e CPVI. E casos de notificação como transferência foram observados no Presídio Masculino de Florianópolis e no Presídio Masculino de Tubarão (Tabela 7). Não houve associação estatisticamente do reingresso após abandono com o uso de substâncias psicoativas ( $p=0,370$ ) ou alcoolismo ( $p=0,529$ ), nem associação de recidiva com esses dois grupos de agravos ( $p=0,344$  e  $p=0,525$ , respectivamente).

**Figura 7:** Distribuição da população estudada de acordo com o tipo de entrada de notificação.



**Tabela 7:** Tipo de entrada de notificação de acordo com a unidade prisional.

Unidades Prisionais no Estado de Santa Catarina	SINAN				TOTAL
	Caso Novo	Reingresso após abandono	Recidiva	Transfêrência	
COPE	17 (85,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)		20 (100%)
PMF	9 (60,0%)	4 (26,7%)	-	2 (13,3%)	15 (100%)
PMT	6 (60,0%)	-	3 (30,0%)	1 (10,0%)	10 (100%)
PS	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
PSA	11 (78,6%)	-	3 (21,4%)	-	14 (100%)
CPVI	17 (85,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)	-	20 (100%)
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>81</b>

Legenda: COPE: Complexo Penitenciário do Estado; PMF: Presídio Masculino de Florianópolis; PMT: Presídio Masculino de Tubarão; PS: Penitenciária Sul; PSA: Presídio Santa Augusta; CPVI: Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí.

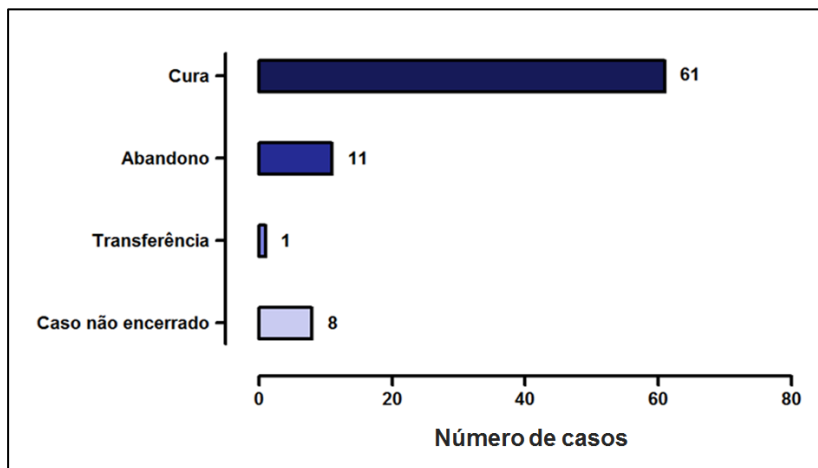
Com relação aos resultados da baciloscopia de acompanhamento, foi possível observar que dentre os indivíduos com notificação, 32,1% (26/81) apresentaram resultados de baciloscopia negativa a partir do segundo mês, 18,5% (15/81) a partir do terceiro, 2,4% (2/81) a partir do quarto, 6,2% (5/81) a partir do quinto e 2,4% (2/81) a partir do sexto mês. Ao avaliar cada unidade prisional separadamente, observou-se que todos os casos da Penitenciária Sul apresentaram resultados de baciloscopia de acompanhamento negativadas até o segundo mês, do Presídio Masculino de Tubarão até o terceiro, do COPE e do Presídio Masculino de Florianópolis até o quinto e do CPVI e do Presídio Santa Augusta até o sexto mês.

Dentre os casos com notificação no SINAN, até o término desse trabalho, 75,3% (61/81) foram encerrados por cura, 13,6% (11/81) abandonaram o tratamento, 1,2% (1/81) dos casos foram encerrados como transferência e 9,9% (8/81) dos casos não foram encerrados (Figura 8). Os casos de abandono ocorreram no COPE (2), no Presídio Masculino de Florianópolis (4), no Presídio Masculino de Tubarão (3) e



no CPVI (2). O caso encerrado como transferência ocorreu no CPVI. Observou-se associação do abandono de tratamento com a coinfeção pelo HIV ( $p=0,001$ ), mas não com o alcoolismo ( $p=0,238$ ) e o uso de substâncias psicoativas ( $p=0,088$ ).

**Figura 8:** Distribuição da população estudada de acordo com o tipo de entrada de notificação.



**Tabela 8:** Associação entre o abandono do tratamento e os agravos associados à TB.

Agravos		Abandono		<i>p</i> valor
		Não	Sim	
HIV	Sim	11	8	0,001
	Não	33	1	
Uso de drogas de abuso	Sim	10	5	0,088
	Não	30	4	
Alcoolismo	Sim	6	2	0,238
	Não	39	5	

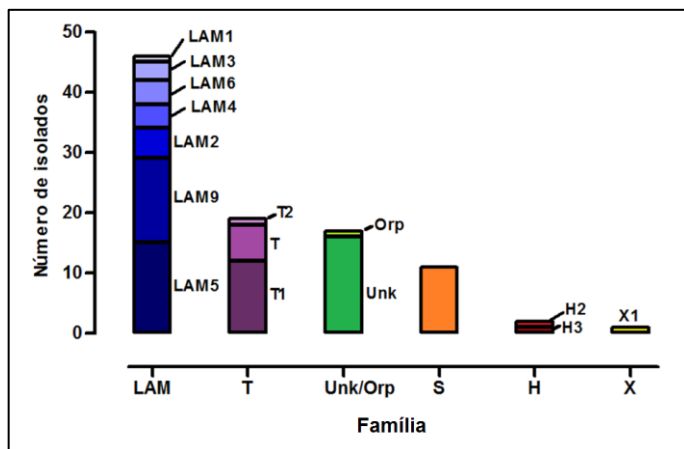
### 5.3. Análise molecular dos isolados

A análise dos 95 isolados pelo método de *Spoligotyping* permitiu a identificação de 33 *spoligotypes* diferentes: 77 isolados foram classificados como pertencentes a 20 SITs, dois isolados pertencem a diferentes perfis *orphan* e 16 isolados apresentaram 11 perfis desconhecidos. Entre os 33 *spoligotypes*, foram identificadas 5 famílias e 14 subfamílias (H2, H3, LAM1, LAM2, LAM3, LAM4, LAM5, LAM6, LAM9, S, T, T1, T2, X1). Na tabela 9 constam os resultados completos do *spoligotyping*, incluindo a relação dos *spoligotypes*, SIT, subfamília, frequência e unidade prisional de origem.

Dentre os isolados estudados, a família *Latin-American-Mediterranean* (LAM) foi a mais frequente, representando 46,3% (44/95), seguida da família T com 20,0% (19/95), da S com 11,6% (11/95), da *Harleem* com 2,1% (2/95) e da X com 1,1% (1/95) (Figura 9).

Com relação às 14 subfamílias, a mais frequente foi a LAM5 representando 15,8% (15/95) do isolados, seguida da LAM9 com 14,8% (14/95), da T1 com 12,6% (12/95), da S com 11,6% (11/95), da T com 6,3% (6/95), da LAM2 com 5,3% (5/95), da LAM6 com 4,2% (4/95), da LAM4 com 3,1% (3/95) e da LAM1 com 2,1% (2/95). As subfamílias H2, H3, LAM3, T2 e X1 representaram 1,1% (1/95) dos isolados, cada.

**Figura 9:** Resultados de *spoligotyping* agrupados em família.



Legenda: LAM: *Latin-American-Mediterranean*; H: *Harleem*; Orp: *Orphan*; Unk: *Unknown*.





O SIT encontrado com maior frequência foi o SIT206/LAM5 que representou 13,7% (13/95) dos isolados, seguido do SIT34/S com 11,6% (11/95), do SIT42/LAM9 com 8,4% (8/95), do SIT53/T1 com 6,3% (6/95), do SIT17/LAM2 e SIT73/T com 5,3% (5/95) cada, do SIT65/T1 com 4,2% (4/95), do SIT60/LAM4, SIT64/LAM6, SIT177/LAM2 e SIT613/T1 com 3,2% (3/95) cada. Cada um dos outros SITs encontrados representam menos de 2,2% dos isolados.

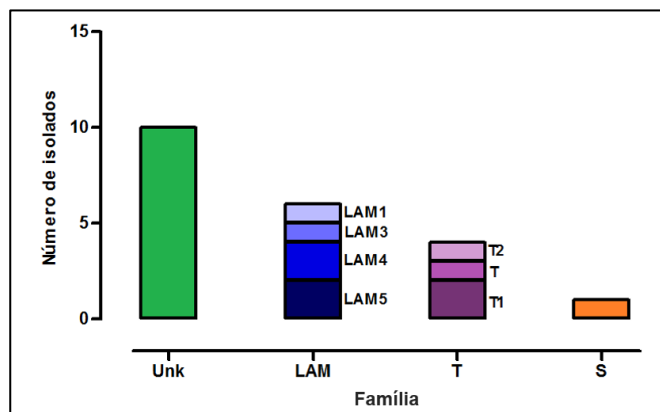
Em 2 isolados foram identificados perfis *orphan*, sendo um deles descrito somente no Brasil e o outro descrito somente na Itália.

### 5.3.1. Perfis de Spoligotyping encontrados em Unidades Prisionais do Estado de Santa Catarina

#### Complexo Penitenciário do Estado (COPE)

Dos 21 isolados do COPE foram identificadas 3 famílias e 8 subfamílias (LAM1, LAM3, LAM4, LAM5, T2, T, T1, S) em 11 isolados, sendo que os outros 10, apresentaram perfis desconhecidos. A família mais frequente foi a LAM que representou 28,6% (6/21) dos isolados, seguida pela T com 19,0% (4/21) e S com 4,8% (1/21). Entre as subfamílias, as mais frequentes foram a LAM4, LAM5 e T1, onde cada uma representou 9,5% dos isolados, seguidas da LAM3, T2, T e S com 4,8% (1/21) cada (Figura 10 e Tabela 10).

**Figura 10:** Resultados de *spoligotyping* encontrados no Complexo Penitenciário do Estado (COPE), agrupados em família.



Legenda: LAM: *Latin-American-Mediterranean*; Unk: *Unknown*.

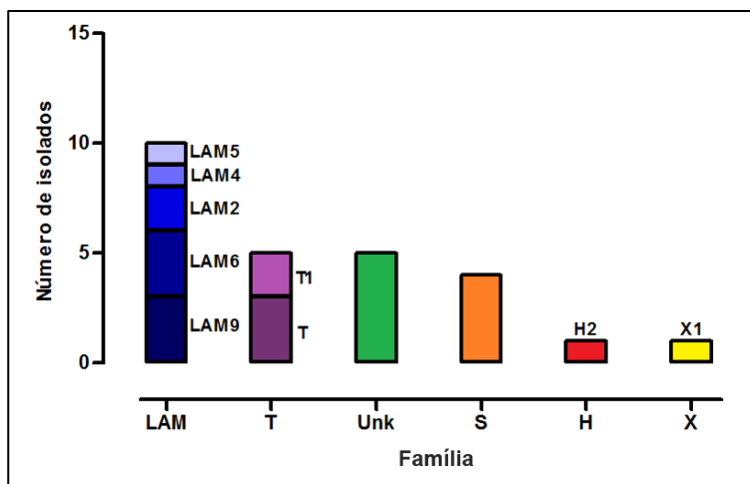
**Tabela 10:** Subfamílias e SITs identificados no Complexo Penitenciário do Estado (COPE).

