

# Tuberculose Multirresistente

## *Tuberculose resistente a múltiplas drogas*

Andrea Fortes<sup>1</sup>

Margareth Pretti Dalcolmo<sup>2</sup>

### Introdução

O aparecimento de formas de tuberculose causadas por bacilos resistentes aos tuberculostáticos usualmente utilizados na maior parte dos programas de controle, vem definindo um novo problema de saúde pública<sup>1</sup>. Este fato foi desencadeado a partir dos relatos de micro-epidemias nosocomiais e de transmissão intra-institucional, registrados nos Estados Unidos no início desta década, atingindo principalmente pacientes soropositivos para o vírus HIV, com SIDA, e profissionais de saúde<sup>2-10</sup>, levando a comunidade científica em todo o mundo industrializado a "redescobrir" a tuberculose. Esta forma de tuberculose com bacilos resistentes à Rifampicina e à Isoniazida foi conceitualmen-

te denominada de MDR-TB (*multidrug resistant tuberculosis*), nos Estados Unidos, a princípio, e universalmente aceita a posteriori.

A resistência bacteriana não se constitui em fenômeno novo e tampouco está surgindo uma nova forma da doença, como pareceria à primeira observação leiga. Com o aparecimento das primeiras drogas já se observava a presença de bacilos naturalmente resistentes em populações selvagens de *M. tuberculosis*. Igualmente, não se deve a novos mecanismos, mas à mutações genéticas já bem estabelecidas desde o início da década de 70<sup>11,12</sup>. O que se observa é um recrudescimento de quadros clínicos graves, com lesões radiológicas extensas, via de regra fruto de maus tratamentos prévios.

No Brasil, apesar de a prioridade em relação à tuberculose ser a descoberta do maior número de casos e o tratamento de todos os descobertos e, ainda, de serem reconhecidamente baixas as taxas de resistência primária, até o final da década de 80<sup>13</sup>, esta forma da doença resistente tem merecido especial atenção do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde pelas altas taxas de abandono e de irregularidade no tratamento original observadas na maioria dos estados e, ambas, reconhecidamente condições primordiais ao aparecimento de resistência adquirida às drogas. Estima-se em 0,5% a 1,0%<sup>14</sup> o percentual de aparecimento de formas resistentes ao tratamento, seja por resistência primária ou adquiri-

1. Mestranda do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ; Pesquisadora do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga

2. Diretora Técnico-Científica do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga; Presidente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Margareth Pretti Dalcolmo - Estrada de Curicica 2.000 - CEP 22710-550 - Rio de Janeiro - RJ

E-mail: [mdalcolmo@openlink.com.br](mailto:mdalcolmo@openlink.com.br)

da, esta última resultante, via de regra, do uso prévio inadequado de drogas, o que resultaria em um número aproximado de 900-1.000 pacientes-ano, virtuais candidatos a uso de drogas alternativas ou de terceira linha.

O objetivo deste artigo é revisar a literatura no que concerne à trajetória da resistência múltipla às drogas tuberculostáticas, no Brasil e no mundo, à luz dos estudos publicados e da perspectiva tecnológica para aprimorar o diagnóstico e o tratamento desta forma de tuberculose.

### Epidemiologia da TB-MDR

No Brasil, a TB-MDR é fundamentalmente consequência de falhas no tratamento, como a irregularidade, o abandono precoce e a prescrição inadequada de drogas. São também consideradas variáveis de risco a troca precoce de drogas por efeitos adversos, com mudanças precipitadas do Esquema I (RHZ) para o Esquema III (SEtEZ) e a irregularidade na distribuição dos medicamentos na rede pública de serviços. É exatamente pela existência de um esquema de falência ao inicial que o conceito de multirresistente utilizado no Brasil é "*forma de tuberculose resistente a pelo menos três das drogas componentes dos esquemas I, IR e III*".

Em relação ao total de casos notificados anualmente e pelo somatório acumulado dos

que passam vários anos no sistema de saúde, os pacientes com TB-MDR no país constituem um número de casos já expressivo, conforme levantamento nacional realizado pelo Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, em final de 1994, revelando cerca de 1.500 casos, localizados, nos maiores números, no Rio de Janeiro e em São Paulo. Vale registrar que estes dois Estados concentram, respectivamente, 16.858 (18,5%) e 18.266 (20,0%) do total de casos no país (91.013 casos)<sup>15,16</sup> e as taxas de abandono nesses centros é de 30% e 20%<sup>14</sup>.

Na transmissão da multirresistência, no que se refere ao contágio, ou à infectividade, autores clássicos como Mitchinson<sup>14,17,18</sup>, sugeriam uma possível diminuição da capacidade infectante do bacilo resistente. Entretanto, dado às características hoje observadas no comportamento da tuberculose, se aceita não haver diferenças significativas de potencial de infecção e de adoecimento entre os comunicantes de focos sensíveis ou resistentes às drogas.

A TB-MDR pode ser transmitida aos comunicantes domiciliares, nos quais o tempo de exposição e a intensidade do convívio talvez sejam os fatores mais significativos, e aos membros da equipe de saúde que atendem pacientes com resistência às drogas, pelas mesmas vias de exposição. Pacientes imunodeprimidos,

como os em uso de drogas imunodepressoras, e, especialmente, os soropositivos para o HIV são também mais suscetíveis à infecção por cepas resistentes<sup>2-9,19</sup>. Este fato aumenta a preocupação com as situações dos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro, porque, além de concentrarem mais da metade do número de pacientes portadores de TB-MDR<sup>14</sup>, são também os de maior prevalência de casos de SIDA<sup>20</sup>, favorecendo assim, a ocorrência de eventuais epidemias de TB-MDR entre esses pacientes.

O CDC (*Centers for Disease Control*), órgão de saúde pública norte-americano, em publicação de 1992<sup>21</sup> sobre a trajetória da tuberculose multirresistente no país, mostrou, de 1982-1986, 0,5% de novos casos resistentes à INH e RMP. Em 1991 houve um aumento desta proporção para 3,1%. Entre recidivas, 3% se mostraram resistentes a duas drogas durante 1982-1986 e, em 1991, esta proporção aumenta para 6,9%. De 1990 até início de 1992 o CDC, em colaboração com vários estados e seus respectivos departamentos de saúde, investigaram vários casos de tuberculose multirresistente, notificados a partir de surtos institucionais (hospitais e prisões). Todos os casos eram resistentes à RMP e à INH e alguns espécimes mostraram resistência à sete das drogas freqüentemente utilizadas. A maioria desses pacientes era co-infectada pelo HIV e

a mortalidade foi muito elevada, de 72 a 89%. Dos nove casos de profissionais de saúde e guardas de prisão que se contaminaram, cinco faleceram pela doença. A mediana de intervalo entre o diagnóstico e a morte foi de 4 a 16 semanas<sup>21</sup>.

