

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 8

Tuberculose multirresistente.

Multiresistant tuberculosis.

*Jorge Luiz da Rocha¹, Margareth Pretti Dalcolmo², Liamar Borga³,
Dalva Fedele³, Maria das Graças Marques⁴.*

Nas oito últimas edições, a Revista Pulmão RJ contemplou o leitor com o curso de tuberculose (TB), no qual foram abordados grandes tópicos, tais como: epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico, radiologia, tuberculose extrapulmonar, tratamento e quimioprofilaxia. A partir deste número, serão abordados temas avançados que merecem ser aprofundados e difundidos, dado a sua importância

para a compreensão da persistência, e até do avanço desta epidemia milenar em grande parte do mundo.

O primeiro tema a ser apresentado é a multirresistência do bacilo causador da doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, aos medicamentos específicos, um problema mundial e um dos grandes desafios da atualidade para o controle da doença.

Introdução

O bacilo da tuberculose pode ser considerado um exemplo de como uma espécie pode se adaptar aos meios adversos e se perpetuar como causador da doença infecciosa mais importante da história da humanidade, sendo o patógeno que maior número de mortes segue produzindo. Das diversas formas de resistência que podem adquirir os microorganismos, o *Mycobacterium tuberculosis* apresenta apenas a mutação que cepas selvagens desenvolvem como fruto de sua multiplicação contínua, fazendo com que um número de bacilos se modifique geneticamente, afetando o local de atuação de determinado medicamento, caracterizando, desta forma, a resistência natural. Assim, um a cada 10^5 - 10^7 bacilos é naturalmente resistente à isoniazida (H) e um a cada 10^7 - 10^9 é resistente à rifampicina (R), por exemplo.

Já a multirresistência não é um fenômeno natural, pois, seria necessária uma população bacilar de 10^{14} para um bacilo se tornar naturalmente resistente à rifampicina e isoniazida, e 10^{19} , para rifampicina, isoniazida e etambutol (E), números impossíveis de se alojarem no corpo humano. Quando tal fenômeno ocorre, conseqüentemente ao uso inadequado dos esquemas terapêuticos, quer por irregularidade quer por baixa

potência, dá-se o nome de resistência pós-primária, adquirida, ou secundária, que sempre decorre de falha humana: por parte da equipe de saúde ou por conta do próprio enfermo. Um paciente portador de tuberculose multirresistente (TBMR) pode transmitir o bacilo resistente aos seus contatos, sem que estes tenham utilizado os medicamentos específicos previamente. O contato que adoecer poderá ser portador de TBMR primária ou inicial.

Destacam-se como principais fatores relacionados à multirresistência: a) utilização inadequada dos medicamentos (falta de adesão do paciente ao tratamento; irregularidade no uso das medicações; uso incorreto das medicações gerando sub-doses; b) absorção intestinal deficiente dos medicamentos (síndromes disabsortivas, parasitoses e aids, por exemplo); c) prescrição medicamentosa de forma inadequada (utilização equivocada dos esquemas padronizados pelo Ministério da Saúde (MS); falta de suspeição de resistência primária, por avaliação inadequada da história de contatos; adição de outros medicamentos anti-tuberculose a esquemas ineficazes, de forma arbitrária, sem teste de sensibilidade e um bom histórico terapêutico e d) falta ou falha na provisão e distribuição dos medicamentos padronizados.

1. Médico Pneumologista do Hospital Estadual Santa Maria e da Policlínica Newton Bethlem. Consultor do Projeto MSH (Management Sciences for Health).
2. Coordenadora do Ambulatório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS. Professora Adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.
3. Médicas do Ambulatório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS e Hospital Municipal Raphael de Paula Souza.
4. Assistente Social do Ambulatório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS..

Conceitos

O conceito de tuberculose multirresistente baseia-se na identificação de *Mycobacterium tuberculosis* resistente *in vitro* a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, os dois principais medicamentos utilizados, universalmente, para o tratamento da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera todo o indivíduo portador de tuberculose, que apresente teste de sensibilidade revelando resistência bacilar a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, como multirresistente.