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
LAM1	729	<b>BRA</b> , GLP, HTI, ZAF	1	6
LAM3	33	ARG, AUT, BEL, BGD, <b>BRA</b> , CUB, DOM, ESP, FIN, FRA, GBR, GLP, GMB, GUF, HTI, ITA, LBY, MDG, MEX, MOZ, NLD, PER, PRT, PRY, SAU, SWE, TUN, USA, VEN, ZAF,	1	774
LAM4	60	ARG, AUT, BEL, <b>BRA</b> , CUB, DEU, DZA, ESP, FRA, GBR, GMB, GNB, GUF, ITA, JPN, MAR, MDG, MEX, MOZ, MLD, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, TUN, USA, VEN, ZAF, ZWE	2	180
LAM5	93	ARG, AUS, BEL, <b>BRA</b> , DEU, DOM, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, NLD, PRY, TUN, TWN, USA, VEN, ZAF	2	274
T	73	AUS, AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , EGY, FIN, FRA, GEO, GLP, GNB, GUF, HTI, IDN, IND, ITA, MDG, MEX, MOZ, MTQ, NLD, PRT, SAU, SWE, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB	1	167
T1	65	AUT, BEL, <b>BRA</b> , CMR, CZE, DEU, DZA, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, KAZ, MTQ, SWE, USA, ZAF	1	86
	613	AUT, FRA, ITA, SWE, USA	1	11
T2	1664	<b>BRA</b>	1	3
S	34	ARG, AUS, AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , CAN, CUB, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, FRA, GBR, GEO, GLP, GRC, GUF, HTI, IDN, IND, IRN, ITA, KEN, LBY, MAR, MDG, MEX, MOZ, MWI, NLD, NZL, PRT, PRY, REU, SAU, SWE, THA, TUN, TUR, USA, VEN VNM, ZAF, ZMB	1	633

## Presídio Masculino de Florianópolis

No Presídio Masculino de Florianópolis foram identificados em 21 isolados, de um total de 26, 5 famílias e 10 subfamílias (H2, LAM2, LAM4, LAM5, LAM6, LAM9, S, T, T1, X1) e 5 isolados apresentaram perfis desconhecidos. A LAM foi a família mais frequente representando 38,5% (10/21) dos isolados, seguida da T com 19,20% (5/26), da S com 15,4% (4/26) e da H e X com 3,8% (1/26) cada. A subfamília mais prevalente foi a S com 15,4% (4/26), seguida da LAM6, LAM9 e T com 11,5% (3/26) cada, da LAM2 e T1 com 7,8% (2/26) cada; cada uma das demais subfamílias (H2, LAM4, LAM5, X1) representa 3,8% (1/26) dos isolados (Figura 11 e Tabela 11).

**Figura 11:** Resultados de *spoligotyping* encontrados no Presídio Masculino de Florianópolis, agrupados em família.



Legenda: LAM: *Latin-American-Mediterranean*; H: *Harleem*; Orp: *Orphan*; Unk: *Unknown*.

**Tabela 11:** Subfamílias e SITs identificados no Presídio Masculino de Florianópolis.

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
H2	2	ARG, AUT, BEL, <b>BRA</b> , CUB, CZE, DEU, DNK, DZA, ESP, FIN, FRA, GLP, GMB, GRC, GUF, HTI, IND, ITA, LBY, MEX, MTQ, NLD, POL, PRY, RUS, SAU, TUN, TUR, USA, ZAF	1	337
LAM2	17	ARG, BEL, <b>BRA</b> , CUB, CMR, CZE, DOM, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, MEX, MTQ, MYS, NAM, NLD, PHL, PRT, PAY, SAU, USA, VEN, ZAF	2	488
LAM4	60	ARG, AUT, BEL, <b>BRA</b> , CUB, DEU, DZA, ESP, FRA, GBR, GMB, GNB, GUF, ITA, JPN, MAR, MDG, MEX, MOZ, MLD, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, TUN, USA, VEN, ZAF, ZWE	1	180
LAM5	216	ARG, <b>BRA</b> , ITA, USA, VEN	1	13
LAM6	64	ARG, AUS, AUT, BEL, <b>BRA</b> , COM, CZE, DAZA, FRA, GBR, GMB, GUF, IND, ITA, MDG, MEX, MTQ, MWI, MYS, NLD, PAK, PRT, SAU, SEN, USA, VEN	2	245
LAM9	42	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CMR, CZE, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IND, IRN, ITA, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NGA, NLD, NZL, PER, PHL, POL, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, SWE, THA, TUN, TUR, TZA, USA, VEN, ZAF, ZMB, ZWE	2	1952
	2263	<b>BRA</b> , RUS, USA	1	4



**Continuação Tabela 11:** Subfamílias e SITs identificados no Presídio Masculino de Florianópolis.

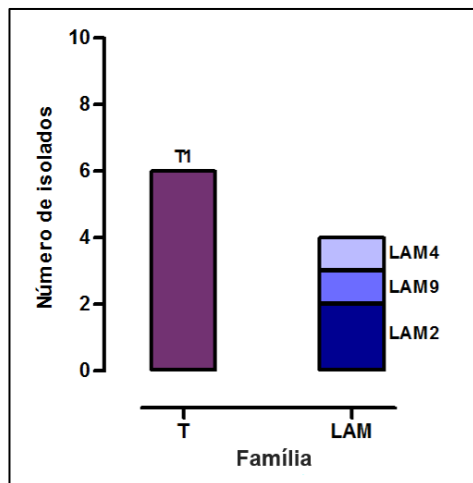
<b>Família/ Subfamília</b>	<b>SIT</b>	<b>Distribuição Geográfica</b>	<b>Nº isolados no estudo</b>	<b>Nº isolados no SITVIT WEB</b>
T	73	AUS, AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , EGY, FIN, FRA, GEO, GLP, GNB, GUF, HTI, IDN, IND, ITA, MDG, MEX, MOZ, MTQ, NLD, PRT, SAU, SWE, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB	3	167
T1	65	AUT, BEL, <b>BRA</b> , CMR, CZE, DEU, DZA, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, KAZ, MTQ, SWE, USA, ZAF	2	86
S	34	ARG, AUS, AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , CAN, CUB, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, FRA, GBR, GEO, GLP, GRC, GUF, HTI, IDN, IND, IRN, ITA, KEN, LBY, MAR, MDG, MEX, MOZ, MWI, NLD, NZL, PRT, PRY, REU, SAU, SWE, THA, TUN, TUR, USA, VEN VNM, ZAF, ZMB	4	633
X1	119	AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , CAN, DNK, DOM, ESP, FIN, FRA, GBR, GNB, GRC, GUF, IND, ITA, LBY, LVA, MEX, MTQ, MWI, NLD, NOR, RUS, SAU, SWE, TUN, TUR, USA, ZAF, ZWE	1	942

### **Presídio Masculino de Tubarão**

No Presídio Masculino de Tubarão foram analisados 10 isolados, nos quais se identificou 2 famílias e 4 subfamílias (LAM2, LAM4, LAM9, T1). A família mais prevalente foi a T representando 60,0% (6/10) dos isolados, seguida da LAM com 40,0% (4/10). A maior frequência entre as subfamílias encontradas nesse presídio foi da T1

com 60,0% (6/10) dos isolados, seguida da LAM2 com 20,0% (2/10) e da LAM4 e LAM9 com 10,0% (1/10) cada (Figura 12 e Tabela 12).

**Figura 12:** Resultados de *spoligotyping* encontrados no Presídio Masculino de Tubarão, agrupados em família.



Legenda: LAM: *Latin-American-Mediterranean*.

**Tabela 12:** Subfamílias e SITs identificados no Presídio Masculino de Tubarão.

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
LAM2	17	ARG, BEL, <b>BRA</b> , CUB, CMR, CZE, DOM, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, MEX, MTQ, MYS, NAM, NLD, PHL, PRT, PAY, SAU, USA, VEN, ZAF	2	488
LAM4	60	ARG, AUT, BEL, <b>BRA</b> , CUB, DEU, DZA, ESP, FRA, GBR, GMB, GNB, GUF, ITA, JPN, MAR, MDG, MEX, MOZ, MLD, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, TUN, USA, VEN, ZAF, ZWE	1	180

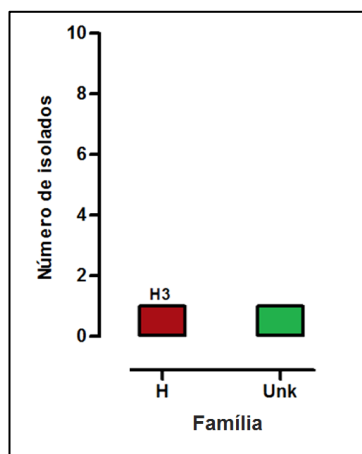
**Continuação Tabela 13:** Subfamílias e SITs identificados no Presídio Masculino de Tubarão.

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
LAM9	42	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CMR, CZE, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IND, IRN, ITA, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NGA, NLD, NZL, PER, PHL, POL, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, SWE, THA, TUN, TUR, TZA, USA, VEN, ZAF, ZMB, ZWE	1	1952
T1	53	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CAN, CHN, CIV, CMR, COM, CUB, CZE, DEU, DNK, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IDN, IND, IRN, ITA, JPN, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NAM, NGA NLD, NOR, NZL, PAK, PER, POL, PRT, PRY, REU, ROM, RUS, SAU, SDN, SEN, SUR, SWE, THA, TUN, TUR, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB, ZWE	3	3812
	65	AUT, BEL, <b>BRA</b> , CMR, CZE, DEU, DZA, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, KAZ, MTQ, SWE, USA, ZAF	1	86
	613	AUT, FRA, ITA, SWE, USA	2	11

## Penitenciária Sul

A Penitenciária Sul teve 2 isolados avaliados, onde foi identificada a família *Harleem*, subfamília H3 em um dos isolados e perfil desconhecido no segundo isolado (Figura 13 e Tabela 13).

**Figura 13:** Resultados de *spoligotyping* encontrados na Penitenciária Sul, agrupados em família.



Legenda: H: *Harleem*; Unk: *Unknown*.

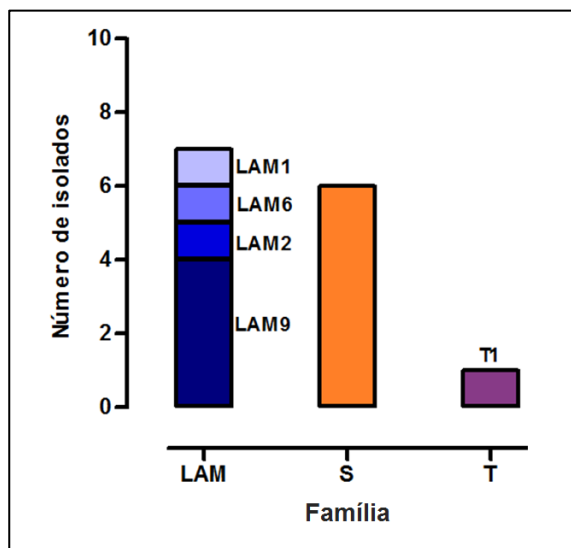
**Tabela 14:** Subfamílias e SITs identificados na Penitenciária Sul.

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
H3	50	ARG, ARM, AUS, AUT, BEL, BGR, BOL, <b>BRA</b> , CAF, CHN, CMR, COM, CUB, CZE, DEU, DNK, DOM, DZA, ESP, EST, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, HTI, HUN, IDN, IND, ITA, JPN, KEN, LBY, MAR, MDG, MEX, MTQ, MYS, NLD, PAK, PER, POL, PRT, REU, ROM, RUS, SAU, SDN, SEM, SWE, THA, TUN, TWN, TZA, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB	1	2188

## Presídio Santa Augusta

Foram avaliados 14 isolados do Presídio Santa Augusta e dentre eles identificou-se 3 famílias e 6 subfamílias (LAM1, LAM2, LAM6, LAM9, S, T1). As frequências das 3 famílias, LAM, S e T, foram 50,0% (7/14), 42,9% (6/14) e 7,1% (1/14), respectivamente. A subfamília que apresentou a maior prevalência no Presídio foi a S com 42,9% (6/14) dos isolados, seguida da LAM9 com 28,6% (4/14), da LAM2, LAM6 e T1 com 7,1% (1/14) cada (Figura 14 e Tabela 14).

**Figura 14:** Resultados de *spoligotyping* encontrados no Presídio Santa Augusta, agrupados em família.



Legenda: LAM: *Latin-American-Mediterranean*.

