

A TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO BRASIL

Fiuza de Melo FA, Seiscento M, Ide Neto J, Noronha AML, Cruz ML. Tuberculose multirresistente no Brasil.

Texto publicado no Livro Pneumologia: atualização e reciclagem, vol. II, SPPT, São Paulo, Editora Atheneu 1997;Cap 37: 239-43.

Fernando Augusto Fiuza de Melo (1)

Márcia Seiscento (2)

Jorge Ide Neto (2)

Ana Maria Lobo Noronha (2)

Maria Luiza Cruz (3)

(Grupo de TBMR / ICF-SP)

(1) Médico do Grupo de TBMR do Instituto Clemente Ferreira

Secretaria de Estado da Saúde - SP

Médico do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório

HSPE - Secretaria de Estado da Saúde - SP

Pós-graduando pela Disciplina de Pneumologia

Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

(2) Médicos do Grupo de TBMR do Instituto Clemente Ferreira

Secretaria de Estado da Saúde - SP

(3) Assistente Social do Grupo de TBMR do Instituto Clemente Ferreira

Secretaria de Estado da Saúde - SP

Endereço para correspondência:

FERNANDO AUGUSTO FIUZA DE MELO

Instituto Clemente Ferreira

Divisão de Tisiologia e Pneumologia Sanitária

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Rua da Consolação, 717 - Consolação

CEP 01 301-000 - São Paulo (SP)

Telefone: 258 7644 - 257 8096 - Fax: 815 4075

Assim como o impacto da pandemia do VIH/SIDA sobre a endêmica tuberculose (TB) a emergência de formas de tuberculose multirresistentes (TBMR) tem provocado preocupação em todo mundo. Para Styblo [1], o impacto do VIH/SIDA sobre a TB não será igual em todos os países, devendo as repercussões variarem na dependência da situação epidemiológica e da organização do controle da doença em cada região. É quase certo que a TBMR também apresente um comportamento semelhante, assumindo características e comportamentos diferentes dependendo da região e do país.

Os diferentes conceitos da TBMR

O próprio conceito da TBMR, de alguma forma, apresenta diferenças regionais na dependência das propostas terapêuticas.

Na literatura internacional ela é definida como uma forma da doença ocasionada por cepas do *M. tuberculosis* resistente a mais de uma das drogas utilizadas no seu tratamento, principalmente à dupla rifampicina (R) e isoniazida (H), associada ou não a outras drogas [2,3], portanto um **conceito bacteriológico**, válido principalmente onde os programas de controle da tuberculose indicam apenas um esquema de tratamento do qual participam aquelas duas drogas como associação básica.

No Brasil, desde 1979, o Ministério da Saúde preconiza dois esquemas de tratamento, um de primeira linha, o Esquema 1 (E-1) com R + H + pirazinamida (Z), para pacientes sem tratamento anterior e outro de reserva, o Esquema 3 (E-3) com estreptomicina (S) + Z + etambutol (E) + etionamida (Et), para aqueles com falência ao anterior [4]. Considerando a normatização ministerial, o conceito de TBMR no país, articulávamos o **conceito operacional**, de falência aos dois esquema ao **conceito bacteriológico**, de resistência a pelo menos três das mais importantes drogas usuais, R, H, e mais S, E e/ou Z, inviabilizando assim o tratamento com os esquemas ministeriais e exigindo o concurso de drogas alternativas não usuais [5,6]. Mais recentemente, temos considerado, a combinação da falência aos dois esquemas e a resistência pura e simples a R e H [7], com base na observação que, embora sensíveis às drogas do E-3, pacientes recidivantes ou falidos com este esquema, dificilmente curam se retratados com o E-3, mesmo quando se associam drogas alternativas. Com isso, adequamos o conceito nacional ao internacional.

Durante muito tempo foi usado na literatura a terminologia de TB crônica, definindo a situação do pacientes que realizou vários tratamentos, regular ou irregularmente, por longo tempo, sem obter negatificação do escarro (**conceito temporal**). Nestes casos, o fracasso terapêutico tanto pode se relacionar a multirresistência como ao abandono ou irregularidade no uso da medicação, regimes de baixo rendimento, má absorção das drogas, doenças e outras condições de imunodeficiência associadas a TB [3,8,9].