Entre vários estudos relativos ao risco de transmissão publicados, Fischl e cols, em 1992, demonstraram em observação tipo caso-controle, na Flórida, 62 casos de TB-MDR identificados num período de dois anos, nos quais o tempo de evolução entre o contato com o caso índice e o aparecimento de doença ativa foi marcadamente curto, variando entre 22 a 182 dias<sup>19</sup>. O aumento do número de casos de TB nos EUA (com 28.000 casos de excesso registrados entre 1980 e 1992<sup>22</sup> suscitou o reconhecimento do problema como de saúde pública e o desenvolvimento, em dezembro de 1991, através da *Federal Task Force*, de um plano nacional de combate à tuberculose visando a "erradicação" da doença nas próximas décadas. Esse plano contemplou ainda, de modo especial, a tuberculose resistente a múltiplas drogas, estabelecendo objetivos, cuidados e atividades a serem iniciados em 1992 e 1993 em cooperação dos órgãos de saúde com a sociedade civil. Independentemente de sabermos que erradicar não seja um conceito epidemiológico aplicável à uma doença

de comportamento endêmico como a tuberculose, medidas como esta são positivas naquilo em que favorecem o controle da doença.

## Fundamentos da Quimioterapia da Tuberculose

O conhecimento sobre o agente causador da tuberculose, suas características morfológicas e patogenia propiciaram o *rationale* na pesquisa e no uso das drogas. O bacilo de Koch é um germe aeróbio estrito, do chamado Complexo Tuberculose, composto pelos *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis-BCG*, *M. ulcerans*, *M. microti*, e *M. africanum*, todos semelhantes geneticamente. Leva em média 20 horas para se multiplicar, duplicando sua população em 18 a 48 horas, na dependência da oferta de oxigênio, de nutrientes e do pH do meio.

A introdução da quimioterapia mudou o cenário da tuberculose porque, além de possibilitar a cura, impede a cronificação da doença. Além disso, alterou o prognóstico da meningoencefalite tuberculosa, cuja letalidade era de aproximadamente 100% antes do advento das drogas. Mudou, ainda, a evolução das formas pulmonares bacilíferas, das quais, anteriormente, 50% evoluíam para o óbito e 25% cronificavam<sup>25</sup>. Aliado ao impacto sobre as taxas de morta-

lidade, principalmente nos países subdesenvolvidos, a quimioterapia atuou diretamente na redução da transmissão da doença, conseqüentemente com queda do risco de infecção e da incidência.

A estreptomicina foi descoberta e passou a ser utilizada nos anos 40; porém foi com a introdução da isoniazida, em 1952, que efetivamente a quimioterapia da tuberculose se iniciou. Nos anos 60 com a entrada da rifampicina no cenário terapêutico da tuberculose se abriu a possibilidade para os esquemas de maior potência e menor duração<sup>23,24</sup>. Nas duas últimas décadas poucas drogas foram identificadas como novos tuberculostáticos eficazes.

Desde 1956 sabe-se existir uma dissociação entre ação bactericida e ação esterilizante das drogas antituberculosas. Mac Cune demonstrou que o uso associado da Isoniazida e da Estreptomicina por 18 meses era incapaz de esterilizar a tuberculose em ratos<sup>26</sup>, obtendo, porém, a esterilização quando utilizou a Isoniazida mais a Pirazinamida por três meses neste modelo animal. Dez anos após foi demonstrada a atividade esterilizante da Rifampicina por Grumbach, Rist e Canetti<sup>27</sup>. Foi verificada também a sua melhor atuação quando associada à Isoniazida em relação à outras drogas, sendo esta associação, até o presente, a de maior poder micobactericida conhecida. A

isoniazida é mais bactericida para os bacilos em multiplicação ativa e a rifampicina atua rapidamente na população persistente, em baixa multiplicação, ambas principais responsáveis por evitar recaídas. A pirazinamida tem sua melhor atuação em meio intracelular, de pH ácido, como no interior do macrófago, onde a população bacilar apresenta crescimento lento, enquanto que a isoniazida e a rifampicina aí tem atividade reduzida.

Segundo Mitchison<sup>25,26</sup>, uma lesão tuberculosa seria constituída por quatro subpopulações bacilares: uma em multiplicação rápida e ativa, e extracelular, uma outra em bacteriostase ou em crescimento lento, em fases esporádicas de multiplicação; uma terceira, intracelular; e, a quarta, uma subpopulação de bacilos que permaneceriam em latência por longos períodos. A população extracelular em ativa mutiplicação se localiza predominantemente nas paredes das cavidades. Seria responsável pela gravidade e contagiosidade da doença, além de conter maior quantidade de germes mutantes. Sobre esta subpopulação atuariam drogas de alto poder bactericida, como a isoniazida, seguida da rifampicina e da estreptomina. Na segunda subpopulação, em bacteriostase, atuariam rapidamente a rifampicina, e mais lentamente a isoniazida. Na população

em latência nenhuma droga atuaria idealmente, estando na dependência das defesas do organismo. É esta população latente, hoje, o grande desafio terapêutico no que se refere à busca de novos fármacos a serem produzidos, que possam ter atuação sobre ela.

A associação de drogas bactericidas na fase de multiplicação ativa é o que evita a emergência de mutantes resistentes e leva à redução rápida da população bacilar, melhorando o prognóstico e a contagiosidade da doença. As drogas esterilizantes atuam nos bacilos persistentes e, se utilizadas por tempo suficiente, evitam as recaídas, levando, ainda, à redução do tempo de tratamento e à negatização do exame bacteriológico em 90% nos dois primeiros meses de tratamento.

A introdução da rifampicina foi o que tornou possível reduzir o tempo de tratamento, instituindo os regimes de curta duração, diários ou intermitentes, com uso de drogas duas ou três vezes na semana. As demais drogas disponíveis no mercado, principalmente os derivados quinolônicos e outras rifamicinas, vem sendo usadas em caráter experimental em ensaios clínicos e protocolos de pesquisa, em pacientes já tratados e falidos aos regimes usuais<sup>29</sup>. Exigem monitoramento clínico e laboratorial rigoroso para seu uso e, sobretudo, associação correta com outras drogas. Seu

uso isolado ou inadequadamente composto pode levar à resistência, como hoje já se observa em publicações da literatura norte-americana<sup>30</sup> e, no Brasil, em espécimes encaminhados, nos dois últimos anos, para teste de sensibilidade ao Laboratório do Centro de Referencia Hélio Fraga (*comunicação pessoal de Angela Werneck Barreto, 1997*).

A utilização e a padronização de esquema de tratamento com três ou quatro drogas na fase inicial, obedece ao conceito original de "fogo cruzado", ou seja, usar drogas que atuem em diferentes momentos da multiplicação bacilar, evitando a emergência de bacilos resistentes à uma ou mais drogas. O uso de RMP + INH + PZA e/ou EMB em regime diário por dois meses, seguido de RMP + INH por período de quatro meses, mostra alta efetividade e baixa taxa de recidivas.