O Brasil, desde 1979 vem preconizando o uso de um esquema terapêutico de reserva para os casos de falência ao esquema I e ao esquema I reforçado, o esquema III, que era utilizado independentemente da realização de testes de sensibilidade. Portanto, o conceito de TBMR adotado, até o presente momento, no nosso país é: resistência *in vitro* à rifampicina, isoniazida e a,

pelo menos, mais um terceiro medicamento dos esquemas padronizados. Operacionalmente, alguns pacientes são também classificados como portadores de TBMR, ou seja, os que apresentem resistência à rifampicina e à isoniazida acompanhada de falência bacteriológica comprovada ao esquema III, realizado de forma supervisionada. São considerados casos prováveis de TBMR aqueles que apresentam resistência *in vitro* à rifampicina ou à isoniazida e falência bacteriológica comprovada ao esquema III, realizado de forma supervisionada.

No Brasil se recomenda, desde 2004, com a publicação das II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, que para o retratamento dos casos de TB, por retorno após abandono, recidiva ou por falência, seja realizada cultura para micobactérias, identificação da espécie e teste de sensibilidade.

Dados Epidemiológicos

A incidência de casos de TB com resistência bacilar, por pressão seletiva de um ou mais medicamentos anti-tuberculose, tem sido relatada desde a introdução das primeiras quimioterapias para a TB, na década de 40. A emergência das formas multirresistentes seguiu-se ao uso amplo da rifampicina a partir da década de 70.

Os países que conquistaram um efetivo controle da TB, com base no desenvolvimento social e ampla cobertura quimioterápica, selecionaram cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à estreptomomicina (S) e H, dois dos principais medicamentos utilizados nos esquemas terapêuticos na década de 60, antes da incorporação da R. A maior expectativa de vida, aliada à imunodepressão, favoreceu a reativação da TB entre os idosos infectados, no período de alta prevalência, com bacilos resistentes à S e H. Tal fato possibilitou o surgimento de cepas resistentes à dupla RH, na década de 80. Desse modo, a TBMR, nos países desenvolvidos, caracteriza-se por ser basicamente primária, com transmissão institucional, relacionada à co-infecção pelo HIV, além de casos oriundos de outros países pelos movimentos migratórios. No Brasil, a maior parte dos casos de TBMR é pós-primária ou adquirida, não relacionada à co-infecção pelo HIV ou a surtos institucionais, resultando da irregularidade e do abandono do tratamento. Ressalta-se que os regimes terapêuticos são ambulatoriais e, até o final da década de 90, quase totalmente auto-administrados.

No início dos anos 90, foram observados surtos institucionais (hospitais e presídios) de TBMR nos Estados Unidos. Este fato chamou a atenção da comunidade

de científica para este problema, desencadeando uma série de medidas enfocando o conhecimento da magnitude deste fenômeno no mundo, a implementação dos métodos para diagnóstico e pesquisas no campo da terapêutica.

O número estimado de casos de TBMR no mundo, segundo a OMS, em 2006, é de 489.139 e uma prevalência de 4,8% entre os casos de TB. Metade destes casos estaria na China e na Índia, seguida pela Rússia (7%). As regiões mais críticas são o Leste Europeu e o sul da Ásia. No entanto, a magnitude da TBMR no mundo ainda não é completamente conhecida, pois, muitos países não informam dados sobre a doença: somente 185 países reportaram relatórios sobre TBMR à OMS.

No Brasil, a partir do ano 2000, vêm sendo notificados, em média, 340 casos de TBMR ao ano. A incidência de casos é notadamente maior nos estados mais populosos, tendo o estado do Rio de Janeiro a proporção mais significativa (37,4%), seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também apresentam número expressivo de casos. Quanto à classificação, 95,8% dos casos apresentam resistência adquirida, ou seja, aquela detectada nos indivíduos em uso de medicamentos anti-tuberculose, ou com história prévia de uso desses medicamentos por mais de 30 dias. A proporção de casos novos de TBMR entre os casos novos de TB é de 0,4% ao ano. Dos casos de TBMR notificados, 68,6% são do sexo masculino, 55% estão situados na faixa etária de 30 a 50 anos, 98,5% são formas pulmonares, 66% apresentam padrão bilateral cavitário e 7,3% apresentam co-infecção com o HIV.¹⁷

Diagnósticos

A suspeita clínica recai, preferencialmente, nos indivíduos sintomáticos respiratórios que se enquadram nas seguintes situações:

- falência bacteriológica comprovada ao esquema vigente para TB;

- indicação de retratamento (retorno por recidiva ou após o abandono);
- contato com portador de TBMR (intra ou extradomiciliar);
- portadores do vírus HIV/aids;
- internados em hospitais gerais em contato com pa-

cientes com TB;

- profissionais de saúde;
- situações de confinamento (presídios, asilos, albergues, hospitais psiquiátricos ou outras);
- faltoso contumaz e/ou os que tratam, sabidamente, de modo irregular.