**Tabela 15:** Subfamílias e SITs identificados no Presídio Santa Augusta.

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
LAM1	729	<b>BRA</b> , GLP, HTI, ZAF	1	6
LAM2	17	ARG, BEL, <b>BRA</b> , CUB, CMR, CZE, DOM, ESP, FRA, GLP, GUF, HTI, ITA, MEX, MTQ, MYS, NAM, NLD, PHL, PRT, PAY, SAU, USA, VEN, ZAF	1	488
LAM6	64	ARG, AUS, AUT, BEL, <b>BRA</b> , COM, CZE, DAZA, FRA, GBR, GMB, GUF, IND, ITA, MDG, MEX, MTQ, MWI, MYS, NLD, PAK, PRT, SAU, SEN, USA, VEN	1	245
LAM9	42	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CMR, CZE, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IND, IRN, ITA, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NGA, NLD, NZL, PER, PHL, POL, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, SWE, THA, TUN, TUR, TZA, USA, VEN, ZAF, ZMB, ZWE	1	1952
	177	ARG, <b>BRA</b> , EGY, ESP, FRA, GUF, ITA, MYS, PRY, SAU, TWN, USA, VEN, ZAF	3	51
T1	53	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CAN, CHN, CIV, CMR, COM, CUB, CZE, DEU, DNK, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IDN, IND, IRN, ITA, JPN, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NAM, NGA, NLD, NOR, NZL, PAK, PER, POL, PRT, PRY, REU, ROM, RUS, SAU, SDN, SEN, SUR, SWE, THA, TUN, TUR, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB, ZWE	1	3812

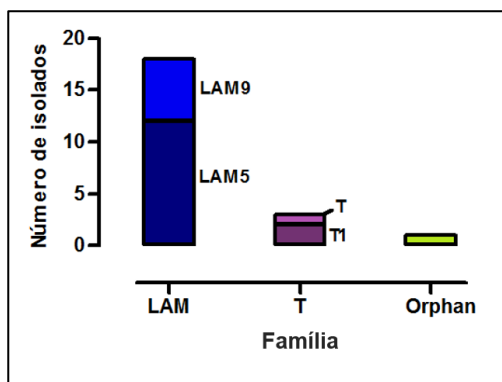
**Continuação Tabela 16:** Subfamílias e SITs identificados no Presídio Santa Augusta.

Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
S	34	ARG, AUS, AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , CAN, CUB, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, FRA, GBR, GEO, GLP, GRC, GUF, HTI, IDN, IND, IRN, ITA, KEN, LBY, MAR, MDG, MEX, MOZ, MWI, NLD, NZL, PRT, PRY, REU, SAU, SWE, THA, TUN, TUR, USA, VEN VNM, ZAF, ZMB	6	633

**Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI)**

Vinte e um dos isolados do CPVI foram classificados em 2 famílias e 4 subfamílias. As famílias encontradas foram a LAM e a T que representavam 81,8% (18/22) e 13,6% (3/22) dos isolados, respectivamente. Dentre as subfamílias, a mais prevalente foi a LAM5 representando 54,4% (12/22), seguida da LAM9 com 27,3% (6/22), da T1 com 9,1% (2/22) e da T com 4,5% (1/22) (Figura 15 e Tabela 15). Um dos isolados avaliados apresentou perfil *orphan*.

**Figura 15:** Resultados de *spoligotyping* encontrados no Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI), agrupados em família.



Legenda: LAM: *Latin-American-Mediterranean*.

**Tabela 17:** Subfamílias e SITs identificados no Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí (CPVI).

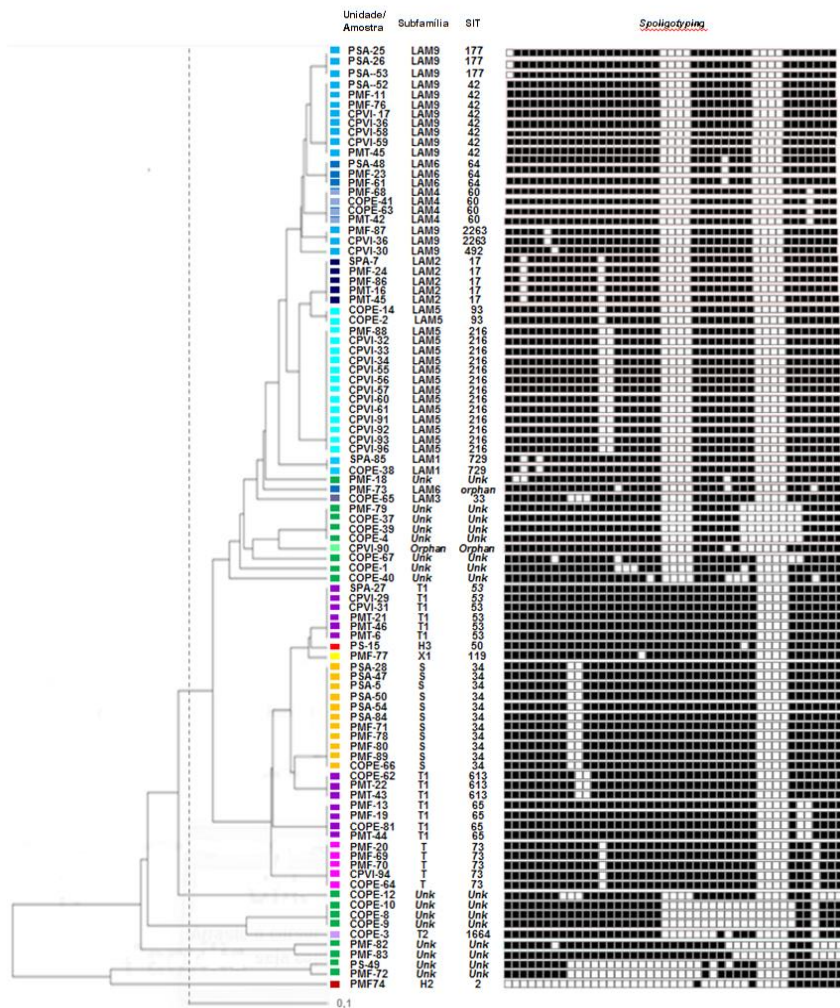
Família/ Subfamília	SIT	Distribuição Geográfica	Nº isolados no estudo	Nº isolados no SITVIT WEB
LAM5	216	ARG, <b>BRA</b> , ITA, USA, VEN	12	13
LAM9	42	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CMR, CZE, DEU, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IND, IRN, ITA, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NGA, NLD, NZL, PER, PHL, POL, PRT, PRY, RUS, SAU, SEN, SWE, THA, TUN, TUR, TZA, USA, VEN, ZAF, ZMB, ZWE	4	1952
	492	GUF, HTI, ITA, NLD, USA	1	12
	2263	<b>BRA</b> , RUS, USA	1	4
T	73	AUS, AUT, BEL, BGR, <b>BRA</b> , EGY, FIN, FRA, GEO, GLP, GNB, GUF, HTI, IDN, IND, ITA, MDG, MEX, MOZ, MTQ, NLD, PRT, SAU, SWE, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB	1	167
T1	53	ARG, ARM, AUS, AUT, AZE, BEL, BGD, BGR, <b>BRA</b> , CAF, CAN, CHN, CIV, CMR, COM, CUB, CZE, DEU, DNK, DOM, DZA, EGY, ESP, EST, ETH, FIN, FRA, GBR, GEO, GLP, GMB, GNB, GRC, GUF, HTI, IND, IRN, ITA, JPN, KAZ, KEN, LBY, LVA, MAR, MDG, MEX, MOZ, MTQ, MWI, MYS, NAM, NGA, NLD, NOR, NZL, PAK, PER, POL, PRT, PRY, REU, ROM, RUS, SAU, SDN, SEN, SUR, SWE, THA, TUN, TUR, USA, VEN, VNM, ZAF, ZMB, ZWE	2	3812



### 5.3.2. Similaridade dos perfis de Spoligotyping

Os perfis obtidos pelo método de *Spoligotyping* apresentados na tabela 9 foram analisados no site MIRU-VNTR *plus* gerando o dendrograma apresentado na figura 16. Dos 95 isolados avaliados foram encontrados 33 *spoligotypes* diferentes, sendo que 78 isolados agruparam-se em 16 *clusters* (grupos clonais com 100% de similaridade). Destes, 14 *clusters* são de SITs sendo 3 formados por dois isolados cada (SIT729/LAM1, SIT93/LAM5 e SIT2263/LAM9), 3 *clusters* foram formados por 3 isolados cada (SIT64/LAM6, SIT177/LAM9 e SIT613/T1), 2 por 4 isolados cada (SIT60/LAM4, SIT65/T1), 2 por 5 isolados cada (SIT17/LAM2 e SIT73/T), 1 por 6 isolados (SIT53/T1), 1 por 8 isolados (SIT42/LAM9), 1 por 11 isolados (SIT34/S) e 1 por 13 isolados (SIT216/LAM5), e dois *clusters* de isolados com perfil desconhecido, sendo um com 4 isolados e outro com três isolados. Foram formados seis GIRs (similaridade de 90% a 99,9%).

**Figura 16:** Dendrograma de similaridade UPGMA dos 95 isolados estudados.



Legenda: A linha tracejada representa similaridade de 90%, definida como sendo o valor mínimo para os grupos de infecção recente. COPE: Complexo Penitenciário do Estado; PMF: Presídio Masculino de Florianópolis; PMT: Presídio Masculino de Tubarão; PS: Penitenciária Sul; PSA: Presídio Santa Augusta; CPVI: Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí; LAM: *Latin-American-Mediterranean*; H: *Harleem*; Orp: *Orphan*; Unk: *Unknown*.

### 5.3.3. Spoligotypes, TB-MDR e agravos associados

Dentre os quatro isolados TB-MDR, identificou-se uma família e duas subfamílias. As subfamílias identificadas foram a família LAM9, representando três isolados (2 SIT42 e 1 SIT2263) e a LAM4, com um isolado (SIT60). O isolado MDR identificado como pertencente à família LAM4 era proveniente do Presídio Masculino de Tubarão, dois isolados LAM9 (SIT42 e SIT2263) do CPVI e o outro isolado LAM9 (SIT42) do Presídio Masculino de Florianópolis. Houve associação estatisticamente significativa entre TB-MDR e a família LAM ( $p=0,043$ ).

Com relação aos indivíduos com coinfeção TB-HIV, entre os 20 isolados, a família LAM foi a mais prevalente representando 45,0% (9/20), seguida da família T com 25% (2/20). Outros cinco isolados de indivíduos soropositivos para HIV apresentaram distintos perfis desconhecidos e 1 era *orphan*. Não houve associação entre a presença da infecção pelo HIV e as diferentes famílias (Tabela 18).

**Tabela 18:** Associação entre a coinfeção TB-HIV e as famílias na população estudada.

Famílias		Coinfeção TB/HIV		<i>p</i> valor
		Sim (n=20)	Não (n=41)	
LAM	Sim	9 (45,0%)	23 (56,1%)	0,415
	Não	11 (55,0%)	18 (43,9%)	
T	Sim	5 (25,0%)	9 (22,0%)	0,790
	Não	15 (75,0%)	32 (78,0%)	

Entre os indivíduos etilistas, a família LAM foi a mais frequente representando 62,5% (5/8) dos isolados, seguida das famílias S e T com 12,5% (1/8) cada. Um dos isolados do grupo do alcoolismo apresentava perfil desconhecido. Quatro desses isolados eram provenientes do CPVI (3 SIT216/LAM5 e SIT492/LAM9), dois eram do Presídio Santa Augusta (SIT34/S e SIT729/LAM1), os outros dois isolados eram provenientes do Presídio Masculino de Florianópolis (SIT65/T1) e do COPE (perfil desconhecido). Não houve associação entre o alcoolismo e as diferentes famílias (Tabela 17).

Dentre 17 indivíduos que faziam uso de substâncias psicoativas, a família LAM foi a mais prevalente representando 47,1% (8/17) dos isolados, seguida da família T 41,2% (7/17) e da S 11,8% (2/17) (Tabela 18). Houve associação estatística entre o uso de substâncias psicoativas e a família T ( $p=0,031$ ).