É preciso ter claro, que a TBMR dos dias atuais difere basicamente da TB crônica observada no passado, decorrente da falência aos regimes que tinham como associação básica a S + H, pela introdução de uma nova droga, com alta potência bactericida e esterilizante, que encurta os regimes de tratamento, no caso, a R. A simples incorporação da R nos esquema solucionou a grande maioria dos crônicos anteriores, como comprova as observações, em 1982, de Penna e cols. [10], ao revisarem 383 pacientes com doença recidivante após cura com regimes anteriores a introdução da R e tratados com o E-1 de 1979, encontrando uma eficácia de 89,5% e uma efetividade de 69,5%. Até que surja uma

nova droga ou associação com potência igual ou superior a R, continuaremos a chamar de TBMR os pacientes com falência aos E-1 e E-3 resistentes a R e H.

O fenômeno da multirresistência nos países avançados

Nos países avançados, o controle da TB ocorreu nas décadas de 50, com base no desenvolvimento social experimentado após a última guerra mundial e esquemas de tratamento associando S e H, anterior ao uso de R. Os focos transmissores de TB residuais neste controle, selecionavam cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a estas drogas, de tal sorte que, quando da introdução da R, esta não recebeu mesma proteção cruzada da H associada, como ocorreu quando ela foi aplicada em regiões onde a TB não estava sob controle [11].

Na medida que a doença se tornou rara e pouco frequente, declinou a vigilância e o rigor na aplicação de esquemas de tratamento, como é indicado por Bruduey e Dobkin [11], comparando os Programas de Controle da TB da Nicarágua e da cidade de Nova York no final da década passada.

Os problemas gerados pelo recrudescimento da TB provocada pelo VIH/SIDA como a demora no diagnóstico da TB nos portadores do VIH, a maior facilidade destes doentes em se infectarem com bacilos multirresistentes e procedimentos inadequados no controle da infecção hospitalar, favoreceram ao desenvolvimento de surtos institucionais de TBMR [2,12,13,14].

Estes países sofrem ainda a pressão de migrantes do terceiro mundo que, buscando novas oportunidades econômicas, acabam importando para eles formas de TB com todas as debilidades de controle nos seus países de origem, inclusive resistências bacilares adquiridas às drogas antituberculosas [13,15].

A TBMR nos países avançados, relaciona-se então a herança epidemiológica, a co-epidemia TB-VIH/SIDA, a transmissão institucional de cepas multirresistentes e, eventualmente, a importação de casos nos movimentos migratórios, com alto risco de se constituir na forma de tuberculose predominante e justificando a enorme preocupação diante do fenômeno.

As peculiaridades da TBMR no Brasil

Diferindo da encontrada nos países avançados, a TBMR no Brasil é na maior parte dos casos pós-primária ou adquirida não relacionada (ainda) a VIH/SIDA. A principal peculiaridade da nossa TBMR é que ela resulta, basicamente, da irregularidade e do abandono do tratamento, lembrando que os regimes aqui adotados são ambulatoriais e autoadministrados [16].

Os estudos sobre a resistência primária no Brasil são regionalizados devido o difícil acesso aos testes de sensibilidade e mais raro ainda os estudos sobre resistência adquirida. Resistência primária a dupla a dupla R e H apresentam taxas de 0,4 a 0,6% e a três ou mais drogas de 0,1% [17,18], estimando-se que a multirresistência primária seja baixa no país. A resistência adquirida, entretanto, assume números assustadores, com taxas superiores a 45% entre pacientes previamente tratados [19,20], bem maiores que a encontrada, por exemplo na França em torno de 25% [21].

Estudando prospectivamente 70 pacientes de TBMR pulmonar, acompanhados entre 1993 e 1994 no Instituto Clemente Ferreira (ICF) [7], encontramos, como fatores de risco clínico/epidemiológicos para multirresistência 54,3% relacionados à irregularidade e abandono, 14,3% à falência do retratamento em recidivantes após cura com o Esquema 1, 11,4% à efeitos adversos dos medicamentos e apenas 8,6% referidos ao contacto com TBMR, sendo que em 11,4% não foi possível precisar a causa (Tabela 1).