As principais vantagens da quimioterapia de curta duração são:

- abreviar o tempo de tratamento e o sofrimento humano;
- utilizar menor quantidade de medicamentos, reduzindo o custo global do tratamento;
- diminuir a contagiosidade da doença e o risco de recidiva pelo alto e rápido efeito bactericida das drogas na fase inicial do tratamento<sup>31</sup>.

Os esquemas de tratamento intermitente, duas ou três vezes por semana, para pacien-

tes "virgens de tratamento", mostram eficácia comparável aos regimes diários, desde os clássicos trabalhos de Grosset e cols. e Dickinson até os ensaios clínicos mais recentes, inclusive os realizados no Brasil<sup>32</sup>. Não há, até o momento, experiências clínicas controladas para tratamento de tuberculose multirresistente com uso intermitente de drogas (Ver Quadro 1):

### Resistência às Drogas

Conceitualmente um espécime bacteriano é considerado sensível se a maioria das cepas selvagens é inibida por uma droga em determinada concentração, consistente com seu uso clínico. É considerado resistente se adquire a capacidade de manter-se viável ou de multiplicar-se sob concentrações da droga superiores às clinicamente utilizadas. Por outro lado, um espécime é considerado naturalmente resistente se a maioria de suas cepas selvagens se mantém viáveis ou capazes de se multiplicar sob concentrações de droga maiores do que aquelas utilizadas clinicamente.

Quanto maior a população bacilar maior a probabilidade de mutantes resistentes<sup>11,12,25,28</sup>. No bacilo tuberculoso o sítio de resistência às drogas tuberculostáticas se localiza no cromossoma (ver quadro 2). Na realidade, apesar de estarem identificados as bases moleculares, os vários

sítios e os gens responsáveis pelo surgimento de resistência nas diferentes drogas, permanecem desconhecidos os mecanismos pelos quais se dá a resistência aos tuberculostáticos *standard*. Seu papel deve ser analisado cuidadosamente em espécimes clínicos, uma vez que os mecanismos de resistência podem ser multifatoriais<sup>21, 33-35</sup>.

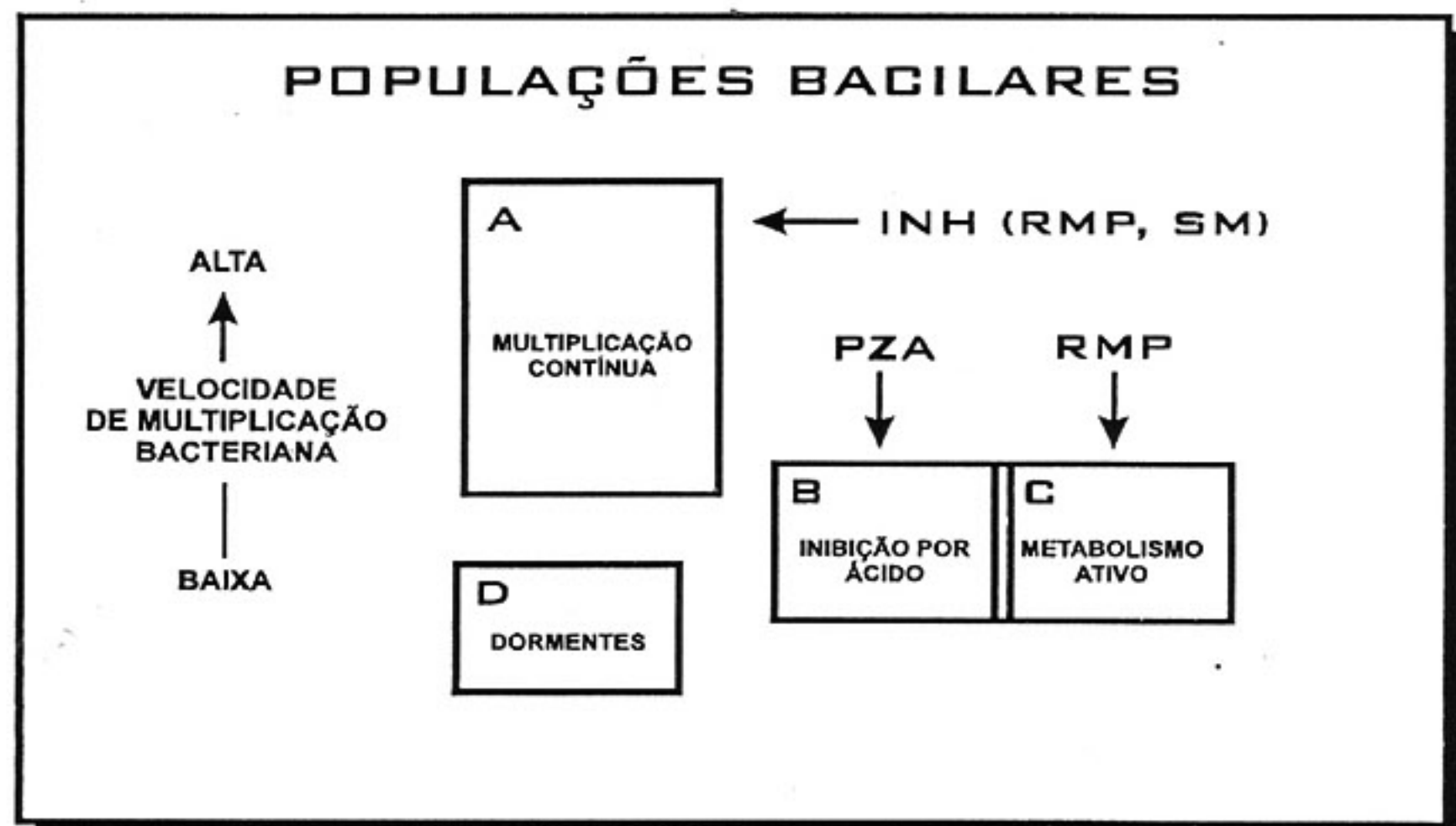
A utilização de duas ou mais drogas no tratamento tem vantagens claras sobre a monoterapia pois, quando usadas conjuntamente, os mutantes resistentes a uma droga são

independentemente, é o produto das três probabilidades, portanto,  $10^{-18}$ /multiplicação/bacilo. A tuberculose cavitária alberga 10 milhões a 1 bilhão ( $10^9$ ) bacilos e, por esta razão, é teoricamente improvável encontrar-se dupla ou tripla ocorrência de mutantes resistentes<sup>33</sup>.