**Tabela 19:** Associação entre o alcoolismo e as famílias na população estudada.

Famílias		Alcoolismo		<i>p valor</i>
		Sim (n=8)	Não (n=51)	
LAM	Sim	5 (62,5%)	27 (52,9%)	0,715
	Não	3 (37,5%)	24 (47,1%)	
T	Sim	1 (12,5%)	11 (21,6%)	1,000
	Não	7 (87,5%)	40 (78,4%)	
S	Sim	1 (12,5%)	6 (11,8%)	1,000
	Não	7 (87,5%)	45 (88,2%)	

**Tabela 20:** Associação entre o uso de substâncias psicoativas e as famílias na população estudada.

Famílias		Uso de Substâncias Psicoativas		<i>p valor</i>
		Sim (n=17)	Não (n=39)	
LAM	Sim	8 (47,1%)	20 (51,3%)	0,771
	Não	9 (52,9%)	19 (48,7%)	
T	Sim	7 (41,2%)	5 (12,8%)	0,031
	Não	10 (58,8%)	34 (87,2%)	
S	Sim	2 (11,8%)	7 (17,9%)	0,707
	Não	15 (88,2%)	32 (82,1%)	

## **6. DISCUSSÃO**

O Estado de Santa Catarina tem sua população estimada em 6.727.148 habitantes, correspondendo a 3,3% da população brasileira (IBGE, 2015). No estado, a população carcerária corresponde a aproximadamente 0,28% da população, representando cerca de 3% da população carcerária do Brasil. Nos últimos 10 anos, essa população apresentou um crescimento de mais de 40%, mais que o dobro do crescimento do número de vagas no sistema penitenciário estadual. Atualmente, o número de vagas no sistema prisional corresponde a menos de 60% do número total de presos, demonstrando a dimensão da superlotação que ocorre nos presídios e penitenciárias do Estado de Santa Catarina (BRASIL, 2013).

A TB, uma doença infectocontagiosa transmitida por via aérea, constitui um importante problema de saúde no sistema prisional, chegando a apresentar taxas da doença 81 vezes maior do que na população geral (PANDOLFI et al., 2007; PHILIPS; ERNST, 2012; DARA; ACOSTA, 2014; WHO, 2014c). Isso ocorre devido à superlotação e às condições de vida precárias dentro das prisões, que propiciam aumento exponencial das chances de transmissão e desenvolvimento da TB (BAUSSANO et al., 2010; ALAVI et al., 2014; WHO, 2014a; WHO, 2014c; DARA et al., 2015).

Além disso, há o problema da intensa mobilidade da população carcerária. Do total de presos em Santa Catarina, 28% são presos provisórios, que não possuem ainda condenação definitiva. Geralmente, esses presos aguardam julgamento em um presídio, quando condenados podem ser encaminhados para o cumprimento da pena em uma penitenciária ou quando absolvidos voltam para a comunidade. Esse fato contribui para o processo de disseminação da TB entre as unidades prisionais além de estender o impacto da doença à comunidade (BRASIL, 2013; WHO, 2014c).

### **6.1. Características da população estudada**

No presente estudo, foram avaliados 95 isolados clínicos provenientes de seis unidades prisionais do Estado de Santa Catarina. Quatro unidades estão situadas em três municípios prioritários para TB: Florianópolis, Itajaí e Criciúma. O Complexo Penitenciário do Estado

(COPE), apesar de não estar em um município prioritário, recebe presos da Grande Florianópolis e de outras regiões do Estado para o cumprimento de pena (BRASIL, 2015c).

A média de idade encontrada entre os indivíduos com TB deste estudo foi de 27,7 anos, com desvio padrão de 7,1 anos, sendo que a maioria dos casos (86,3%) ocorreu em indivíduos com idade entre 20 e 39 anos. Os resultados encontrados são concordantes com os observados em estudos realizados em unidades prisionais dos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul (OLIVEIRA; CARDOSO, 2004; ABRAHÃO; NOGUEIRA; MALUCELLI, 2006; KUHLEIS et al., 2012; NOGUEIRA; ABRAHÃO; GALESI, 2012). No entanto, esses dados diferem dos observados no sistema prisional nacional, pois são relatadas as maiores frequências dos casos de TB (48,6%) na faixa etária de 35 a 64 anos (BRASIL, 2012). A média de idade é um pouco inferior àquela observada por Nogueira (2012) na população geral de Santa Catarina, que foi de  $38,7 \pm 13,7$  anos. Essas diferenças podem ser explicadas pelo fato de a maioria dos indivíduos presos em unidades prisionais do Estado de Santa Catarina apresentarem idade entre 18 e 34 anos (73,7%) (BRASIL, 2012b).

A maioria dos indivíduos do estudo com notificação no SINAN declarou-se branco (70,4%), diferente do que acontece na população prisional do Brasil onde a maioria dos indivíduos declara-se negro (52,3%) (BRASIL, 2012). Essa discrepância é justificada pelas diferenças de colonização que existem entre as regiões e os estados do Brasil. Santa Catarina, por ser um estado colonizado predominantemente por portugueses, italianos e alemães, apresenta preponderância da população branca (85%) (IBGE, 2010), que se reflete nos dados obtidos no estudo. Dados da literatura sobre o sistema prisional e a população geral, em estados nos quais a população é predominantemente branca, também apresentam essa prevalência refletida nos seus resultados (BOFFO et al, 2004; ABRAHÃO; NOGUEIRA; MALUCELLI, 2006; SILVEIRA; ADORNO; FONTANA, 2007; KUHLEIS et al., 2012; NOGUEIRA, 2012; NOGUEIRA; ABRAHÃO; GALESI, 2012; BRASIL, 2013).

Em relação ao nível de escolaridade, 2,5% da população estudada era analfabeta, 58,1% estudou até o ensino fundamental e 5,0% até o ensino médio. Esses dados estão de acordo outros estudos brasileiros que relatam que a maioria dos indivíduos com TB, na população geral e na população prisional, apresenta escolaridade baixa, de no máximo 8 anos de estudo (OLIVEIRA; CARDOSO, 2004; TINDÓ; CAVALCANTE; WERNECK-BARROSO, 2004; ABRAHÃO;

NOGUEIRA; MALUCELLI, 2006; SILVEIRA; ADORNO; FONTANA, 2007; NOGUEIRA; ABRAHÃO; GALESI, 2012; NOGUEIRA, 2012; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013).

A baciloscopia de escarro é um método de baixo custo, muito utilizado no Brasil, não apenas para o diagnóstico, mas também para o acompanhamento do tratamento da TB (BRASIL, 2014). No presente estudo, a baciloscopia no diagnóstico da TB foi positiva em 62,1% dos casos analisados. Resultados semelhantes foram encontrados na população brasileira (65,0%) e em estudos realizados no sistema prisional dos estados do Mato Grosso do Sul ( $p=0,506$ ) e São Paulo ( $p=0,950$ ) (ABRAHÃO; NOGUEIRA; MALUCELLI, 2006; CARBONE et al, 2015). Esses dados apresentaram-se ligeiramente superiores do que os encontrados na população de uma unidade prisional do Rio de Janeiro (41,9%,  $p=0,091$ ) (SANCHEZ et al., 2007).

Adicionalmente, por meio de resultados de baciloscopia de acompanhamento, foi possível observar que, entre os indivíduos com notificação, apenas 63,0% apresentaram resultados de baciloscopia negativa até o terceiro mês de tratamento. Além disso, em mais da metade das unidades prisionais avaliadas a totalidade dos casos apresentou resultados negativos somente a partir do quarto mês de tratamento. Esses dados são preocupantes, uma vez que, se a baciloscopia permanece positiva, a cadeia de transmissão da doença é mantida dentro dos presídios e penitenciárias por vários meses.

Segundo dados da OMS, no mundo, apenas 48,0% dos indivíduos com TB realizaram testes para HIV (WHO, 2014a). No Brasil, essa taxa é de 59,2% (BRASIL, 2014). Dos casos avaliados neste estudo, 64,2% (61/95) dos indivíduos realizaram teste para HIV, esse dado apresenta diferença estatística comparado ao que foi observado em estudo realizado em Santa Catarina ( $p<0,001$ ), no qual, na população geral, 90% dos indivíduos realizaram teste para HIV (NOGUEIRA, 2012). No presente estudo a coinfeção TB-HIV foi constatada em 32,8% dos casos, concordando com dados do Estado de Santa Catarina (26,1%,  $p=0,235$ ). Contudo, os dados de coinfeção TB-HIV encontrados são superiores ao que foi observado em uma unidade prisional de Charqueadas/RS ( $p<0,001$ ), na cidade de Bagé/RS ( $p<0,001$ ) e na cidade de Tubarão/SC ( $p<0,001$ ) e da média observada na população brasileira (9,8%) (SILVEIRA; ADORNO; FONTANA, 2007; ZOCHE; SILVA, 2009; KUHLEIS et al., 2012; BRASIL, 2014).

Outros agravos relacionados à TB foram vistos no estudo. Foi constatado que em 21,0% dos casos os indivíduos faziam uso de substâncias psicoativas, taxa menor que as observadas no sistema

prisional em Charqueadas/RS ( $p=0,015$ ) e em Dourados/MS ( $p<0,001$ ) (KUHLEIS et al., 2012; SACCHI et al., 2015) e em Santa Catarina na população geral ( $p=0,027$ ) (NOGUEIRA, 2012). O alcoolismo também estava associado à doença, em 9,9% dos casos, essa associação ocorre em menor proporção do que a encontrada por Nogueira (2012), no estado de Santa Catarina ( $p<0,001$ ). Contudo, apresenta-se semelhante a resultados encontrados por Sacchi e cols. (2015) em unidades prisionais de Dourados/MS, onde foi observada associação entre TB e o alcoolismo em 17% dos indivíduos avaliados ( $p=0,461$ ). Os outros agravos, juntos, foram associados a menos de 5% dos casos. Taxas menores de associação da TB com o uso de substâncias psicoativas e com o alcoolismo em unidades prisionais podem estar relacionadas ao maior controle sobre a disponibilidade dessas substâncias. Apesar de fatores como a infecção pelo HIV e a institucionalização em presídios e penitenciárias estarem associados com o uso de álcool e de substâncias psicoativas contribuindo para a alta prevalência da TB (DEISS; RODWELL; GARFEI, 2011), não foi observada associação estatística desses agravos na população estudada.

Com a avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos dos isolados clínicos pôde-se verificar que 9,5% (9/95) apresentaram algum tipo de resistência, sendo 3,2% (3/95) MDR. Resultados similares foram obtidos em estudo realizado em unidade prisional de Charqueadas, no Rio Grande do Sul, onde 15% dos isolados apresentou resistência a algum dos fármacos testados ( $p=0,297$ ) e, também, em estudo realizado em unidades prisionais do estado de São Paulo, que apresentou 14,3% dos isolados resistentes ( $p=0,747$ ) e 9,5% MDR ( $p=0,443$ ) (ABRAHÃO; NOGUEIRA; MALUCELLI, 2006; KUHLEIS et al., 2012). Os dados apresentaram-se similares, também, aos encontrados por Nogueira (2012) na população geral do estado de Santa Catarina, no qual 12,4% dos isolados eram resistentes ( $p=0,556$ ) e 5,7%, MDR ( $p=0,479$ ) (NOGUEIRA, 2012). No sistema prisional, altas taxas de TB-MDR têm sido relatadas (ABRAHÃO; NOGUEIRA; MALUCELLI, 2006; IGNATOVA et al., 2006; HABEENZU et al., 2007; RUEDA et al., 2013). Esse fato é preocupante, visto que, o tratamento recomendado para a TB-MDR é complexo, envolve fármacos de segunda linha, mais caros, mais tóxicos, menos eficazes e os indivíduos permanecem bacilíferos por um longo tempo, aumentando a probabilidade de propagação da infecção. Esse fato contribui também para que indivíduos imunossuprimidos possam ter uma infecção primária por bactéria MDR (VAN RIE et al., 2001; IGNATOVA et al., 2006; WHO, 2014a).



Dos casos com notificação no SINAN, 76,6% eram casos novos, 12,3% recidiva, 7,4% eram reingresso após abandono, e 3,7% foram casos de transferência. Esse perfil de notificação também foi observado na população geral de Santa Catarina (NOGUEIRA, 2012).