Para todos os casos suspeitos, deve-se solicitar, além de baciloscopia de escarro, cultura para micobactérias, em duas amostras, identificação da espécie e teste de sensibilidade (TS) aos medicamentos anti-tuberculose. Estes exames devem seguir protocolos

definidos e validados pelos órgãos competentes, realizados em laboratórios habilitados, com estrutura física e equipamentos adequados, recursos capacitados, normas de biossegurança implantadas e controle de qualidade rigoroso.

O método mais utilizado para a realização do TS é o das proporções em meio sólido (Lowestein Jensen). Em média, leva-se de dois a três meses para que o diagnóstico seja concluído. Existem métodos automatizados, como o MGIT 960 e o MB BACT, que são mais rápidos, porém ainda não disponíveis na maioria dos serviços de saúde.

Tratamento

A maioria dos autores sugere para o tratamento da TBMR a utilização de, pelo menos, quatro medicamentos com sensibilidade *in vitro*, pelo menos dois nunca usados, sendo um injetável (aminoglicosídeo ou derivado polipeptídico) e uma quinolona oral por um período de 18 a 24 meses. De acordo com o padrão de resistência e as possibilidades financeiras do país, este esquema poderá ser estandardizado ou individualizado.

Quando a resistência envolve, principalmente, as medicações mais potentes (rifampicina e isoniazida), são necessários outros esquemas alternativos, que usualmente apresentam menor taxa de cura, prognóstico menos favorável, mais efeitos colaterais e custo mais elevado.

No Brasil, foi realizado o I Inquérito Nacional de Resistência aos medicamentos anti-tuberculose (1995/1997), com a participação de 5.138 pacientes de TB com baciloscopias positivas, em 13 Unidades Federativas, cujo resultado mostrou: resistência primária a algum medicamento de 8,5% e prevalência de multirresistência (RH) de 1,1%; e resistência adquirida a algum medicamento de 21% e multirresistência de 7,9%. O medicamento que apresentou, isoladamente, maior taxa de resistência foi a isoniazida (4,4% para resistência primária e 11,3% para resistência adquirida). Em comparação com outros países, as taxas de resistência brasileiras são consideradas baixas, porém chama a atenção para os percentuais encontrados nos casos de retratamento.¹

Um estudo multicêntrico, prospectivo, controlado (Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento TBMR no Brasil), realizado no Rio de Janeiro, em São Paulo e em Belém (1995/1998), coordenado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga/Ministério da Saúde, propôs uma alternativa terapêutica para os pacientes portadores de TBMR. Assim, foi validado um esquema com cinco medicamentos, usado por 18 meses, cuja taxa de favorabilidade foi de 70%. Este esquema foi preconizado e vem sendo disponibilizado, regularmente, pelo Ministério da Saúde.⁹

O esquema terapêutico padronizado para TBMR no Brasil foi composto por amicacina, clofazimina, etambutol, terizidona e ofloxacino. A partir de maio de 2005, por recomendação da OMS, segundo compromisso com protocolos definidos a erradicação da hanseníase

no mundo, foi formalmente recomendado que a clofazimina fosse utilizada exclusivamente nos esquemas para essa doença. Mesmo fazendo parte do regime validado para o tratamento de TBMR no Brasil, o seu uso foi descontinuado.

O Quadro 1 apresenta, sinteticamente, o esquema de tratamento para TBMR atualmente preconizado, que deve ser realizado sob regime supervisionado e acompanhado ou monitorado por Unidades de Referência para TB contando com uma equipe de profissionais capacitados multi- e interdisciplinares, tanto em nível hospitalar (internação) quanto ambulatorialmente.

Quadro 1 – Esquema de tratamento atualmente preconizado para TBMR.