Existem diferentes tipos de resistência do bacilo aos quimioterápicos:

**Natural:** independe da exposição prévia a drogas, resultante de mutação genética ocorrida ao acaso. Esta resistência se apresenta em pro-

Quadro 1: Efeito das Drogas Tuberculostáticas



Fonte: MITCHISON, D.A. - Mecanismos de acción de los medicamentos en la quimioterapia de corta duración. Bol. UICT 60(1): 36-40, 1985.

inativados pela outra. A probabilidade de resistência a múltiplas drogas se multiplica, uma sobre a outra, do seguinte modo: se a taxa de mutação é  $10^{-6}$  multiplicação/bacilo, a probabilidade de desenvolvimento de resistência a três drogas, assumindo que elas atuem

porções diferentes a cada quimioterápico e é diretamente proporcional ao número de bacilos;

**Inicial:** observada no momento em que o paciente se apresenta para tratar, com resistência a uma ou mais drogas; inclui pacientes com re-

sistência primária ou adquirida, sobre os quais não se tem informação sobre tratamento anterior;

**Primária:** aquela observada em paciente seguramente não tratado anteriormente, infectado por uma fonte doente com forma resistente;

**Adquirida ou Secundária:** resultante de uso prévio de medicação de forma inadequada, seja por esquemas de baixa potência ou feitos por tempo insuficiente.

A droga-resistência no Brasil está fundamentalmente associada a mau tratamento prévio. Nesse sentido, há que se entender os conceitos utilizados operacionalmente no controle da tuberculose, a saber<sup>37</sup>:

**Abandono:** É a descontinuação do tratamento por mais de quatro semanas. É chamado primário quando se dá nos primeiros 30 dias de tratamento.

**Falência:** É mais um conceito bacteriológico e está ligado ao uso irregular das drogas ou à resistência primária. Definido pela persistência de baciloscopia positiva além do terceiro mês de tratamento, ou, pela positividade desta após um período de negatificação.

**Recidiva:** Aplicado aos pacientes já tratados e curados. Igualmente é um conceito bacteriológico, identificado na presença de duas baciloscopias positivas, em amostras diferentes, após alta do tratamento.

O tratamento para tuberculose normalizado no país pela Campanha Nacional Contra a

Tuberculose (CNCT), do Ministério da Saúde, desde 1980, associa a RMP+INH+PZA no chamado Esquema 1 (E-1) e tem uma alta eficácia, curando 98% dos pacientes com tuberculose pulmonar positiva que completam o tratamento<sup>15</sup>. Em média do país, 3,3% falecem durante o tratamento, 4,7% recidivam após a alta e 13% abandonam o tratamento, sendo que 29% destes retornam ao sistema para novo tratamento<sup>14,16</sup>. Para os pacientes com doença ativa que retornam ao sistema de saúde após abandono ou após alta curado, o PNCT preconiza o retratamento com o E1-R, ou seja, com Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida, acrescidos de Etambutol como a quarta droga, por todo o perí-

odo do tratamento. Para os que falem a esses regimes o tratamento é feito com o EIII, composto de SM (estreptomicina), PZA (pirazinamida), EMB (etambutol), ETH (etionamida), por período de três meses de uso diário, seguidos de nove meses de EMB/ETH<sup>37</sup>.

Com a deterioração dos programas de controle da tuberculose dos estados e municípios, nas principais cidades de maior prevalência da doença, quer por distribuição irregular das drogas quer por falta de atendimento adequado ao paciente com tuberculose, e ainda, pelos poucos recursos laboratoriais, nos temos de frontado, cada vez mais, com pacientes mal assistidos e virtuais resistentes às drogas normalizadas.

Quadro 2: Drogas tuberculostáticas e seus mecanismos de ação e de resistência.

Droga	Mecanismo de Ação	Mecanismo de Resistência
Isoniazida	Inibe a Síntese do Ácido Micólico	Inativa o Gen katG da Enzima Catalase-Peroxidase. Provável Mutação da Enzima Alvo
Etionamida	Inibe a Síntese do Ácido Micólico	Provável Mutação da Enzima Alvo
Estreptomicina	Inibe a Síntese Protéica na Subunidade Ribossomal 30S	Mutação na Posição dos Alelos no Gen rplS em dois Sítios
Pirazinamida	Desconhecido	Diminuição da Atividade Pirazinamidase, Provável Mutação da Enzima Alvo
Rifampicina	Inibe a Enzima RNA Polimerase DNA Dependente, Pelo Gen rpoB	Mutação da Enzima Alvo
Etambutol	Inibe a Síntese do Ácido Arabinogalactâmico	Provável Mutação da Enzima Alvo
Aminoglicosídeos	Inibe a Síntese Protéica, Inibindo a Subunidade Ribossomal 30S	Finidade da Droga Reduzida pelo Ribossoma e Redução do Transporte para dentro da Célula
Quinolônicos	Inibe a Enzima DNA Girase, por Mutação no Gen gyr A	Provável Mutação da Enzima Alvo

## Diagnóstico da Tuberculose Multirresistente

Em 1992, o Ministério da Saúde reconhece a inexistência de dados confiáveis sobre pacientes "crônicos". Uma reunião de peritos no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - RJ estabeleceu uma proposta de classificação e conceituação de casos de tuberculose e esquemas alternativos para as formas multirresistentes. É nesse momento que surgem as propostas de desenvolvimento de ensaios clínicos controlados que pudessem testar esquemas alternativos a serem eventualmente adotados no país<sup>38</sup>.

O conceito da multirresistência usado na literatura internacional difere, como já referido, do adotado no Brasil. Este contempla, basicamente, duas variáveis: uma operacional (falência aos E-I e E-III), outra bacteriológica (resistências à RMP, INH e EMB e/ou SM).

Os casos suspeitos de tuberculose multirresistentes devem ser avaliados em espécimes clínicos, através de testes de sensibilidades às drogas, freqüentemente realizados pelo "método das proporções", de Canetti<sup>27</sup>. Este define a porcentagem total da população bacteriana resistente à determinada droga; quando 1% ou mais da população bacilar for resistente a uma concentração crítica da droga o *M. tuberculosis* isolado é considerado resistente. O espécime

clínico é analisado em meio de cultura Lowenstein Jensen, com identificação e tipificação da micobactéria.

A sensibilidade às drogas também pode ser testada por métodos laboratoriais rápidos, como o sistema BACTEC. É um método radiométrico que utilizando meio de cultura líquido tipo Middlebrook e ácido palmítico marcado com carbono, é capaz de medir o dióxido de carbono liberado pelo bacilo ao metabolizar o ácido palmítico. Em espécime positivo reduz o tempo de identificação da micobactéria de sete semanas do método convencional para três<sup>21,39,40</sup>. Seu rendimento é variável e ainda serão necessários mais experimentos para padronização de rendimento em todo espécime clínico. As cinco drogas tuberculostáticas mais comumente utilizadas (INH, RMP, PZA, EMB, SM) já têm padronização para uso no sistema BACTEC e já há estudos desenvolvidos para estabelecer as concentrações ideais das drogas ditas alternativas, como Capreomicina, Cicloserina, Canamicina, Ciprofloxacina e Ofloxacina e Clofazimina<sup>40</sup>.