Os casos estudados, com notificação no SINAN, 75,3% (61/81) foram encerrados por cura e 13,6% (11/81) abandonaram o tratamento. Esses dados são similares aos encontrados na população geral de Santa Catarina por Nogueira (2012), no qual 69,0% dos casos evoluíram para cura ( $p=0,325$ ) e 17,1% abandonaram o tratamento ( $p=0,553$ ). Observou-se associação significativa entre o encerramento do caso de TB como abandono do tratamento e a coinfeção TB-HIV ( $p=0,001$ ). A ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento da TB é maior em indivíduos HIV soropositivos o que pode levar a maiores taxas de abandono do tratamento. Alguns estudos mostram relação entre a coinfeção e o abandono e outros mostram que não há relação, apesar dos efeitos adversos (YEE et al., 2003; BREEN et al., 2006; MARKS et al., 2009). O estudo realizado na população geral Catarinense apresentou 9,9% de casos que foram a óbito (NOGUEIRA, 2012); diferente deste estudo que não constatou óbitos. Isso reflete a relativa facilidade de realizar o tratamento diretamente observado em presídios, uma vez que a população estudada está privada da liberdade de ir e vir.

## 6.2. *Spoligotyping*

A análise dos 95 isolados do estudo pelo método de *Spoligotyping* permitiu a identificação de 33 *spoligotypes*, com 81,0% dos isolados classificados como pertencentes a 20 SITs, identificando 5 famílias e 14 subfamílias. Foram encontrados, também, dois isolados pertencentes a perfis *orphan* e 16 com perfis desconhecidos.

O grupo genético *Euro American* predomina na América do Sul, América Central, Europa e África e compreende as famílias *Haarlem*, LAM, T, S e X conforme definido pelo *spoligotyping* (BRUDEY et al., 2006; GAGNEUX; SMALL, 2007).

No presente estudo, a família LAM foi a mais prevalente, representando 46,3% dos isolados. Esse dado é similar ao encontrado em Santa Catarina, na população geral (40,1%,  $p=0,325$ ) (NOGUEIRA, 2012) e em isolados resistentes (41,3%,  $p=0,882$ ) (PRIM, 2014) e ao observado em estudo realizado no Brasil, englobando 11 estados (46%,  $p=0,955$ ) (GOMES et al., 2012). É similar, também, ao que foi encontrado na penitenciária de Charqueadas/RS (40%,  $p=0,509$ )

(KUHLEIS et al., 2012). No entanto, significativamente menor do que foi verificado em unidades prisionais do Rio de Janeiro (69,4%,  $p=0,005$ ) (HUBER et al, 2014). A família LAM é a mais representativa em países da América do Sul, sendo a frequência encontrada nesse estudo similar às encontradas no Paraguai (52,3%,  $p=0,396$ ) (CANDIA et al., 2007) e na Colômbia (49,3%,  $p=0,888$ ) (CEREZO et al., 2012), ligeiramente maior que no Chile (34%,  $p=0,104$ ) (BALCELLS et al, 2015) e estatisticamente menor que na Venezuela (70%,  $p<0,001$ ) (ARISTIMUÑO et al., 2006). Em Portugal há uma alta frequência de LAM e devido à migração portuguesa para o Brasil no século XVI é observada grande frequência dessa família no país. Essa frequência é consideravelmente maior na região Nordeste do que nas regiões Sul e Sudeste devido às características da colonização e do fluxo migratório nas diferentes regiões (DAVID et al., 2005; DAVID et al., 2007). Estudos mostram a prevalência da família LAM em países da África, como Moçambique, a partir do qual ocorreu fluxo migratório forçado para Brasil a partir do século XVI (VIEGAS, 2010).

A família T apresentou a segunda maior frequência, representando 20,0% dos isolados estudados, seguida da família S com 11,6%, da *Haarlem* com 2,1% e da X com 1,1%. Em estudos realizados em Santa Catarina (NOGUEIRA, 2012), no Brasil (GOMES et al., 2012), na penitenciária de Charqueadas/RS (KUHLEIS et al., 2012) e em Porto Alegre (CAFRUNE et al, 2009; DALLA COSTA et al., 2013), a família T também foi a segunda mais encontrada, apresentando frequências similares a deste estudo. Na cidade de São Paulo a frequência dessa família foi maior (MENDES et al, 2011), e estudos realizados no sistema prisional do Rio de Janeiro (HUBER et al, 2014) e na cidade de Fortaleza (LUIZ et al., 2013) a família T apresentou frequências estatisticamente menores ( $p=0,015$  e  $p<0,001$ , respectivamente). Na Itália ocorre alta frequência da família T (LARI, et al, 2007; GARZELLI et al, 2009), isso se reflete em cidades e estados do Brasil que foram colonizados por italianos, onde a frequência encontrada da família T é mais elevada do que em outras regiões.

Foi constatada associação estatística entre a família T e o uso de substâncias psicoativas ( $p=0,031$ ). Essa associação pode ter ocorrido devido a essa família ter sido encontrada com maior frequência em isolados provenientes do Presídio Masculino de Tubarão, mesma unidade na qual foram observadas as maiores taxas de uso de substâncias psicoativas.

Na análise do *spoligotyping* foram formados 16 *clusters* e seis GIR. O primeiro GIR engloba 89,5% dos isolados e inclui 15 *clusters*,

abrangendo todas as subfamílias da família LAM (LAM1, LAM2, LAM3, LAM4, LAM5, LAM6, LAM9), as subfamílias T e T1, S, X1 e H3, um isolado com perfil *orphan* e isolados de perfil desconhecido. O segundo GIR é formado por apenas um isolado de perfil desconhecido. O terceiro, por um cluster que compreende três isolados com perfil desconhecido e um isolado da subfamília T2 (SIT1664). O quarto e o quinto GIR incluem dois isolados de perfil desconhecido cada. E o sexto é composto por um isolado da subfamília H2 (SIT2).

Dentre os 15 *clusters* encontrados no primeiro GIR, três são da subfamília LAM9. O primeiro, formado por três isolados do SIT177/LAM9, é encontrado exclusivamente no Presídio Santa Augusta, o segundo é formado por oito isolados do SIT42/LAM9, sendo metade dos isolados provenientes do CPVI, e o terceiro, por dois isolados SIT2263/LAM9 que provêm de unidades prisionais distintas. O segundo e o terceiro *clusters* da LAM9 diferem do primeiro apenas por apresentar ausência de um dos primeiros espaçadores de *spoligotyping*. Os resultados de Nogueira (2012) mostram que estirpes da subfamília LAM9 circulam por todas as regiões do Estado de Santa Catarina, o que também foi observado nas unidades prisionais situadas nas três regiões incluídas nesse estudo.

Dois *clusters* da subfamília LAM5 foram formados. Um deles é compreendido por dois isolados do SIT93/LAM5 provenientes do COPE e outro, formado por 13 isolados do SIT216/LAM5, dos quais 12 foram encontrados no CPVI. A diferença entre esses dois *clusters* se deve à ausência do 14º espaçador, que ocorre no SIT216. Assim como verificado no estudo de Nogueira (2012) na população geral do Estado de Santa Catarina, não foram encontrados, no presente estudo, isolados pertencentes ao SIT216 nas unidades prisionais da região Sul. O SIT216 concentra-se em unidades prisionais da Grande Florianópolis e do Vale do Itajaí.

Foram formados três *clusters* da subfamília T1. O primeiro é composto por seis isolados do SIT53/T1, três provenientes do Presídio Masculino de Tubarão, dois do CPVI e um do Presídio Santa Augusta. O segundo engloba três isolados pertencentes ao SIT613/T1, sendo dois deles do Presídio Masculino de Tubarão. E o terceiro contendo quatro isolados do SIT65/T1, dois do Presídio Masculino de Florianópolis. As diferenças nos perfis desses isolados apresentam-se na ausência dos 10º e 11º espaçadores que ocorre no SIT613 e dos 38º e 39º espaçadores que ocorre no SIT65.

Nenhum dos demais *clusters* que compõem o primeiro GIR engloba isolados provenientes de uma única unidade prisional. Contudo,

deve-se ressaltar que dos 12 isolados que formam o *cluster* SIT34/S seis foram encontrados no Presídio Santa Augusta, quatro no Presídio Masculino de Florianópolis e um no COPE. No Estado de Santa Catarina o SIT34/S foi encontrado apenas na região Sul (NOGUEIRA, 2012), o que explica a sua prevalência no Presídio Santa Augusta, uma unidade prisional situada em Criciúma no sul do Estado. Contudo, foi constatada também a presença desse SIT em unidades da Grande Florianópolis, demonstrando a disseminação de estirpes que pode ocorrer entre presídios e penitenciárias de diferentes regiões do Estado.

Todos os isolados provenientes do Presídio Masculino de Tubarão, do Presídio Santa Augusta e do Complexo Penitenciário do Vale do Itajaí estão englobados no primeiro GIR, bem como, a maioria dos isolados do Complexo Penitenciário do Estado e do Presídio Masculino de Florianópolis. Esse fato demonstra uma alta similaridade existente entre as estirpes circulantes em unidades prisionais do Estado de Santa Catarina, refletindo a disseminação que ocorre entre as unidades prisionais devido à intensa mobilidade de presos, em virtude de transferência ou da própria movimentação de pessoas que podem ser detidas fora de seu domicílio.

Verificou-se no presente estudo que alguns *clusters* encontrados são predominantes ou até exclusivos de determinada unidade prisional, refletindo a possibilidade de disseminação dentro de uma própria unidade prisional.

## 7. CONCLUSÕES

A análise dos padrões obtidos pela metodologia de *Spoligotyping* mostrou alta similaridade entre as estirpes circulantes em unidades prisionais do Estado de Santa Catarina.

Nos isolados avaliados, foram identificados 33 *spoligotypes* diferentes, entre eles, foram identificadas 5 famílias e 14 subfamílias, e formados 16 *clusters* e seis GIR, sendo que um dos GIR engloba 89,5% dos isolados e inclui 15 *clusters*.

O perfil da população prisional estudada foi de indivíduos do sexo masculino, predominantemente brancos, adultos jovens, com baixa escolaridade. Na maioria dos casos apresentava baciloscopia positiva no diagnóstico, altos índices de coinfeção TB-HIV (32,8%) e índices relativamente baixos do uso de substâncias psicoativas e alcoolismo, relacionados à TB.

Não foram constatados óbitos até o encerramento dos casos entre os indivíduos deste estudo, apesar do alto índice de coinfeção TB-HIV.

Foi constatada relação estatística entre a família LAM e TB-MDR ( $p=0,043$ ) e entre a família T e o uso de substâncias psicoativas ( $p=0,031$ ).

Este estudo epidemiológico molecular contribuiu para o entendimento da dinâmica da TB em unidades prisionais do Estado de Santa Catarina, fornecendo dados determinantes para a elaboração de medidas capazes de minimizar a disseminação da TB e o impacto da doença nessa população.



## 8. PERSPECTIVAS

Avaliar os isolados deste estudo com a metodologia MIRU-VNTR para 12 *loci* que, em conjunto com o método de *Spoligotyping*, promove maior poder discriminatório para identificação das estirpes. E correlacionar com os dados clínico-epidemiológicos dos indivíduos.

Traçar um perfil da disseminação e da dinâmica da TB na população do Estado de Santa Catarina, a partir do agrupamento dos resultados obtidos em estudos realizados e que ainda serão concluídos em nosso Laboratório. Relacionar dados de TB na população geral, na população de indivíduos privados de liberdade, populações vulneráveis e isolados resistentes.





## **9. LIMITAÇÕES**

Este estudo apresentou algumas limitações. Quatorzes dos 95 casos avaliados não foram notificados no SINAN e várias notificações apresentavam-se incompletas, com isso, não foi possível incluir os dados na análise epidemiológica realizada.



## Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. [tradução de Claudia Reali e outros]. *Imunologia Celular e Molecular* – Rio de Janeiro: Elsevier, 7<sup>a</sup> ed., 2012.
- ABRAHÃO, R. M. C. M.; NOGUEIRA, P. A.; MALUCELLI, M. I. C. Tuberculosis in county jail prisoners in the western sector of the city of São Paulo, Brazil. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 2, p. 203–208, 2006.
- AERTS, A.; HABOUZIT, M.; MSCHILADZE, L.; MALAKMADZE, N.; SADRADZE, N.; MENTESHASHVILI, O. Pulmonary tuberculosis in prisons of the ex-URSS State of Georgia: results of a national-wide prevalence survey among sentenced inmates. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 4, p. 1104-1110, 2000.
- ALAVI, S. M.; BAKHTIARINIA, P.; EGHTESAD, M.; ALBAJI, A.; SALMANZADEH, S. A Comparative Study on the Prevalence and Risk Factors of Tuberculosis Among the Prisoners in Khuzestan, South-West Iran. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 7, n 12, 2014.
- ALLIX, C.; SUPPLY, P.; FAUVILLE-DUFAUX, M. Utility of fast mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat genotyping in clinical mycobacteriological analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 6, p. 783-789, 2004.
- ARNOLD, C. Molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, n. 12, p. 120-128, 2006.
- BALCELLS, M. E.; GARCÍA, P.; MEZA, P.; PEÑA, C.; CIFUENTES, M.; COUVIN, D.; RASTOGI, N. A First Insight on the Population Structure of *Mycobacterium tuberculosis* Complex as Studied by Spoligotyping and MIRU-VNTRs in Santiago, Chile. **Plos One**, 2015.
- BARRERA, L. Chapter 3: The Basics of Clinical Bacteriology. In: PALOMINO, Juan Carlos; LEÃO, Sylvia Cardoso; RITACCO, Viviana (Ed.). **Tuberculosis 2007: From basic science to patient care**. Antuérpia, São Paulo, Buenos Aires, 2007.