Esquema de tratamento para TBMR		
Medicamento	Posologia por dia	Tempo de uso
Amicacina (*)	Peso ≤ 60 kg = 500 mg	12 meses
	Peso > 60 kg = 1000 mg	
Terizidona	Peso ≤ 50 kg = 500 mg	18 meses
	Peso > 50 kg = 750 mg	
Ofloxacino	Peso ≤ 40 kg = 400 mg	18 meses
	Peso > 40 kg = 800 mg	
Etambutol	Peso ≤ 45 Kg = 800 mg	18 meses
	Peso > 45 Kg = 1.200 mg	
Pirazinamida (**)	Peso ≤ 45 kg = 1.000 mg	6 meses
	Peso > 45 kg = 1.500 mg	

(*) A estreptomicina será o medicamento injetável de eleição em relação à Amicacina, quando o paciente não a tiver utilizado anteriormente e o teste de sensibilidade não revelar resistência. Se o paciente tiver usado estreptomicina em dose plena anteriormente, não utilizá-la, mesmo que o teste *in vitro* mostre sensibilidade.

(**) A pirazinamida está indicada na composição do esquema quando o TS não mostrar resistência ou quando esta tiver sido utilizada apenas uma vez anteriormente.

Várias pesquisas estão em andamento no mundo para que, no futuro, novos medicamentos possam ser utilizados no combate à TBMR e no fortalecimento e melhoria da adesão aos esquemas ora vigentes. Várias classes já foram descobertas, algumas estão em fase pré-clínica e outras já estão em teste clínico, como, por exemplo: diarilquinolona, moxifloxacino, derivados do nitromidazol e pyrrole LL-3858.²⁵

O papel da cirurgia no tratamento da TBMR ainda não está formalmente definido, pois são necessários estudos multicêntricos e bem controlados para ava-

liar o seu verdadeiro valor, respondendo a questões como: risco-benefício da ressecção parcial versus total e o melhor momento para a intervenção. Alguns critérios são levados em conta para a indicação da cirurgia: critério clínico (falência terapêutica ou lesões residuais sintomáticas); tomográfico (cavidades unilaterais); funcional, por meio da espirometria e

cintigrafia pulmonar de ventilação-perfusão; além da avaliação nutricional. Admite-se que a cirurgia deva ser adjuvante ao tratamento medicamentoso e nunca realizada isoladamente. Ressalta-se que, na maioria dos casos, a possibilidade cirúrgica é inviabilizada, visto serem pacientes portadores de doença parenquimatosa grave e bilateral.

Profílatia

Todos os contatos dos pacientes portadores de TBMR devem ser avaliados do ponto de vista clínico, bacteriológico (incluindo cultura com identificação da espécie e TS), radiológico e tuberculínico (menores de 15 anos), conforme recomendação das Normas Técnicas para TB do MS.

A quimioprolílatia recomendada pela American Thoracic Society (ATS) inclui o uso diário de etambutol (20 mg/kg) e pirazinamida (25 mg/kg), por seis meses, ou a associação de pirazinamida e uma quinolona (ofloxacina ou levofloxacina), por dois meses, porém, apresenta sérios problemas de adesão e, até o momento, não existem estudos que tenham validado regimes para a quimioprolílatia da TBMR por ensaios controlados. As condutas individualizadas e o eventual uso de isoniazida por

seis meses necessitam de validação e estudos de custo-efetividade.

Atualmente, a OMS propõe que, mesmo em países em desenvolvimento, medidas de controle da transmissão da TB sejam adotadas em Unidades de Saúde cujo ambiente proporcione elevado risco de infecção pelo bacilo da tuberculose, de paciente para paciente, ou de paciente para profissional de saúde. Especificamente para a TBMR, não há recomendações diferentes das utilizadas para a TB, apenas ressalta-se a importância da biossegurança e a necessidade de se discutirem, na equipe multidisciplinar e com os gestores, as estratégias para a implementação das medidas de controle (administrativas, de controle ambiental e de proteção individual), enquanto se aguarda uma legislação específica para a biossegurança em TB no Brasil.

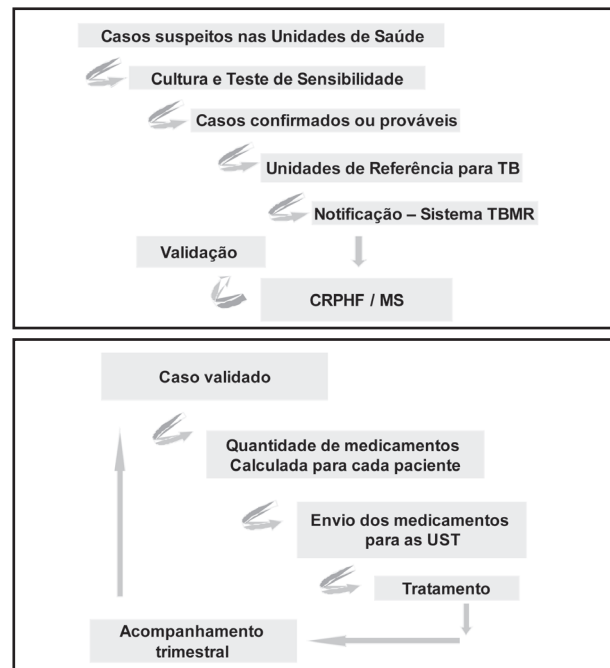
Vigilância Epidemiológica e Sistema de Informação