Outro método rápido de determinação da sensibilidade é através da técnica de amplificação gênica - PCR-SSCP - seguida da análise de configuração do ADN, na qual as bases moleculares (gens e sítios de mutação) são conhecidos. É de execução simples e rápida porque a amplificação

gênica não exige a extração do ADN, possibilitando resultados em 48 horas. A confiabilidade do teste foi testada em alguns estudos com espécimes de pacientes sensíveis e teoricamente seria replicável em multirresistentes<sup>41,42</sup>.

O teste da Luciferase (LRP) é também uma técnica rápida para detectar sensibilidade em tuberculostáticos, consistindo na emissão de fótons pelas cepas viáveis, de micobactérias que têm o gen da luciferase chamado Fflux (*Luciferase reporter phage* ou LRP). A partir de uma cultura altamente positiva, com pelo menos 14 dias, demanda 48 horas de cultura na presença das drogas testadas para produzir luz através da luciferina e de um luminômetro. Como o método anterior, num futuro próximo, com mais estudos de validação poderá ter lugar entre os métodos rápidos para diagnóstico<sup>42,43</sup>.

## Tratamento

Os ensaios clínicos ora em desenvolvimento para tratamento de casos primária ou secundariamente resistentes têm utilizado antigos fármacos aos quais o *M. tuberculosis* mostra sensibilidade em testes de laboratório, associados a outros, novos, e sem uso anterior. Estas drogas não foram utilizadas associadamente. Por outro lado, reações adversas de cada droga isoladamente são conhecidas, não se dando

o mesmo, porém, quando em associação. Estas respostas serão dadas após os estudos em condução.

No Brasil, há experiências publicadas pelo grupo do Sanatório Partenon, no Rio Grande do Sul, que retratando 35 casos bacilíferos, considerados MDR por falência clínico-radiológica, sem teste de sensibilidade, com esquema composto de Ofloxacina, Amicacina, Tiossemicarbazona e Isoniazida, encontrou resultados de 23 curas, cinco falências e sete interrupções por abandono, indisciplina e reações adversas<sup>44</sup>. O Instituto Clemente Ferreira, em São Paulo, apresentou experiências em pacientes retratados, com diversos esquemas associando drogas novas e antigas, encontrando taxas médias de cura de 37% e, de falência, 50%<sup>45</sup>. O Centro de Referência Hélio Fraga conduz ensaio clínico multicêntrico tratando casos comprovadamente resistentes a três ou mais drogas, através de teste de sensibilidade, por resistência primária ou adquirida. Utiliza regime de cinco drogas (Capreomicina ou Estreptomicina + Terizidona + Ofloxacina + Clofazimina + Etambutol ou Rifabutina), por período de doze meses no mínimo. Os resultados de análise preliminar indicam efetividade de 70%, superior à literatura, e relação consistente entre falência ao regime do estudo e o uso prévio de drogas alternativas<sup>38</sup> (Informação pessoal de

Margareth Dalcolmo e Fernando Fiuza de Melo, coordenadores, março de 1997).

Tanto em trabalhos nacionais quanto internacionais<sup>29,51</sup>, o objetivo desses esquemas tem sido obter espectro bactericida e bacteriostático visando atingir populações bacterianas de multiplicação lenta, rápida, intra e extramacrofágicas. As drogas possíveis de serem utilizadas e seus respectivos mecanismos de ação são<sup>23,46-50,52-54</sup>:

**Rifabutina:** derivado semi-sintético da rifamicina S, seu mecanismo de ação é semelhante a rifampicina. Inibe a subunidade beta da enzima RNA polimerase. Apresenta resistência cruzada incompleta com cepas resistentes à rifampicina.

**Aminoglicosídeos:** são drogas bactericidas, inibem a síntese protéica na subunidade ribossomal 30S. São: estreptomicina, canamicina, amicacina. Está registrada a ocorrência *in vitro* de resistência cruzada entre a amicacina e a canamicina.

**Capreomicina:** é um derivado polipeptídeo derivado do *Streptomyces capreolus*. É uma droga bacteriostática e bactericida. Ocorre freqüente resistência cruzada com a viomicina e, em níveis menores, com a canamicina e a neomicina. Não se conhece fenômeno de resistência cruzada entre ela e a isoniazida, o ácido paraminosalicílico, a cicloserina, a estreptomicina,

a etionamida e o etambutol. Só pode ser usada por via intramuscular. É a única droga deste grupo farmacológico aprovada para uso específico em tuberculose pelo *Federal Drugs Administration* (FDA), órgão oficial norte-americano. **Cicloserina (ou seu análogo Terizidona):** inibe a síntese da parede celular bloqueando as enzimas racemase alanina e d-alanil alanina sintetase. Estes componentes são necessários para síntese do *peptideoglican* o qual é parte essencial da parede celular.

**PAS (ácido paraminosalicílico):** é um agente bacteriostático que foi muito usado antes do advento da rifampicina. Atualmente voltou a ser fabricado experimentalmente nos Estados Unidos.

**Clofazimina:** Micobactericida muito utilizado no tratamento do *M. leprae*. O mecanismo de ação não é conhecido, pode envolver a inibição do DNA na sua função de suporte (*template function*) resultando em inibição do crescimento celular. Tem efeitos adversos como impregnação de melanina causando coloração escura reversível da pele e, dose dependente e raras, gastroenterites.

**Tiossemicarbazona (Tiacetazona, TB1):** Droga muito utilizada no passado, de baixo custo, ainda em uso em muitos países pobres, apesar da freqüência e gravidade das reações adversas que pode provocar, como Síndrome de



Stevens-Johnson, com restrição de uso absoluto em pacientes soropositivos para o HIV.

**Fluoroquinolonas:** são antimicrobianos que fazem parte de grupos de derivados heterocíclicos do ácido carbônico. Bactericidas, alguns com alto poder de difusão em tecidos pulmonares e brônquicos (como a ofloxacina), atuam todos inibindo a subunidade A da DNA girase, enzima essencial para manter a dupla hélice. Artropatias são os efeitos adversos mais observados em modelos animais<sup>55</sup>; bem como em pacientes tratados por longos períodos. Grávidas, puérperas amamentando e crianças abaixo de 15 anos têm seu uso não indicado, a rigor, pela gravidade dos efeitos indesejáveis, como lesão da cartilagem articular e retardo na ossificação.