BATTAGLIOLI, T.; SOTO, A.; AGAPITO, J.; ACURIO, V.; VAN DER STUYFT, P. Manual liquid culture on simple Middlebrook 7H9 or MGIT for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. **Tropical Medicine and International Health**, v. 19, n. 12, p. 1500–1503, 2014.

BAUSSANO, I.; WILLIAMS, B. G.; NUNN, P.; BEGGIATO, M.; FEDELI, U.; SCANO, F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 12, 2010.

BOFFO, M. M. S.; DE MATTOS, I. G.; RIBEIRO, M. O.; NETO, I. C. O. Tuberculose associada à AIDS: características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes atendidos em um serviço de referência do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 2, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. 1.ed. Brasília, 2008. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_laboratorial\\_tuberculose.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf). Acesso em dez/2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Legislação em saúde no sistema penitenciário**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 1.ed. Brasília, 2011a. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat\\_tec/manuais/MS11\\_Manual\\_Recom.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf). Acesso em dez/2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tratamento diretamente observado (TOD) da tuberculose na atenção básica**. 1.ed. Brasília, 2011b. Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento\\_diretamente\\_observado\\_tuberculose.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento_diretamente_observado_tuberculose.pdf). Acesso em dez/2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. Descrição de relatórios emitidos pelo SINAN. 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Editora MS, v. 44, n. 2, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2. Disponível em: [http://www.saude.rs.gov.br/upload/1339785771\\_Nota%20T%C3%A9cnica%20sobre%20as%20Mudan%C3%A7as%20no%20Tratamento%20da%20Tuberculose%20no%20Brasil%20para%20Adultos%20e%20Adolescentes%20-%20Vers%C3%A3o%202.pdf](http://www.saude.rs.gov.br/upload/1339785771_Nota%20T%C3%A9cnica%20sobre%20as%20Mudan%C3%A7as%20no%20Tratamento%20da%20Tuberculose%20no%20Brasil%20para%20Adultos%20e%20Adolescentes%20-%20Vers%C3%A3o%202.pdf). Acesso em mai/2015a.

BRASIL. Ministério da Justiça. Departamento Penitenciário Nacional (DEPEN). Sistema Integrado de Informações Penitenciárias – InfoPen. Relatórios Estatísticos - Analíticos do Sistema Prisional Brasileiro. Disponível em: <http://www.justica.gov.br/seus-direitos/politica-penal/transparencia-institucional/estatisticas-prisional/relatorios-estatisticos-analiticos>. Acesso em jun/2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf>. Acesso em mai/2015c.

BREEN, R. A. M.; MILLER, R. F.; GORSUCH, T.; SMITH, C. J.; SCHWENK, A.; HOLMES, W.; BALLINGER, J.; SWADEN, L.; JOHNSON, M. A.; CROPLEY, I.; LIPMAN, M. C. I. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV coinfection. **Thorax**, v. 61, n. 9, p. 791-794, 2006.

BRUCHFELD, J.; CORREIA-NEVES, M.; KÄLLENIOUS, G. Tuberculosis and HIV Coinfection. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, in press, 2015.

BRUDEY, K.; DRISCOLL, J. R.; RIGOUTS, L.; PRODINGER, W. N.; GORI, A.; AL-HAJOI, S. A.; ALLIX, C.; ARISTIMUÑO, L.; ARORA, J.; BAUMANIS, V.; BINDER, L.; CAFRUNE, P.; CATALDI, A.; CHEONG, S.; DIEL, R.; ELLERMEIER, C.; EVANS, J. T.; FAUVILLE-DUFAUX, M.; FERDINAND, S.; de VIEDMA, D. G.; GARZELLI, C.; GAZZOLA, L.; GOMES, H. M.; GUTTIEREZ, M. C.; HAWKEY, P. M.; van HELDEN, P. D.; KADIVAL, G. V.; KREISWIRTH, B. N.; KREMER, K.; KUBIN, M.; KULKARNI, S. P.; LIENS, B.; LILLEBAEK, T.; LY, H. M.; MARTIN, C.; MARTIN, C.; MOKROUSOV, I.; NARVSKAĀ, O.; NGEOW, Y. F.; NAUMANN, L.; NIEMANN, S.; PARWATI, I.; RAHIM, Z.; RASOLOFORAZANAMPARANY, V.; RASOLONAVALONA, T.; ROSSETTI, M. L.; RÜSCH-GERDES, S.; SAJDUDA, A.; SAMPER, S.; SHEMYAKIN, I. G.; SINGH, U. B.; SOMOSKOVI, A.; SKUCE, R. A.; van SOOLINGEN, D.; STREICHER, E. M.; SUFFYS, P. N.; TORTOLI, E.; TRACEVSKA, T.; VINCENT, V.; VICTOR, T. C.; WARREN, R. W.; YAP, S. F.; ZAMAN, K.; PORTAELS, F.; RASTOGI, N.; SOLA, C. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. **BMC Microbiology**, v. 6, n. 23, 2006.

BURRIL, J. Tuberculosis: A radiologic review. *Radiographics*, Easton, v. 27, p. 1255-1273, 2007.

CAFRUNE, P. I.; POSSUELO, L. G.; RIBEIRO, A. W.; RIBEIRO, M. O.; UNIS, G.; JARCZEWSKI, C. A.; ROSSETTI, M. L. R.; ZAHA, A. Prospective study applying spoligotyping directly to DNA from sputum samples of patients suspected of having tuberculosis. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 55, p. 895–900, 2009.

CAMPBELL, J. R.; KROT, J.; ELWOOD, K.; COOK, V.; MARRA, F. A Systematic Review on TST and IGRA Tests Used for Diagnosis of LTBI in Immigrants. **Molecular Diagnosis & Therapy**, 2015.

CAMPOS, H. S. Etiopatologia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão**, v. 15, p. 29-35, 2006.

CARBONE, A. S. S.; PAIÃO, D. S. G.; SGARBI, R. V. E.; LEMOS, E. F.; CAZANTI, R. F.; OTA, M. M.; LARANJEIRA JUNIOR, A.; BAMPI, J. V. B.; ELIAS, V. P. F.; SIMIONATTO, S.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; POMPÍLIO, M. A.; DE OLIVEIRA, S. M. V.; I

KO, A.; ANDREWS, J. R.; CRODA, J. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, p. 15-24, 2015.

CDC - Centers for disease control and prevention. Core Curriculum on Tuberculosis, Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. Sixth edition, 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf>. Acesso em out/2014.

CDC - Centers for disease control and prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/diagnosis.htm>. Acesso em mar/2015.

CHAN, E. D.; ISEMAN, M. D. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 587-595, 2008.

CHENG, V. C. C.; YEW, W. W.; YUEN, K. Y. Molecular diagnostics in tuberculosis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 24, p. 711-720, 2005.

CHERIAN, A.; THOMAS, S. V. Central nervous system tuberculosis. **African Health Sciences**, v. 11, n. 1, 2011.

CHEGOU, N. N.; HOEK, K. G. P.; KRIEL, M.; WARREN, R. M.; VICTOR, T. C.; WALZL, G. Tuberculosis assays: past, present and future. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 9, n. 4, p. 457-469, 2011.

CHIEN, H. P.; YU, M. C.; WU, M. H.; LIN, T. P.; LUH, K. T. Comparison of the BACTEC MGIT 960 with Löwensteins-Jensen medium for recovery of mycobacteria from clinical specimens. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 4, n. 9, p. 866-870, 2000.

COLE, S. T.; BROSCHE, R.; PARKILL, J.; GARNIER, T.; CHURCHER, C.; HARRIS, D.; GORDON, S. V.; EIGLMEIER, K.; GAS, S.; BARRY III, C. E.; TEKAIA, F.; BADCOCK, K.; BASHAM, D.; BROWN, D.; CHILLINGWORTH, T.; CONNOR, R.; DAVIES, R.;

DEVLIN, K.; FELTWELL, T.; GENTLES, S.; HAMLIN, N.; HOLROYD, S.; HORNSBY, T.; JAGELS, K.; KROGH, A.; MCLEAN, J.; MOULE, S.; MURPHY, L.; OLIVER, K.; OSBORNE, J.; QUAIL, M. A.; RAJANDREAM, M. A.; ROGERS, J.; RUTTER, S.; SEEGER, J.; SKELTON, J.; SQUARES, R.; SQUARES, S.; SULSTON, J. E.; TAYLOR, K.; WHITEHEAD, S.; BARRELL, B. G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. **Nature**, v. 393, p. 537-544, 1998.

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

DALLA COSTA, E. R.; LAZZARINI, L. C. O.; PERIZZOLO, P. F.; DÍAZ, C. A.; SPIES, F. S.; COSTA, L. L.; RIBEIRO, A. W.; BARROCO, C.; SCHUH, S. J.; PEREIRA, M. A. S.; DIAS, C. F.; GOMES, H. M.; UNIS, G.; ZAHA, A.; DA SILVA, P. E. A.; SUFFYS, P. N.; ROSSETTI, M. L. R. *Mycobacterium tuberculosis* of the RDRio Genotype Is the Predominant Cause of Tuberculosis and Associated with Multidrug Resistance in Porto Alegre City, South Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 4, p. 1071–1077, 2013.

DARA, M.; CHADHA, S. S.; MELCHERS, N. V.; van den HOMBERGH, J.; GURBANOVA, E.; AL-DARRAJI, H.; van der MEER, J. B. W. Time to act to prevent and control tuberculosis among inmates. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 17, n. 1, p. 4-5, 2013.

DARA, M.; ACOSTA, C. D. Tuberculosis prevention and control in prisons: do we know enough? **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 7, p. 758-759, 2014.

DARA, M.; ACOSTA, C. D.; MELCHERS, N. V. S. V.; AL-DARRAJI, H. A. A.; CHORGOLIANI, D.; REYES, H.; CENTIS, R.; SOTGIU, G.; D'AMBROSIO, L.; CHADHA, S. S.; MIGLIORI, G. B. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 32, p. 111–117, 2015.

DAVID, S.; BARROS, V.; PORTUGAL, C.; ANTUNES, A.; CARDOSO, A.; CALADO, A.; SANCHO, L.; DE SOUSA, J. G.



Update on the spoligotypes of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from the Fernando Fonseca Hospital (Amadora-Sintra, Portugal). **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 11, p. 513–531, 2005.

DAVID, S.; RIBEIRO, D. R.; ANTUNES, A.; PORTUGAL, C.; SANCHO, L.; DE SOUSA, J. G. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 7, p. 609–617, 2007.

DEISS, R. G.; RODWELL, T.C.; GARFEIN, R. S. Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n.1, p.72-82, 2011.

DEMAY, C.; LIENS, B.; THOMAS BURGUIÈRE, T.; VÉRONIQUE HILL, V.; DAVID COUVIN, D.; MILLET, J.; MOKROUSOV, I.; SOLA, C.; ZOZIO, T.; RASTOGI, N. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, p. 755–766, 2012.

DESIKAN, P. Sputum smear microscopy in tuberculosis: Is it still relevant? **Indian Journal of Medical Research**, v.137, p. 442-444, 2013.

DE KEYSER, E.; DE KEYSER, F.; DE BAETS, F. Tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection. **Acta Clinica Belgica**, n. 5, n. 69, 2014.