Tabela 1
Instituto Clemente Ferreira - São Paulo
Fatores de risco clínico/epidemiológicos responsáveis pela multirresistência em
70 pacientes portadores de TBMR, acompanhados nos anos de 1993 e 1994

FATOR DE RISCO	No.	(%)
1 - Abandono ou irregularidade no tratamento anterior	38	(54,3)
2 - Recidiva após cura com E-1 + falência do retratamento com E-1 + falência com o E-3	10	(14,3)
3 - Intolerância às drogas usadas anteriormente	8	(11,4)
4 - Contacto com TBMR (*)	6	(8,6)
5 - Indeterminado (uso regular das drogas, falência aos regimes anteriores e sensibilidade desconhecida)	8	(11,4)
T O T A L	70	(100)

(*) Dois deles também com irregularidade em tratamentos anteriores.

A multirresistência adquirida pode ser considerada em pelo menos 80% dos casos (1 + 2 + 3).

Fonte: Seiscento e cols. [7]

A parte de alguns poucos casos de micro-epidemias familiares, não existem ainda relatos no país de surtos institucionais de TBMR primária entre os VIH-positivos. As razões que podem ser apontadas para isso são a qualidade do Programa, o risco de adoecimento por TB entre os portadores do VIH constituído principalmente pelas formas pós-primária [16,22] e, para Kritski e cols. [23], uma possível ação da vacinação BCG protegendo os comunicantes da transmissão de cepas multirresistentes.

Outros aspectos levantados no estudo do ICF, foram:

- 1) A TBMR ocorreu principalmente em pacientes jovens e produtivos, com idade média de 37 anos.
- 2) O tempo de doença variou entre 1 a 15 anos, com média de 4, todos depois da implantação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose em 1979.
- 3) 80% dos casos apresentavam lesões escavadas bilaterais, limitando a indicação cirúrgica.
- 4) 71,4% eram resistente a três ou mais drogas e 28,6% a R e H.

A magnitude do problema entre nós não foi ainda definitivamente estabelecida.

Em 1993, estimamos a incidência em torno de 0,4% do total de casos notificados [9], o que, considerando a notificação nacional em torno de 100.000 casos/ano, corresponderia a um ingresso anual de 400 novos portadores de TBMR. Um levantamento da Dra. Margareth Dalcolmo, diretora-técnica do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/Ministério da Saúde, junto a 15 Secretarias Estaduais de Saúde, documentou uma prevalência de cerca de 700 casos registrados no ano de 1994. Revendo os casos matriculados no ICF entre 1989 e 1995, encontramos uma média de 61 casos por ano, não identificando qualquer tendência para aumento ou diminuição, com maiores números nos anos de 1992 e 1994, exatamente os anos em que se estocaram drogas alternativas para tratamento, adquiridas pela Secretaria Estadual de Saúde no primeiro e pelo Ministério da Saúde no segundo (Tabela 2).

Tabela 2
Instituto Clemente Ferreira - São Paulo
Pacientes portadores de TBMR notificados entre os anos de 1989 e 1996.

ANO	PACIENTES NOTIFICADOS	MÉDIA ANUAL
1989	45	61 PACIENTES / ANO
1990	59	
1991	59	
1992	77	
1993	53	
1994	80	
1995	52	
1996	63	
TOTAL	486	

O controle da TBMR no país

Sendo a TBMR, no país, resultante basicamente da inadimplência no tratamento, responsável por mais de 50% dos casos, fica evidente que a principal ação para seu controle situa-se no combate ao abandono e irregularidade.

Alguns entendem que o abandono e a irregularidade no Brasil relaciona-se diretamente ao regime autoadministrado, antevendo uma solução com a introdução de esquemas supervisionados, o DOT (*directly observed therapy*) como vem sendo chamado na literatura internacional [24]. Outros advogam e nós entre eles, que o tratamento supervisionado por si só não resolve o problema se não forem estabelecidas uma melhor qualificação dos serviços de atenção a TB. Estas mudanças passam pela reorganização do atendimento, remuneração digna dos profissionais envolvidos e incentivos aos doentes

para uma maior adesão ao tratamento. Em outras palavras, para introdução do "DOT" no país é preciso também "DOTAR" os serviços de saúde de uma maior capacidade resolutiva, o que implica em investimentos bem maiores do que tem sido feito até o momento.