Outras drogas, como a Rifapentina, foram testadas em modelo animal murino, sob forma injetável, uma vez por semana, sendo uma perspectiva positiva no futuro para tratamentos mais encurtados da tuberculose. O mesmo não se conhece quanto ao seu eventual efeito nas formas resistentes<sup>56</sup>. Ainda, estudos com drogas às quais se observa algum grau de sensibilidade *in vitro*, como amoxicilina-ácido clavulânico, macrolídeos, sulfametoxazol-trimetoprim, foram desenvolvidos com casos de MDR, porém, o pequeno número de pacientes tratados e os resultados sofríveis quanto

à recaída de doença não permitem incluí-los em protocolos de tratamento<sup>57</sup>.

O metronidazol, droga de ação sabidamente bactericida há tempos utilizada clinicamente para tratamento de germes anaeróbios, teve sua ação micobactericida detectada *in vitro* em cepas de *M. tuberculosis*. É capaz de atuar em população latente de crescimento lento, em anaerobiose e atravessa a barreira hematoencefálica tendo boa difusão em meninges. Pode representar uma alternativa a ser testada em ensaios clínicos para todas as formas de TB-MDR, associado a outras drogas<sup>58, 59</sup>.

### Cirurgia

No século XIX, a cirurgia foi uma proposta terapêutica curativa para a tuberculose pulmonar. Desde 1940, com a introdução da quimioterapia tuberculostática e a associação de drogas esterilizantes, observou-se marcada redução nas indicações cirúrgicas na tuberculose. Porém com o recrudescimento de formas resistentes de difícil tratamento quimioterápico, ela tem retornado com importante papel terapêutico. Em estudo de 1990, Iseman e colaboradores<sup>65</sup> mostraram alta taxa de cura associada à quimioterapia, por período não menor que 24 meses de tratamento após a cirurgia, e alta morbidade. Estudo brasileiro realizado por Guimarães e colaboradores<sup>66</sup> mostrou boa

efetividade do tratamento cirúrgico nos casos de doença unilateral, razoável em casos selecionados com doença contralateral e pequena na doença bilateral.

Recomenda-se que todos os casos com indicação cirúrgica sejam bem selecionados, independentemente do *status* bacteriológico (com estudo funcional respiratório que permita a ressecção e tomografia computadorizada que comprove a presença de cavidade apenas unilateral), sempre mantida terapêutica associada.

### Prevenção da TB-MDR

Não há normas vigentes no Brasil até o momento em relação à prevenção e à quimioprofilaxia de comunicantes de pacientes portadores de TB-MDR. Os métodos de prevenção da tuberculose formalmente adotados no Brasil pelo PNCT são: a quimioprofilaxia primária, através da vacinação BCG aplicada em recém-nascidos, e a secundária, através do uso da Isoniazida por seis meses nos reatores à prova tuberculínica (PPD RT 23), inclusive soropositivos para o HIV<sup>37</sup>.

Ainda, não há estudos prospectivos ou normas para prevenção e controle da tuberculose entre profissionais de saúde no Brasil. Neste estágio podemos sugerir medidas mínimas como: o uso sistemático de máscaras descartáveis do-

tadas de filtro HEPA (*high efficiency particles air filters*), aprovadas pelo órgão norte-americano de controle de qualidade NIOSH (*National Institutes for Occupational Safety and Health*), que impedem a passagem de partículas menores que 5 micra<sup>60,61</sup>; assegurar boa ventilação e iluminação de ambulatórios e de enfermarias e, sobretudo, desenvolver estudos e tecnologia adequada às diferentes condições dos serviços de saúde no país.

Os inquéritos tuberculínicos para verificação de viragem tuberculínica entre profissionais de saúde, visando medidas preventivas como oferecer quimioprofilaxia aos que se apresentam forte reatores tendo anteriormente sido não reatores e, ainda, eventualmente, vacina BCG aos não reatores recém admitidos em serviços de saúde, são estudos reconhecidos como de utilidade em decisões de saúde pública<sup>61</sup>. Quanto ao uso da vacina BCG na prevenção de casos resistentes, estudo brasileiro desenvolvido por Kritski e colaboradores aponta a possibilidade de proteção contra a transmissão de cepas resistentes entre comunicantes de pacientes portadores de TB-MDR<sup>67</sup>.

Ainda de forma isolada, instituições têm adotado métodos adaptados à nossa realidade para controlar a transmissão intranosocomial como: isolamento de pacientes conta-

minantes em quartos individuais, uso de máscaras para esses pacientes e para profissionais de saúde e uso de exaustores em ambulatórios.

Instituições como a União Internacional Contra a Tuberculose e a Organização da Saúde publicaram conjuntamente recomendações nesse sentido<sup>62</sup>.

O CDC norte-americano, em 1992, propõe um Plano Nacional de Combate à TB-MDR, em que os comunicantes de TB-MDR, após afastada a possibilidade de doença ativa, recebam terapêutica profilática, com uso de droga, qualquer que seja, sob supervisão direta das tomadas. Estima-se a probabilidade de infecção pela TB-MDR conforme a infectividade do caso MDR de origem, a intensidade da exposição do comunicante e o risco do comunicante à exposição à outra fonte de contágio TB droga sensível<sup>21</sup>.

Os esquemas sugeridos pelo CDC são:

- 1) a combinação de PZA (diário, dose de 25-30mg/kg) e EMB (diário, dose 15-24mg/kg)<sup>63</sup>;
- 2) um regime com PZA+ Fluoroquinolona.

Tanto a ofloxacina quanto a ciprofloxacina tem semelhante poder bactericida antimicobacteriano *in vitro*<sup>50,53</sup>.

A esparfloxacina tem mostrado boa atividade *in vitro* contra o *M. tuberculosis* em estudos recentes<sup>48</sup>, não havendo informação suficiente *in vivo*. A duração da terapia pre-

ventiva alternativa seria de 6 a 12 meses. Os regimes sugeridos pelo CDC não são aprovados pelo FDA. Como no Brasil, a droga única aprovada pelo FDA para prevenção da TB seria a INH. Drogas alternativas a serem utilizadas na prevenção, devem ter demonstradas suas respectivas sensibilidades no espécime clínico isolado do caso fonte do comunicante.

Variáveis estudadas como de maior valor preditivo positivo de multirresistência, em estudos internacionais, incluem a infecção pelo HIV e a origem geográfica e étnica. Porém, a baixa adesão ao tratamento e às consultas e a irregularidade estão universalmente aceitas, resultando em tratamentos inadequados<sup>64,65</sup>. Daí a importância de se estabelecer, para tratamento ou para prevenção, mais do que regimes de alta eficácia, condições adequadas à sua administração.

## Considerações Finais

A desatenção do primeiro mundo com a tuberculose, resultando na clara deterioração dos programas de controle, reproduzida nos países menos desenvolvidos através da desintegração dos programas locais e a epidemia do vírus HIV resultaram no desafio ora enfrentado em todo o mundo, que é o de retomar a "boa prática" de descobrir o máximo de casos, tratar todos os descobertos e curar a grande maioria deles.