DIUANA, V. Saúde em prisões: representações e práticas dos agentes de segurança penitenciária no Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, n. 8, p. 1887-1896, 2008.

DIVE – Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Situação da Tuberculose em Santa Catarina/2008. Disponível em: [http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agravos/publicacoes/Dados\\_Estáticos.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agravos/publicacoes/Dados_Estáticos.pdf). Acesso em out/2014.

DIVE – Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Santa Catarina: Programa Estadual de Controle da Tuberculose. Disponível em:

[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agrivos/Tuberculose/Tuberculose\\_SC.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agrivos/Tuberculose/Tuberculose_SC.pdf). Acesso em set/2014.

DROBNIIEWSKI, F. Tuberculosis in prisons: forgotten plague. **The Lancet**, v. 345, p. 948-949, 1995.

DYE, C. Doomsday postponed? Preventing and reversing epidemics of drug-resistant tuberculosis.

EUZEBY, J. P. 2014a. List of Prokaryotic names with standing in nomenclature. Disponível em: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>. Acesso em out/2014.

EUZEBY, J. P. 2014b. List of Prokaryotic names with standing in nomenclature. Disponível em: <http://www.bacterio.net/classificationmr.html>. Acesso em: outubro de 2014.

EVANS, J. T.; HAWKEY, P. M.; SMITH, E. G. BOESE, K. A., WARREN, R.E., HONG, G. Automated high-throughput strains by a combination of PCR and nondenaturing high-performance liquid chromatography. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 9, p. 4175-4180, 2004.

GAGNEUX, S., SMALL, P.M. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, p. 328–337, 2007.

GARZELLI, C.; LARI, N.; CUCCU, B.; TORTOLI, E.; RINDI, L. Impact of immigration on tuberculosis in a low-incidence area of Italy: a molecular epidemiological approach. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, p. 1691–1697, 2010.

GETAHUN, H.; GUNNEBERG, C.; GRANICH, R.; NUNN, P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p. 201-207, 2010.

GILLESPIE, S. H. Tuberculosis: evolution in millenia and minutes. **Biochemical Society Transactions**, v. 35 (Pt5), p 1217-1320, 2007.

GOLETTI, D.; SANDUZZI, A.; DELOGU, G. Performance of the Tuberculin Skin Test and Interferon-g Release Assays: An Update on

the Accuracy, Cutoff Stratification, and New Potential Immune-based Approaches. **The Journal of Rheumatology**, v. 9, p. 24-31, 2014.

GOMES, H.M.; ELIAS, A.R.; OELEMANN, M.A.; PEREIRA, M.A.; MONTES, F.F.; MARSICO, A.G.; KRITSKI, A.L.; FILHO, L. A.; CALDAS, P.C.; POSSUELO, L.G.; CAFRUNE, P.; ROSSETTI, M.L.; LUCENA, N.; SAAD, M.H.; CAVALCANTI, H. R.; LEITE, C.Q.; DE BRITO, R.C.; LIMA, K.; LOPES, M.L.; SOUZA, M.; TRINDADE, R. C.; ZOZIO, T.; SOLA, C.; RASTOGI, N.; SUFFYS, P.N. Spoligotypes of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from patients residents of 11 states of Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, p. 649–656, 2012.

GOULDING, J. N.; STANLEY, J.; SAUDERS, N.; ARNOLD, C. Genome-sequence-based fluorescent amplified-fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n.3, p. 1121-1126, 2000.

GOYAL, M.; SAUNDERS, N. A.; van EMBDEN, J. D.; YOUNG, D. B.; SHAW, R. J. Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping and IS6110 restriction fragment length polymorphism. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 35, p. 647-651, 1997.

GUENIN-MACÉ, L.; SIMÉONE, R.; DEMANGEL, C. Lipids of Pathogenic Mycobacteria: Contributions to Virulence and Host Immune Suppression. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 56, 255–268, 2009.

GUTIERREZ, R. S.; SANTOS, B. R.; ESPINA, C. A. A.; AZAMBUJA, H. C. P.; SILVA, L. C. C. Tuberculose. In: SILVA, L. C. C. *Conduitas em pneumologia*. Rio de Janeiro (RJ): Revinter, v.1, 2001.

HABEENZU, C.; MITARAI, S.; LUBASI, D.; MUDENDA, V.; KANTENGA, T.; MWANSA, J.; MASLOW, J. N. Tuberculosis and multidrug resistance in Zambian prisons, 2000–2001. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11; p. 1216–1220, 2007.

HOUBEN, R. M. G. J.; CRAMPIN, A. C.; NDHLOVU, R.; SONNENBERG, P.; GODFREY-FAUSSETT, P.; HAAS, W. H.; ENGELMANN, G.; LOMBARD, C. J.; WILKINSON, D.;

BRUCHFELD, J.; LOCKMAN, S.; TAPPERO, J.; GLYNN, J. R. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 15, n.1, p. 24-31, 2011.

HUBER, F. D.; SÁNCHEZ, A.; GOMES, H. M.; VASCONCELLOS, S.; MASSARI, V.; BARRETO, A.; CESCONI, V.; MACHADO, S. M. A.; GOMGNIMBOU, M. K.; SOLA, C.; LAROUZÉ, B.; PHILIP NOEL SUFFYS, P. N.; SAAD, M. H. F. Insights into the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* using spoligotyping and RDRio in a southeastern Brazilian prison unit. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 26, p. 194–202, 2014.

IGNATOVA, A.; DUBILEY, S.; STEPANSHINA, V.; SHEMYAKIN, I. Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia. **Journal of Medical Microbiology**, v. 55, p. 1413–1418, 2006.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acesso em: jun/2015.

JASMER, R. M.; NAHID, P.; HOPEWELL, P. C. Latent Tuberculosis Infection. **The New Journal of Medicine**, v. 347, n. 23, p. 1860-1866, 2002.

JONSSON, J.; HOFFNER, S.; BERGGREN, I.; BRUCHFELD, J.; GHEBREMICHAEL, S.; PENNHAG, A.; GROENHEIT, R. Comparison between RFLP and MIRU-VNTR Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* Strains Isolated in Stockholm 2009 to 2011. *Plos One*, v. 9, n. 4. 2014.

KAMERBEEK, J.; SCHOOLS, L.; KOLK, A.; van AGTERVELD, M.; van SOOLINGEN, D.; KUIJPER, S.; BUNSCHOTEN, A.; MOLHUIZEN, H.; SHAW, R.; GOYAL, M.; van EMBDEN, J. D. A. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 35, n.4, p. 907-914,1997.

KANDUMA, E.; MCHUGH, T. D.; GILLESPIE, S. H. Molecular methods for *Mycobacterium tuberculosis* strain typing: a users guide. **Journal of Applied Microbiology**, v. 94, p. 781–791, 2003.

KREMER, K.; van SOOLINGEN, D.; FROTHINGHAM, R.; HASS, W. H.; HERMANS, P. W. M.; MARTÍN, C.; PALITTAPONGARNPIM, P.; PLIKAYTIS, B. B.; RILEY, L. W.; YAKRUS, M. A.; MUSSER, J. M.; van EMBDEN, J. D. A. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 8, p. 2607-2618, 1999.

KUHLEIS, D.; RIBEIRO, A. W.; COSTA, E. R. D.; CAFRUNE, P. I.; SCHMID, K. B.; DA COSTA, L. L.; RIBEIRO, M. O.; ZAHA, A.; ROSSETTI, M. L. R. Tuberculosis in a southern Brazilian prison. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 7, p. 909-915, 2012.

KWAN, C. K.; ERNST, J. D. HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic. **Clinical Microbiology Review**, v. 24, n. 2, p. 351-376, 2011.

LEÃO, S. C.; PORTALES, F. In: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITACCO, V. Chapter 1: History. Tuberculosis 2007 – From basic Science to patient care. 1<sup>a</sup> ed. 2007.

LARI, N.; RINDI, L.; BONANNI, D.; RASTOGI, N.; CHRISTOPHE SOLA, C.; TORTOLI, E.; GARZELLI, C. Three-Year Longitudinal Study of Genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Tuscany, Italy. **Journal of Clinical Microbiology**, p. 1851–1857, 2007.

LIRA, L. A. S.; SANTOS, F. C. F.; CARVALHO, M. S. Z.; MONTENEGRO, R. A.; LIMA, J. F. C.; SCHINDLER, H. C.; MONTENEGRO, L. M. L. Evaluation of a IS6110-Taqman real-time PCR assay to detect *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples of patients with pulmonary TB. **Journal of Applied Microbiology**, v. 114, p. 1103-1108, 2012.

LUIZ, R. S. S.; SUFFYS, P.; BARROSO, E. C.; KERR, L. R. F. S.; DUARTE, C. R.; FREITAS, M. V. C.; MOTAF, R. M. S.; FROTA, C. C. Genotyping and drug resistance patterns of *Mycobacterium*

*tuberculosis* strains observed in a tuberculosis high-burden municipality in Northeast, Brazil. The **Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 17, n. 3, p. 338–345, 2013.

MARAIS, B. J.; MLAMBO, C. K.; RASTOGI, N.; ZOZIO, T.; DUSE, A. G.; VICTOR, T. C.; MARAIS, E.; WARREND, R. M. Epidemic Spread of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Johannesburg, South Africa. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 6, p. 1818 –1825, 2013.

MARKS, D. J. B.; DHEDA, K.; DAWSON, R.; AINSLIE, G.; MILLER, R. F. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. **International Journal of STD & AIDS**, v. 20, n. 5, p. 339-345, 2009.

MATHEMA, B.; KUREPINA, N. E.; BIFANI, P. J.; KREISWIRTH, B. N. Molecular Epidemiology of Tuberculosis: Current Insights. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 4, p. 658-685, 2006.

MAZARS, E.; LESJEAN, S.; BANULS, A. L.; GILBERT, M.; VINCENT, V.; GICQUEL, B.; TIBAYRENC, M.; LOCHT, C.; SUPPLY, P. High-resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 98, n. 4, p. 1901-1906, 2001.

MENDES, N. H.; MELO, F. A. F.; SANTOS, A. C. B.; PANDOLFI, J. R. C.; ALMEIDA, E. A.; CARDOSO, R. F.; BERGHS, H.; DAVID, S.; JOHANSEN, F. K.; ESPANHA, L. G.; LEITE, S. R. A.; LEITE, C. Q. F. Characterization of the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in São Paulo city, Brazil. **BMC Research Notes**, v. 269, n. 4, 2011.

MEHTA, P. K.; RAJ, A. SINGH, N. KHULLER, G. K. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 66, p. 20-36, 2012.

MOIR, S.; CHUN, T. W.; FAUCI, A. S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. **Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease**, v. 6, p. 223– 248, 2011.

MONSTRÖM, P.; GORDON, M.; SOLA, C, RIDELL, M.; RASTOGI, N. Methods used in the molecular epidemiology of tuberculosis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 8, n. 11, p. 694-704, 2002.

NEYROLLES, O.; CHRISTOPHE, G. Recent advances in deciphering the contribution of *Mycobacterium tuberculosis* lipids to pathogenesis. **Tuberculosis**, v. 91, p. 187-195, 2011.

NOGUEIRA, P. A.; ABRAHÃO, R. M. C. M. A infecção tuberculosa e o tempo de prisão da população carcerária dos Distritos Policiais da zona oeste da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 1, p. 30-38, 2009.

NOGUEIRA, C.L. Diagnóstico e epidemiologia molecular de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de Santa Catarina. 2012. 235f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina, 2012.

NOGUEIRA, P. A.; ABRAHÃO, R. M. C. M.; GALESI, V. M. N. Tuberculosis and latent tuberculosis in prison inmates. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 119-127, 2012.

NUNES-ALVES, C.; BOOTY, M. G.; CARPENTER, S. M.; JAYARAMAN, P.; ROTHCHILD, A. C.; BEHAR, S. M. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. **Nature Reviews – Microbiology**, v. 12, p. 289-299, 2014.

NYANGULU, D.S.; HARRIES, A.D.; KANG'OMBE, C.; YADIDI, A.E.; CHOKANI, K.; CULLINAN, T. Tuberculosis in a prison population in Malawi. **The Lancet**, v. 350, n. 11, p. 1284-1287, 1997.