Um grupo de pacientes faltosos contumazes ou de difícil adesão ao tratamento por problemas gerados pela doença, que temos chamados de "inadimplentes recalcitrantes", tais como os alcoolistas intensos, os sem residência fixa, idosos rejeitados, amantes abandonadas, filhos de pais recém separados, desempregados pelo adoecimento, migrantes doentes chegando na cidade e outros, merecem uma atenção especial. Estes pacientes provavelmente só conseguem resultados com o tratamento realizado integralmente em regime de internação, havendo necessidade de estabelecimentos de leitos sanatoriais em hospitais preparados para isso.

A segunda causa de multirresistência encontra-se na falência dos esquemas de retratamento para os recidivantes após cura com o regime de primeira linha, responsável por cerca de 15% dos casos.

O aumento da potência destes esquemas pode reduzir a incidência de TBMR. O acréscimo do E ao E-1 (E-1R) no retratamento dos pacientes com recidiva após o seu uso ou dos retornam com doença ativa após abandono [4], pode ser entendido como um esforço neste sentido. Um outro, seria o estabelecimento de um novo regime de reserva, considerando que o E-3 foi constituído no final da década de 70, antes dos recentes avanços na descoberta de novas drogas com atividade sobre o bacilo. Já existem suficientes informações e experiências no país, particularmente sobre os derivados quinolônicos e entre estes a ofloxacina [7,9,25], para que se possa pelo experimentar a sua utilização no esquema de reserva indicado para os falidos com o E-1 ou o E-1R.

A melhoria do retratamento também pode ser obtida com estudos sobre a sensibilidade bacilar. A capacitação dos laboratórios centrais estaduais e regionais para execução de testes de sensibilidade e sua oferta para os pacientes com problemas terapêuticos poderia evitar o uso de drogas inadequadas pela resistência das cepas, com ganho de tempo e diminuição do sofrimento destes pacientes.

Quanto aos efeitos adversos das drogas usuais, responsáveis no estudo do ICF-SP por mais de 10% dos casos de TBMR, há necessidade de um melhor explicitamento das orientações normativas especialmente quanto aos pacientes com TB associada a VIH/SIDA e a interações medicamentosas, ausentes ou discretamente abordadas no Manual de Normas do Ministério [4].

Por fim, o controle dos comunicantes dos portadores de TBMR, sejam os contatos intradomiciliares como o pessoal de saúde expostos a cepas multirresistentes. Este controle deve ser rigoroso, com proteção vacinal para os não reatores tuberculínicos, quimioprofilaxia efetiva, vigilância sobre o adoecimento com estudos de sensibilidade

bacilar iniciais obrigatórios, medidas de bio-segurança institucionais e, principalmente, introdução de regimes de tratamento alternativos eficazes que cure o doente e reduza a transmissão da multirresistência.

Tabela 3
O controle da TBMR no Brasil

1 - COMBATE AO ABANDONO E A IRREGULARIDADE

- 1.1 - Melhor organização dos serviços de atenção a TB
- 1.2 - Remuneração digna para os profissionais de saúde
- 1.3 - Incentivos aos doentes para aumentar a adesão
- 1.4 - Introdução de regimes supervisionados
- 1.5 - Internação para os "inadimplentes recalcitrantes"

2 - AUMENTO DA POTÊNCIA DOS ESQUEMAS DE RETRATAMENTO

- 2.1 - Aporte do E no retratamento (já estabelecido)
- 2.2 - Inclusão de um quinolônico no Esquema-3
- 2.3 - Retratamento após teste de sensibilidade

3 - CONTROLE DOS COMUNICANTES

- 3.1 - Proteção vacinal com BCG-ID
- 3.2 - Quimioprofilaxia efetiva
-3.3 - Proteção dos profissionais de saúde
-3.4 - Vigilância sobre o adoecimento

5 - TRATAMENTO DOS DOENTES

(Cura e redução da contagiosidade)

Os regimes de tratamento para a TBMR no Brasil

Os primeiros esquemas alternativos para pacientes com TBMR no Brasil, foram realizados com uso de velhas drogas usadas no combate a tuberculose, como a canamicina, PAS, tiacetazona, ciclosserina que ainda estavam estocadas nos serviços de controle da doença [8,9]. Outro recurso, foi o tratamento com "esquemas múltiplos",

composto por todas as drogas usuais toleradas pelo paciente associado a cirurgia [9]. O rendimento destes esquemas foi baixo entre, 28 e 45%.