Todos os pacientes com TBMR devem ser notificados ao Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF)/MS, responsável técnico pelo gerenciamento dos casos, pela vigilância epidemiológica e pelo controle dos medicamentos. No ano 2000, foi criado um banco de dados nacional para o cadastramento das fichas de notificação e das fichas de acompanhamento (trimestrais), que eram enviadas por correios ou fax ao nível central. Mediante a notificação, todas as Unidades de Referência recebem o esquema terapêutico para o tratamento dos seus pacientes.

Atualmente está em vigor um sistema informatizado, que foi elaborado pela parceria do CRPHF/MS e o Projeto MSH (Management Sciences for Health), que permite acesso aos usuários cadastrados com perfis diferenciados: notificar; acompanhar os pacientes em tratamento, e após a sua conclusão; pesquisar informações, indicadores epidemiológicos e gerenciais; e controlar o uso das medicações, o seu envio e estoque.

O Quadro 2 apresenta sinteticamente os esquemas dos fluxos do Sistema TBMR no Brasil.

Quadro 2 – Resumo das principais etapas para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento.



Resumo das principais etapas para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de TBMR

- 1) Suspeitar de TBMR nos grupos prioritários.
- 2) Solicitar cultura para micobactéria com identificação da espécie e teste de sensibilidade aos medicamentos, em, pelo menos, duas amostras de escarro, ao Laboratório Central do Estado (LACEN) ou outro laboratório local

- 3) Definir o esquema de tratamento, se Esquema III ou Esquema para TBMR, a partir do resultado da cultura e do teste de sensibilidade aos medicamentos, avaliado junto à história terapêutica do paciente.

- 4) Notificar o caso, preenchendo a Ficha de Notificação de Caso de TBMR, diretamente, no sistema informatizado disponível na internet, ou enviar a Ficha ao CRPHF por fax ou correios.
- 5) Administrar diariamente os medicamentos, de forma supervisionada (DOT), por 18 a 24 meses. Não há evidências para recomendar o uso intermitente dos medicamentos na TBMR.
- 6) Registrar o acompanhamento do caso, preenchendo a Ficha de Acompanhamento de caso de TBMR, pelo menos, a cada três meses, diretamente no sistema informatizado disponível na internet ou enviar a ficha ao CRPHF por fax ou correios.
- 10) Solicitar culturas de acompanhamento a cada dois

meses.

- 11) Solicitar radiografia de tórax a cada três meses.
- 12) Encerrar o caso após o período de tratamento recomendado, informando o desfecho na última Ficha de Acompanhamento de Caso de TBMR.
- 13) Todo paciente, após a alta por cura, deve ser acompanhado (na clínica, por radiografia torácica e cultura de escarro) devido ao risco de recidiva, que, até o momento, não está determinado. Registrar o acompanhamento realizado após a cura, preenchendo a Ficha de Acompanhamento Pós-Cura, diretamente, no sistema informatizado disponível na internet ou enviar a ficha ao CRPHF por fax ou correios, a cada quatro meses, durante os dois primeiros anos e, a cada seis meses, pelo menos por mais três anos.

XDR-TB

Em 2006, foram publicados os primeiros trabalhos revelando a chamada "XDR-TB" (*extensively drug-resistant tuberculosis*), ou tuberculose super-resistente, a partir de epidemia ocorrida na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul, onde a letalidade verificada foi de 98% dos pacientes infectados, com sobrevida de menos de um mês após o diagnóstico. As cepas predominantes, denominadas KZN e Beijing, mostraram resistência à rifampicina, à isoniazida, à pirazinamida, ao etambutol, aos aminoglicosídeos (estreptomicina, kanamicina e amicacina) e a todas as quinolonas testadas.¹³

A OMS classifica de XDR-TB os casos com bacilo resistentes a, pelo menos, rifampicina, isoniazida, uma quinolona (ofloxacino, por exemplo) e a um medicamento injetável de segunda linha (amicacina, por exemplo). Esses casos, provavelmente, são frutos de tratamentos para TBMR realizados de forma inadequada, um problema ainda maior para o diagnóstico, o tratamento e o controle.