A atenção no Brasil e no mundo para o aparecimento de formas de tuberculose resistentes à drogas tem estimulado a reavaliação, principalmente no nosso país, de pontos fundamentais da trajetória epidemiológica da tuberculose, especialmente a eficácia e a efetividade de seus programas estaduais e municipais de controle da doença. O reconhecimento desse número de pacientes, reservatórios de bacilos resistentes, tem trazido à tona questões há muito negligenciadas quanto ao controle de comunicantes, à necessidade de hospitalização e de isolamentos especiais, à qualificação técnica de profissionais de saúde e à formação de centros de referência para diagnóstico e tratamento.

O perfil da resistência múltipla no Brasil é distinto de outros países, residindo principalmente na resistência adquirida após uso de drogas. Assim, estratégias que visem intervir sobre os indicadores de efetividade aumentando a adesão dos pacientes ao tratamento, assegurando regularidade na tomada de drogas e nas consultas e prevenindo o abandono são altamente recomendáveis. A supervisão direta ao tratamento, particularmente em grupos reconhecidamente recalcitrantes ou de difícil manejo, como alcoólicas, usuários de drogas e soropositivos para o HIV, parece ser a intervenção mais segura, necessitando, entretanto, de

informações nacionais consistentes sobre a melhor forma de aplicá-la.

Medidas preventivas para conter a transmissão, seja intra institucional para proteção de profissionais expostos e grupos de pacientes de alto risco, seja entre comunicantes de focos bacilíferos, exigem igualmente a adoção de normas e recomendações adaptadas às diferentes realidades no Brasil.

Considerando a tuberculose resistente a múltiplas drogas uma doença essencialmente iatrogênica, esperamos que a árdua experiência atual, mais do que desenvolvimento tecnológico e de novos fármacos, possa resultar em medidas agressivas e eficazes, no ideário da extinta Campanha Nacional Contra a Tuberculose, combatendo as variáveis da equação da doença: paciente, remédio, médico e instituição, e, sobretudo impedindo o surgimento de novas apresentações da antiga tuberculose, nossa velha conhecida.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TB - A global emergency. DOC. WHO TB / 94.77.
2. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV-infected patients in an urban hospital Florida. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.; 39:718-22, 1990.
3. EDLIN, B.R.; TOKARS, J.L.; GRIECO, M.G. et al. - An out-

break of multidrug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. Med.; 326:1514-21, 1992.

4. HERRERA, D.; CANO, R.; GODOY, P. et al. - Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on HIV ward - Madrid, Spain, 1991-1995. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.; 45(16): 330-3, 1996.
5. BECK-SAGUE, C.; DOOLEY, S.W.; HUTTON, M. et al. - Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections: factors in transmission to staff and HIV infected patients. JAMA; 268: 1280-6, 1992.
6. RIGOUTS, L.; PORTAELS, F. - Restriction fragment length polymorphism analysis of drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolated in Belgium. Acta Clin. Belg.; 49(1): 5-11, 1994.
7. FRIEDEN, T.R.; STERLING T.; PABLO-MENDES, A. et al. - The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N. Engl. Med.; 328: 521-6, 1993.
8. MORCILLO, N.; ALITO, A.; ROMANO, M. et al. - Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. Medicina (Buenos Aires); 56:45-47, 1996.
9. ALLAND, D.; KALKUT, G.E.; MOSS, A.R. et al. - Transmission of tuberculosis in New York City. Analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N. Engl. J. Med.; 330: 1710-6, 1994.
10. TELZAK, E.E.; SEPKOWITZ, K.; ALPERT, P. et al. - Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV infection. N. Engl. Med.; 333: 907-11, 1995.
11. COMMISSION DE TRAITEMENT DE L' UICT - Considerations sur les médicaments anti-tuberculeux et recommandations sur

- les regimes de chiomiothérapie. Rev. Fr. Mal. Respir.; 4: 157-62, 1976.
12. CANETTI, G. et al. - Bulletin WHO 1969. In: Bethlem, N.: Cap. Tuberculose, 1995.
13. BARRETO, A.M.W.; MARTINS, F.M. - Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. Bol. CNCT; 2(1): 21-5; 1988.
14. FIÚZA DE MELO, F.; IDE NETO, J.; SEISCENTO, M. et al. - Tuberculose multirresistente. J. Pneumol.; 19(2): 73-82, 1993.
15. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE/FUNASA/PNCT - Documento básico da reunião da avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 80. Brasília, 1992, mimeo.
16. COORD. NACIONAL DE PNEUMOSANITÁRIA, MIN. DA SAÚDE - Relatório anual do PNCT de 1995, mimeo.
17. MITCHISON, D.A.; NUNN, A.J. - Influence of initial drug resistance on the response to the short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis.; 133: 423-30, 1986.
18. ROUILLON, A.; PERDRIZET, S.; PARROT, R. - Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. Tubercle; 57: 275-9, 1976.
19. FISCHL, M.A.; GEORGE, L.D.; UTTAMCHANDANI, R.E. - Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple drug-resistant bacilli. Ann. Int. Med.; 117: 184-90, 1992.
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE/PROGRAMA NACIONAL DE DST/AIDS - Boletim AIDS 1996, Ano XI nº 03 - semana epidemiológica, 23 a 25 junho a agosto 1996.
21. National Action Plan to combat Multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.; jun 9, vol 41, 1992.
22. SNIDER, D.E.; ONORATO, I.M. - Chapter Epidemiology in Tuberculosis. In: ROSSMAN, M. & MAC GREGOR, R.R.: pág. 3-17. MacGraw-Hill Ed., 1995.
23. FRIEDMAN LLOYD, N. - Tuberculosis: Current concepts and treatment. CRS Press, 1994.
24. HOBBY, G.L. - Primary Drug Resistance in Tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis.; 86(6): 839-46 Parte I, 1962; e idem, 87(1): 29-36 Parte II, 1963.
25. BETHLEM, N. - Capítulo Tuberculose (379-448). Pneumologia 4ª edição, Editora Atheneu, 1995.
26. McCUNE, R.N.; TOMPSETT, R.; Mc DERMOTT, W. - The fate of M. tuberculosis in mouse tissue. The conversion of tuberculosis infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a compassion. Drug. J. Exp. Med.; 104: 7631, 1956.
27. CANETTI, G.; RIST, N. & GROSSET, J. - Mésure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Tuberc. Pneumol.; 27: 217, 1963.
28. MITCHISON, D.A. - Mechanisms of drug action in short-course chemotherapy. Bull. Int. Union Tuberc.; 60:34-37, 1985.
29. ISEMAN, M.D. - Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med.; 329: 784-791, 1993.
30. SULLIVAN, E.A.; KREISWIRTH, B.N.; PALUMBO, L. et al. - Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. The Lancet; 354: 1148-1150, 1995.
31. GROSSET, J. - Bacteriologic basis of short course chemotherapy for tuberculosis. Clin. Chest Med.; 1: 231-43, 1980.
32. CASTELO, A.; JARDIM, J.R.; GOIHMAN, S. et al. - Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. Lancet; 2: 1173-6, 1989.
33. VARELDZIS, B.P.; GROSSET, J.; KANTOR, I. et al. - Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. Tubercle and Lung Disease; 75, 1-7, 1994.
34. McCLATCHY, K.J. - Antituberculosis drug: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. Antibiotics in Laboratory in Medicine. Antituberculosis Drugs., 135-169, 1980.
35. ZHANG, Y.; HEYM, B.; ALLEN, B. et al. - The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of M. tuberculosis. Nature; 358: 591, 1992.
36. FERRAZOLI, L.; PALACI, M.; TELLES, M.A.S. et al. - Catalase Expression, kat G, and MIC of Isoniazid for Mycobacterium tuberculosis from São Paulo, Brazil. The J. Infect. Dis.; 171: 237-40, 1995.
37. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DNPS/CNCT - Manual de Normas para o Controle da Tuberculose, 4ª. edição revisada /modificada. Brasília, 1995.
38. DALCOLMO, M.P.; FIÚZA DE MELO, F.; AFIÚNE, J.B. et al. - Esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente. Bol. Pneum. Sanit.; 2 (3), jul-dez, 1995.
39. FNS/CENEPI/CNPS/CENTRO DE REFERÊNCIA PROFESSOR HÉLIO FRAGA - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Manual de Bacteriologia da