Um maior rendimento se obteve com o concurso das amicacina e ofloxacina, como drogas básicas, associadas a outras como a tiacetazona, clofazimine e drogas ainda sensíveis, obtendo efetividade na cura um pouco acima de 60% [7,25]. Outro esquema associando a capreomicina, ofloxacina, terizidona (sal derivado da ciclosserina) e clofazimine proposto para teste pelo Ministério da Saúde [26], com resultados em fase de consolidação deve atingir uma efetividade abaixo de 60%, portanto, não apresentou uma maior vantagem no tratamento da TBMR. Considerando-se as dificuldades de obtenção da capreomicina, droga importada, parece que o uso entre nós da dupla básica amicacina-ofloxacina terá uma aplicação mais duradoura, restando uma melhor definição das drogas complementares.

Acreditamos que um fator fundamental na melhoria dos resultados dos esquemas alternativos, encontra-se menos no aporte de drogas mais potentes e mais no amadurecimento na abordagem dos doentes e com o manuseio das drogas e regimes alternativos por parte das equipes responsáveis pela atenção a TBMR, sendo esta maior experiência muito difícil de quantificação. Isto implica, na necessidade de serem estabelecidos centros de referência especializados na atenção de pacientes portadores de TBMR regionalizados.

Uma observação, se confirmada, pode acrescentar uma novidade no tratamento da TBMR. Tomando por base o estudo de Wayne & Sramek [27], demonstrando a boa atividade *in vitro* do metronidazol sobre bacilos dormentes e indicando a possibilidade do seu uso recidivas tardias, iniciamos uma experiência de acoplar esta droga nos esquemas alternativos usados no ICF, com resultados iniciais animadores. Os números desta experiência encontram-se em fase final para comunicação [28].

Uma tabela sobre as vias, as doses, o ritmo e a duração das drogas alternativas que utilizamos para TBMR são mostrados na Tabela 4, em seguida.

Tabela 4
Vias, doses, ritmo e duração no uso das drogas alternativas para TBMR

DROGA	VIA	DOSE (*)	RITMO	DURAÇÃO
Ciproprofloxacina	oral	750 ou 500 mg	uma vez/dia	12 meses
Ofloxacina	oral	400 ou 600 mg	dua vezes/dia	12 meses
Amicacina	IM/IV	0,5 ou 1 g	2a.-6a. feira - 1a.e 2a. sem. 2 vezes/sem. em seguida duas aplicações/dia	8 meses
Capreomicina	IM	0,5 ou 1g	2a.-6a.feira - 2 meses 2 vezes/sem. em seguida uma vez/dia	8 meses
Ciclosserina ou Terizidona	oral	500 ou 750 mg	uma vez/dia	12 meses
Tiacetazona (assoc. a H)	oral	150 mg de TIA 300 mg de H	uma vez/dia	12 meses
Clofazimine	oral	100 mg	uma vez/dia	12 meses
Metronidazol	oral/IM /IV.	500 mg	uma vez/dia	12 meses

(*) A variação de dose esta estabelecida para os maiores e menores de 45 kg de peso.

Referências

1. Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiologia mundial de la tuberculosis. Bol Unión Int Contra Tuberc Enf Respir 1991; 66:27-33.
2. USA. CDC. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. Meetin the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR 41 (RR-11), 1992
3. Valderzis BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszio A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. Tubercle Lung Dis 1994; 75:1-7.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Cenepi. Coordenação de Pneumomologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4a. Ed., 1995.
5. BRASIL. Ministério da Saúde/PNCT/Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil. Recomendações de Reunião Técnica. jun/1992. J.Pneumol 1993; 19:1-3.