Hoje se sabe, pelo inquérito desenvolvido pela OMS, que formas de TB-XDR foram identificadas em 35 países, incluindo Estados Unidos, Canadá, México, todos os países do G8 e o Brasil. Entretanto, estima-se que, em muitas regiões do mundo, esta frequência seja maior, dado aos recursos insuficientes para o diagnóstico, principalmente o teste de sensibilidade para os medicamentos de segunda linha.

Frente a este novo desafio, a OMS e a *Stop TB Partnership* elaboraram um plano global com objetivo de evitar com que 134.000 indivíduos tornem-se portadores de TBMR e XDR-TB, no biênio 2007-2008, e de salvar 1,2 milhões de vidas até 2015, mobilizando recursos na base de dois bilhões de dólares. Fazem parte deste plano os seguintes objetivos:

1. fortalecer, com qualidade, as ações básicas de controle dos programas de TB e HIV/Aids, garantindo o suprimento regular de medicamentos;
2. dimensionar um gerenciamento programático da TBMR e XDR-TB, para alcançar os objetivos gerais deste plano;
3. fortalecer a rede laboratorial, para um diagnóstico adequado de TBMR e XDR-TB;
4. expandir os levantamentos sobre TBMR e XDR-TB e os inquéritos epidemiológicos de resistência, para melhor compreensão da magnitude do problema, além da associação com HIV/AIDS;
5. desenvolver e implementar o controle da infecção, evitando a transmissão para os contatos, profissionais de saúde, indivíduos em situação de confinamento, comunidades em geral, especialmente em áreas com alta prevalência do HIV;
6. fortalecer a comunicação e a mobilização social;
7. promover uma mobilização de recursos para todos os níveis (global, regional e nacional);
8. promover pesquisas e desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas.²⁰

LEITURA RECOMENDADA

1. Braga JU, Werneck Barreto A, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. *Bol Pneumol Sanit* 2003;11(1):76-81.
2. Caminero J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(8):829-37.
3. Carolyn E, Byom MS. The emergence of Antimycobacterial-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Gundersen Lutheran Medical Journal* 2003;2(1).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second-Line Drugs – Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006;55(11):301-5.
5. Multidrug resistant tuberculosis. Draft module V. In: Public

health advisor training bureau of tuberculosis control. New York: Department of Health; 1994.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care facilities. *MMWR* 1994;43:1-132.
7. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003;52:66-72.
8. Dalcolmo MP, Fiúza de Melo FA, Afiune JB. Esquemas Alternativos para o tratamento da Tuberculose Multirresistente. *Bol Pneumol Sanit* 1995;3(2):26-34.
9. Dalcolmo MP, Fortes A, Fiúza de Melo FA. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol* 1999;25:70-7.

10. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Tuberculose Multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Revista de Saúde Pública* 2007; 41 (supl 1): 34-42.
11. Gandhi NR. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area os South Africa. *Lancet* 2006;4:368(9547):1554-6.
12. Fortes A, Dalcolmo MP. Tuberculose Multirresistente. *Pulmão RJ*; 6(5), 1996.
13. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Brasília (Brasil): MS 2002.
14. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de bacteriologia da tuberculose. 3ª ed. rev. Rio de Janeiro: CRPHF; 2005.
15. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica. Versão preliminar. Rio de Janeiro: 2006.
16. Organização Mundial da Saúde. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.361), 2006.
17. Organização Mundial da Saúde. Anti-tuberculosis drug resistance in the world Report N° 4. WHO Report 2008. Geneva: World Health Organization (WHO/HTM/TB/2008.394).
18. Organização Mundial da Saúde. Stop TB partnership. 2007-2008 XDR & MDR Tuberculosis Global Response Plan (WHO June 2007).
19. Raviglione MC, Snider Jr DE, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA* 2001;273:220-6.
20. Raviglione MC. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(11):1185-7.
21. Seiscento M. Tuberculose Multirresistente (TBMR): Aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J Pneumol* 1997;23:237-44.
22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para a tuberculose 2004. *J Pneumol* 2004;30(Supl 1):S30-1.
23. The PIH guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Boston: Partners in Health, 2003.