OLIVEIRA, H.B.; CARDOSO, J.C. Tuberculosis among city jail inmates in Campinas, São Paulo, Brazil. **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 15, n. 3, p. 185-193, 2004.

PALMERO, D. J. Tuberculosis and HIV/Aids. In: PALOMINO, J. C.; LEO, S. C.; RITACCO, V. In: PALOMINO, J. C.; LEO, S. C.; RITACCO, V. Tuberculosis 2007: From Basic Science to Patient Care. 3.ed. 2007.

PANDOLFI, J. R.; MALASPINA, A. C.; SANTOS, A. C. B.; SUFFYS, P. N.; OELLEMANN, M. A. C.; VALENTINI, S.R.; LEITE, C. Q. F. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 28, p. 251-257, 2007.

PARSONS, L.; SOMOSKÖVI, A.; GUTIERREZ, C.; LEE, E.; PARAMASIVAN, C.N.; ABIMIKU, A.; SPECTOR, S.; ROSCIGNO, G.; NKENGASONG, J. Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities. **Clinical Microbiology Reviews**, v.24, n.2, p. 314-350, 2011.

PHILIPS, J. A.; ERNST, J.D. Tuberculosis Pathogenesis and Immunity. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, v. 7, p. 353–384, 2012.

PRIM, R. I. Caracterização molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à isoniazida e/ou rifampicina isoladas de amostras clínicas do estado de Santa Catarina. 2014. 113f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

RASTOGI, N.; SOLI, C. Molecular Evolution of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. In: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITTACO, V. Tuberculosis - From basic science to patient care. 1 ed., 2007.

RAVIGLIONE, M. C.; SMITH, I. M. XDR Tuberculosis - Implications for Global Public Health. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 7, p. 656-659, 2007.

RAVIGLIONE, M.; MARAIS, B.; FLOYD, K.; LÖNNROTH, K.; GETAHUN, H.; MIGLIORI, G. B.; HARRIES, A. D.; NUNN, P.; LIENHARDT, C.; GRAHAM, S.; CHAKAYA, J.; WEYER, K.; COLE, S.; KAUFMANN, S. H. E.; ZUMLA, A. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. **Lancet**, v. 379, p. 1902-1913, 2012.

REYES, H.; CONINX, R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons. **BMJ**, v, 315, n. 7120, p. 1447–1450, 1997.

ROCK, R. B.; OLIN, M.; BAKER, C. A.; MOLITOR, T. W.; PETERSON, P. K. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis



and Clinical Aspects. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 2, p. 243–261, 2008.

ROSAS, S.; BRAVO, J.; GONZALEZ, F.; DE MORENO, N.; SANCHEZ, J.; GAVILAN, R. G.; GOODRIDGE, A. High clustering rates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Panama. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, 2013.

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

ROSSETTI, M. L. R.; SPERHACKE, R. D. Tuberculose. In: ROSSETTI, M. L.; SILVA, C. M. D.; RODRIGUES, J. J. S. Doenças Infeciosas: Diagnóstico Molecular. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SÁNCHEZ, A.; G. GERHARDT, G.; NATAL, S.; CAPONE, D.; ESPINOLA, A.; COSTA, W.; PIRES, J.; BARRETO, A.; BIONDI, E.; LAROUZÉ, B. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 9, n. 6, p. 633–639, 2005.

RUEDA, Z. V.; LÓPEZ, L.; VÉLEZ, L. A.; MARÍN, D.; GIRALDO, M. P.; PULIDO, H.; OROZCO, L. C.; MONTES, F.; ARBELÁEZ, M. P. High incidence of tuberculosis, low sensitivity of current diagnostic scheme and prolonged culture positivity in four Colombian prisons. A cohort study. **PLoS One**, v. 8, n. 11, 2013.

SÁNCHEZ, A. R.; CAMACHO, L. A. B.; DIUANA, V.; LAROUZÉ, B. A tuberculose nas prisões: uma fatalidade? **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 12, p. 2510-2511, 2006.

SÁNCHEZ, A. R.; MASSARI, V.; GERHARDT, G.; BARRETO, A. W.; CESCIONI, V.; PIRES, J.; ESPÍNOLA, A. B.; BIONDI, E.; LAROUZÉ, B.; CAMACHO, L. A. A tuberculose nas prisões do Rio de Janeiro, Brasil: uma urgência de saúde pública. **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p. 545-552, 2007.

SANTOS, L. C.; KIPNIS, A. P. J.; KIPNIS, A. Métodos aplicados à epidemiologia molecular do *Mycobacterium tuberculosis*. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n.1, p. 1-15, 2007.

SILVEIRA, M. P. T.; DE ADORNO, R. F. R.; FONTANA, T. Perfil dos pacientes com tuberculose e avaliação do programa nacional de controle da tuberculose em Bagé (RS). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 2, p. 199-205, 2007.

SLIM-SAIDIA, L.; MEHIRI-ZEGHALA, E.; GHARIANIA, A.; TRITAR, F. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. **Revue de Pneumologie clinique**, in press, 2015.

SOLA, C.; FERDINAND, S.; MAMMINA, C.; NASTASI, A.; RASTOGI, N. Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Sicily Based on Spoligotyping and Variable Number of Tandem DNA Repeats and Comparison with a Spoligotyping Database for Population-Based Analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 4, p. 1559-1565, 2001.

SOUTH AFRICA. Department of Health. **National Tuberculosis Management Guidelines 2014**. Republic of South Africa, 2014. Disponível em: [http://www.sahivsoc.org/upload/documents/NTCP\\_Adult\\_TB%20Guidelines%2027.5.2014.pdf](http://www.sahivsoc.org/upload/documents/NTCP_Adult_TB%20Guidelines%2027.5.2014.pdf). Acesso em mar/2015.

SUPPLY, P.; MAZARS, E.; LSEJEAN, S.; VINCENT, V.; GICQUEL, B.; LOCHT, C. Variable human minissatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. *Molecular Microbiology*, v. 36, n. 3, p. 762-71, 2000.

TAKAHASHI, T.; TAMURA, M.; TAKASU, T. The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. **Tuberculosis Research and Treatment**, v. 2012, 2012.

TINDÓ, H.; CESAR CAVALCANTE, S.; WERNECK-BARROSO, E. Gender differences in tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 8, n. 3, p. 388-390, 2004.

TOOSSI, Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 188, p. 1146–1155, 2003.

TORTOLLI, E.; PALOMINO, J. C. *In*: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITACCO, V. Chapter 14: New Diagnostic Methods. Tuberculosis 2007 – From basic science to patient care. 1<sup>a</sup> ed. 2007.

van INGEN, J.; RAHIM, Z.; MULDER, A.; BOEREE, M.J.; SIMEONE, R.; BROSCHE, R.; VAN SOOLINGEN, D. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, 2012.

van RIE, A.; WARREN, R.; MSHANGA, I.; JORDAAN, A. M.; van DER SPUY, G. D.; RICHARDSON, M.; SIMPSON, J.; GIE, R. P.; ENARSON, D. A.; BEYERS, N.; van HELDEN, P. D.; VICTOR, T. C. Analysis for a limited number of gene codons can predict drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in a high-incidence community. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, p. 636–641, 2001.

van SOOLINGEN, D.; HERMANS, P. W.; de HAAS, P. E.; SOLL, D. R.; van EMBDEN, J. D. Occurrence and stability of insertion sequences in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, p. 1987-95, 1991.

van SOOLINGEN, D.; DE HASS, P. E. W.; HERMANS, P. W. M.; van EMBDEN, J. D. A. DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*. **Methods in Enzymology**, v. 235, p. 196-204, 1994.

VIEGAS, S. O.; MACHADO, A.; GROENHEIT, R.; GHEBREMICHAEL, S.; PENNHAG, A.; GUDO, P. S.; CUNA, Z.; MIOTTO, P.; V HILL, V.; TATIANA MARRUFO, T.; CIRILLO, D. M.; RASTOGI, N.; KÄLLENIOUS, G.; TUIJA KOIVULA, T. Molecular diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with pulmonary tuberculosis in Mozambique. **BMC Microbiology**, v. 10, n. 195, 2010.

WALMSLEY, R. World prison population list. 10th ed. London, UK: International Centre for Prison Studies, Kings' College London, 2013. Disponível em: [http://www.prisonstudies.org/sites/prisonstudies.org/files/resources/downloads/wppl\\_10.pdf](http://www.prisonstudies.org/sites/prisonstudies.org/files/resources/downloads/wppl_10.pdf). Acesso em abr/2015.

WHO – World Health Organization. The Stop TB Strategy, 2006a. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/2006/stop\\_tb\\_strategy.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/stop_tb_strategy.pdf). Acesso em: fev/2015.

WHO – World Health Organization. Internatinal Standards for Tuberculosis Care, 2006b. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/2006/istc\\_report.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf). Acesso em dez/2014. WHO – World Health Organization. Multidrug and extensively drugresistant TB (M/XDR-TB) – 2010 Global Report on Surveillance and Response. Geneva: World Health Organization, 2010. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf). Acesso em mar/2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control 2011. WHO Report 2011. Geneva: World Health Organization, 2011a.

WHO – World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: Policy Statement, 2011. Disponível em: [http://www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement\\_igra\\_oct2011.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf). Acesso em mar/2015.

WHO – World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2014a. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1). Acesso em: jan/2015.

WHO – World Health Organization. Tuberculosis Fact sheet N°104. November 2014b. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Acesso em dez. 2014.

WHO/Europe – World Health Organization. Prison and Health – TB prevention and control care in prisons, 2014c. Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/249188/Prisons-and-Health.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/249188/Prisons-and-Health.pdf). Acesso em: jan/2015.

WILDNER, L. M.; NOGUEIRA, C. L.; SOUZA, B. S.; SENNA, S. G.; DA SILVA, R. M.; BAZZO, M. L. Micobactérias: epidemiologia e diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**, v. 40, p. 207–229, 2011.

WILSON, M. L. Recent advances in the laboratory detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex and drug resistance. **Medical Microbiology**, v.52, n.11, p. 1350-1355, 2011.

YEE, D.; VALIQUETTE, C.; PELLETIER, M.; PARISIEN, I.; ROCHER, I.; MENZIES, D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **American Journal in Respiratory Critical and Care Medicine**, v. 3, n. 167, p. 1472-1477, 2003.



## ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **ESTUDO: “Epidemiologia molecular de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes em unidades do sistema prisional do Estado de Santa Catarina”**

Eu, confirmo que compreendi que:

1. O estudo acima intitulado refere-se a um projeto de pesquisa que visa melhorar o diagnóstico laboratorial da tuberculose no sistema prisional com a utilização de métodos moleculares rápidos e modernos chamados de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e tipagem pelo Spoligotyping. Foi-me explicado, também, que é muito importante fazer a identificação da espécie de bactéria que está me causando a tuberculose.
2. Estou ciente que coletarei uma amostra de escarro para ser utilizada no referido estudo e que esta amostra receberá uma numeração de forma que quando os resultados forem analisados e divulgados minha identidade não será revelada.
3. A amostra coletada é o escarro produzido espontaneamente e o procedimento de coleta não traz nenhum desconforto.
4. Confirmando ainda que entendi que esta amostra coletada não será utilizada para os exames de rotina solicitados pelo médico que está me atendendo, e que apenas é uma amostra que estou doando para pesquisa.
5. Mesmo que eu não me beneficie diretamente dos resultados da pesquisa estou ciente que estes resultados poderão contribuir futuramente para melhorar o diagnóstico laboratorial de inúmeros pacientes.
6. Eu posso escolher participar ou não deste estudo. Minha decisão em participar desta pesquisa não implicará em quaisquer benefícios pessoais bem como não resultará em prejuízos pessoais.

7. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais. Coletando a amostra, eu estarei concordando em participar da pesquisa.

8. Todos os resultados dos testes laboratoriais feitos com a minha amostra serão sigilosos e somente serão utilizados para esta pesquisa.

9. A participação na pesquisa não gerará despesas pessoais, nem danos porque minha participação será apenas com a doação da amostra de escarro. Não será feita nenhuma intervenção no meu corpo.

10. Se eu tiver alguma dúvida a respeito, eu posso contatar a Professora Maria Luiza Bazzo pelos telefones 3721-8148 (Laboratório do Hospital Universitário).

11. Eu concordo em participar deste estudo.

Participante: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_