6. Fiuza de Melo FA, Seiscento M, Afiune JB, Ide Neto J, Noronha A: Tuberculose multirresistente no Brasil: uma definição operacional ou bacteriológica? J Pneumol 1996; 22:1-2.
7. Seiscento M, Fiuza de Melo FA, Ide Neto J, Noronha AML, Afiune JB, Inomata T, Cruz ML. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos gerais e resultados do tratamento num serviço de referência em São Paulo. (no prelo), 1997.
8. Picon PD, Pereira AN, Dias CA. Tuberculose pulmonar: análise terapêutica de 62 casos crônicos. Rev AMERIGS 1980; 24:36-8.
9. Fiuza de Melo FA, Ide Neto J, Seiscento M, Pinto JA, Afiune J. Tuberculose multirresistente. J Pneumol 1993; 19:73-82.
10. Penna ML, Hiijar MA, Feitosa JV, Teixeira GM, Gerhardt G, Neves JS. Resultados do tratamento de curta duração em doentes de tuberculose com recidiva. J Pneumol 1982; 8(Supl):139-40.
11. Bruduey K, Bobkin J. A tale of two cities: tuberculosis control in Nicaragua and New York City. Sem Respir Infet 1989; 6:247-53.
12. USA. CDC. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons: Florida and New York, 1988-1991. MMWR, 40:585-587, 1991.
13. Braden CR, Onorato IM, Kent JH. Tuberculose epidemiology - United States. in Ron WN, Garay SM [Ed] Tuberculosis. New York, Little, Brown and Co. Cap.6:85-97, 1995.
14. Simone PM, Dooley SW. The phenomenon of multidrug-resistant tuberculosis. in Rossman MD, MacGregor RR [Ed]. Tuberculosis: clinical management and new challenges. New York, McGraw-Hill, Inc.:Cap.18:291-311, 1995
15. Enarson DA, Murray JF. Global epidemiology of tuberculosis. in Ron WN, Garay SM [Ed] Tuberculosis. New York, Little, Brown and Co. Cap.4:57-75, 1995.
16. Fiuza de Melo, Afiune JB, Kritski AL, Hiijar MA, Seiscento M. Tuberculose in Veronesi R, Focaccia R [Eds.] Tratado de Infectologia. São Paulo, Editora Atheneu, Cap.74:914-59, 1996.
17. Barreto AMW, Martins FM. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. Bol CNCT 1988; 2:21-25.
18. Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Ribeiro, LHG, De Felice EAA, Castelo A. 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 1996; 22:3-8.
19. Silva EAM, Sato DN, Talles MAS, Martins MC, Palaci M, Ueki SYM. Perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de São Paulo, 1986 a 1990. Rev Inst Adolfo Lutz 1992; 52:37-40.
20. Fiuza de Melo FA, Ruivo Jr. B, Afiune JB, De Felice EAA. Resistência adquirida do *M. tuberculosis* em pacientes com recidiva, retorno após abandono e falência ao Esquema 1. Livro de Resumos do VI Simpósio Nacional de Micobactérias, 1995.
21. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. Clin Chest Med 1980; 1:231-41.
22. Dalcompo MP, Kritsky AL. Tuberculose e co-infecção pelo HIV. J Pneumol 1993; 19:63-72.
23. Kritski AL, Marques MJO, Rabahi MF, Vieira MAMS, Werneck-Barroso, Andrade LM, Gontijo PP, Riley LW. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am Rev Respir Crit Care Med 1996; 153:331-5.
24. Earnest M, Sbarbaro JA. Tuberculosis: adherence to regimens and directly observed therapy. in Ron WN, Garay SM [Ed] Tuberculosis. New York, Little, Brown and Co. Cap.77:927-34, 1995.
25. Comissão de terceira linha do Hospital Sanatório Partenon. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. J Pneumol. 21:225-231, 1995.
26. Dalcolmo MP, Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, Seiscento M, Gerhardt G. Esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente. Bol Pneumol Sanit 1995; 3:26-4.
27. Wayne LG, Sramek HA: Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2054-2058.
28. Fiuza de Melo FA, Seiscento M, Ide Neto J, Noronha AML, Afiune JB. Metronidazol no tratamento de pacientes portadores de tuberculose multirresistente (TBMR). (trabalho em fase final de elaboração), 1997.