- Tuberculose, 2ª.edição revisada e ampliada. Rio de Janeiro,1994.
- 40.LAZSLO, A.; GRASS, W.; KORNBLUM, J. et al. - Comparative Susceptibility Testing of *M. tuberculosis* with second-line drugs using conventional solid and Bactec liquid media. Abstract, ICAAC 1993.
- 41.TELENTI, A.; IMBODEN, P.; MARCHESI, F. et al. - Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*; 341: 647-50, 1993.
- 42.BARINAGA, M. - New test Catches Drug-Resistant TB in the Spotlight. *Science*; 250: 750, 1993.
- 43.JACOBS JR, W.R.; BARLETTA, R.G.; UDANI, R. et al. - Rapid Assessment of Drug Susceptibilities by means of Luciferase Reporter Phages. *Science*; 260: 819-22,1993.
- 44.COMISSÃO DE TERCEIRA LINHA DO HOSPITAL SANATÓRIO PARTENON - Eficácia terapêutica de esquema de terceira linha ofloxacin - amicacina - tiacetazona - hidrazida para tuberculose multirresistente. *J. Pneumol.*; 21(5):225-231, 1995.
- 45.FIÚZA DE MELO, F.; AFIÚNE, J.B.; GARCIA RIBEIRO, L.H. et al. - Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo - evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J. Pneumol.*; 22(1): 3-8, 1996.
- 46.KOROLKOVAS, A. - Antibióticos Não betalactâmicos. *Rev. Bras. Clin. Ter.*; 11(4): 233-71, 1982.
- 47.YAWALKAR, S.J.; VISCHER, W. - Lamprene (Clofazimine) in Leprosy. *Lep. Rev.*; 50: 135-44, 1979.
- 48.RASTOGI, N.; GOH, K.S. - In vitro activity of the new difluorinated quinolone sparfloxacin (AT4140) against *M. tuberculosis* compared with activities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimic Agents*; 35: 1933-5, 1991.
- 49.PIDDOCK, L.J.N. - Mechanisms of resistance to fluorquinolones: state of the art. 1992-1994. *Drugs*; 49 (suppl 2):29-35, 1995.
- 50.TSUKAMURA, M. - In vitro anti-tuberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280). *Am. Ver. Resp. Dis.*; 131: 348-51, 1985.
- 51.GOBLE, A. - Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N. Engl. J. Med.*; 328: 527-32, 1993.
- 52.GROUPE D'ÉTUDES ET DE TRAITEMENT DES INFECTIONS À MYCOBACTÉRIES RESISTENTES - La Rifabutine dans le traitement des infections à mycobactéries résistantes à la Rifampicine. *Rev. Mal. Resp.*; 68(4): 335-342, 1989.
- 53.HEIFETS, L.; LINDHOLM-LEVY, T. - Bacteriostatic and bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin against *Mycobacterium Tuberculosis* and *Mycobacterium complex*. *Tubercle*; 68(4): 267, 1987.
- 54.UTTLEY, A.H.C.; COLLINS, C.H. - In vitro activity of ciprofloxacin in combination with standard antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*; 59:193-195,1988.
- 55.LEYSEN, D.C.; HAEMERS, A.; PATTYN, S.R. - Mycobacteria and the new quinolones. *Antimic Agents and Chemother.*; 33(1): 1-5, 1989.
- 56.PARENTI, F. - New Experimental Drugs for the treatment of tuberculosis. *Ver. Inf. Dis.*; II (suppl 2): S479-83, 1989.
- 57.NADLER, J.P.; BERGÈR, J.; WORD, J.A. - Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug resistant *M.tuberculosis*. *Chest*; 99: 1025-6, 1991.
- 58.WAYNE, L.G.; SRAMEK, H. - Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *M. tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 38: 2054-58, 1994.
- 59.BERMUDEZ, L.E.; YOUNH, L.S. - New drugs for therapy of Mycobacterial Infections. *Curr. Opinion Infect. Dis.*; 8: 428-37, 1995.
- 60.MENZIES, D.; FANNING, A.; YUAN, L. et al. - Tuberculosis among health care workers. *N. Engl.J.Med.*; 332(2):92-97, 1995.
- 61.KRITSKI, A.L.; DALCOLMO, M.P.; BRAVO DE SOUZA, R. et al. - Tuberculose entre profissionais de saúde. Risco ocupacional? *J Pneum.*; 19(2): 113-121, 1993.
- 62- IUATLD Newsletter Joint Statements of the IUATLD and the WHO, 10-19, feb1994.
- 63.CROWLE, A.J.; SBARBARO, J.A.; JUDSON, F.N. - The effect of ethambutol on tubercle bacilli within cultured human macrophages. *Am. Rev. Resp. Dis.*; 132: 742-5, 1985.
- 64.RILEY, L.W. - Drug-Resistant Tuberculosis. *Cl. Infec. Dis.*; 17(suppl 2): S442-6, 1993.
- 65.ISEMAN, M.D.; MADSEN, L.; GOBLE, M. et al. - Surgical intervention in treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *M. tuberculosis*. *Am. Rev.Resp.Dis.*; 141:623-625, 1990.
- 66.GUIMARÃES, C.A.; MONTESSI, J.; MARISCO, G.A. et al. - A cirurgia da tuberculose pulmonar multirresistente. *J.Pneumol.*; 22(supl 1):S14-15, 1996.