

EFETIVIDADE DO ESQUEMA 3 (3SZEet/9EEt)* NO RETRATAMENTO DA TUBERCULOSE NA ROTINA DAS UNIDADES DE SAÚDE

Hisbello S. Campos¹ e Fernando Augusto Fiuza de Melo²

Resumo

Os autores apresentam os resultados de um inquérito, realizado em 1997, sobre a efetividade do Esquema 3 (3SZEet/9EEt) no retratamento da tuberculose. As informações obtidas são comparadas às de estudos semelhantes realizados no Rio Grande do Sul e às de um estudo especial de coorte realizado em 1992. Os dados obtidos em doze estados, refletindo o resultado do tratamento em 743 doentes, quando comparados aos resultados do tratamento com o esquema 1 (2RHZ/4RH)* indicaram menor poder de cura. Ao mesmo tempo, apontaram para maior risco de abandono, de falência, de mudança de esquema por toxicidade e de óbito.

Key-words: tuberculosis retreatment with schem 3.

Summary

The authors present a report of the results of a survey of the effectiveness of scheme 3 (3SZEet/9EEt)*¹ on the treatment of tuberculosis in 1997. The informations are compared to others from equivalent studies conducted in Rio Grande do Sul. Data from 12 states involving results from 743 patients are compared with the results from Scheme I (2RHZ/4RH)* and showed less good results. Results also showed higher rates of non compliance, treatment failure, drug toxicity and deaths".

Palavras-chave: retratamento da tuberculose com esquema 3.

1- Médico do Centro de Referência Professor Hélio Fraga; 2 - Médico do Instituto Clemente Ferreira e do Serviço do DAR-Hospital do Servidor Público Estadual Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina/Unifesp – São Paulo

* - S – Estreptomicina. Z – Pirazinamida. E – Etambutol. Et – Etionamida. R – Rifampicina. H – Isoniazida

Introdução

A literatura internacional vem classificando a tuberculose como "reemergente no mundo". Tal classificação, entretanto, não corresponde à realidade, se considerarmos que doenças reemergentes são aquelas que reaparecem após um período de declínio significativo, o que não se adequa à tuberculose. Sua incidência mantém-se alta há muito tempo nos países em desenvolvimento, onde é amplamente dominante. Reemerge, apenas, em áreas restritas dos países desenvolvidos, seja pela co-infecção do *M. tuberculosis* e o HIV, por bolsões de pobreza, como pela imigração de populações pobres para regiões mais desenvolvidas⁽¹⁾.

A questão que realmente importa é por que uma doença milenar como a tuberculose, cujas estratégias de controle, cujos cuidados preventivos, terapêuticos e profiláticos são sobejamente conhecidos não foi dominada e continua matando milhões de pessoas a cada ano? Infelizmente, o desenvolvimento de esquemas quimioterápicos cada vez mais práticos e efetivos não se traduziu em redução da sua magnitude, mantendo-a como uma doença ainda não controlada em grande parte do mundo.

Doença com profundas raízes sociais, a tuberculose é adubada pela fome e por condições desfavoráveis de habitação e de saneamento. Enquanto esses problemas existirem, enquanto as desigualdades sociais se mantiverem em patamares absurdos, a tuberculose continuará sendo um problema de Saúde Pública.

A descoberta e o conseqüente tratamento adequado do doente são consideradas as principais estratégias de intervenção sobre a doença. Através delas, reduzem-se as fontes de infecção e o impacto da doença na comunidade⁽²⁾.

Desde a década de 60, o Brasil padronizou os esquemas terapêuticos e, a partir de 1979, implantou o esquema de curta duração, o Esquema-1 (E-1). O país, entretanto, não optou por um único esquema de tratamento, mas por um "sistema terapêutico" com um tratamento de primeira linha (E-1); uma variação para o tratamento da meningoencefalite tuberculosa

(Esquema-2 (E-2) e, um tratamento de reserva, para os falidos com o E-1 (Esquema-3 (E-3)⁽³⁾.

Passados mais de 30 anos, a grande eficácia do E-1 (2RHZ/4RH) continua indiscutível, embora as taxas crescentes de abandono do tratamento venham causando níveis decrescentes de sua efetividade. O mesmo não parece ocorrer com a opção de reserva, o E-3 (SZEet/9EEt). Elaborado com base nos conhecimentos e ofertas de medicamentos existentes na época, associa drogas com maior potencial de toxicidade e menor poder bactericida. Essas características podem fazer supor que seus resultados práticos sejam inferiores aos do E-1.

O presente estudo visa avaliar a efetividade do E-3, desde a sua introdução em 1979 até os dias atuais.

Quimioterapia padronizada da tuberculose no Brasil

A quimioterapia é considerada o principal braço de atuação das estratégias de controle da tuberculose. Um doente curado, particularmente se for portador de uma forma clínica bacilífera, é uma fonte infectante a menos. A partir da descoberta da estreptomina, em 1944, e do desenvolvimento de novos fármacos ativos contra o bacilo tuberculoso, o combate à tuberculose passou a ser efetivo, tornando possível curar a maioria dos doentes descobertos. Paralelamente, o uso incorreto das drogas criou um novo obstáculo à cura: a seleção e o desenvolvimento de bacilos resistentes. No Brasil, esse fato levou à criação de uma nova forma de classificação dos doentes, substituindo a classificação proposta pela NTA, que levava em consideração o prognóstico e o uso dos recursos hospitalares, base inicial do tratamento. Assim foi que, a partir de 1964, os doentes passaram a ser classificados em: VT (virgem de tratamento e sensível ao tratamento); PS (provavelmente sensível ao tratamento); C1 (crônico passível de recuperação cirúrgica) e C2 (crônico grave não passível de recuperação cirúrgica)^(4,5). Ao mesmo tempo, padronizou-se o esquema terapêutico numa estratégia para reduzir o risco da resistência bacteriana e para assegurar a democratização do tratamento. O Brasil foi um dos pioneiros nessa estratégia, definindo tratamentos *standard* para cada tipo de doente. Os VT e PS eram tratados por 18 meses com a estreptomina (S), a isoniazida (H) e o

ácido para-amino-salicílico (PAS). Nos três primeiros meses de tratamento (fase de ataque), os remédios eram administrados em regime hospitalar, para a qual destinava-se a maioria dos leitos da tuberculose. Para o tratamento dos crônicos, havia a opção cirúrgica (C1) ou esquemas de segunda linha, compostos pelo etambutol (E), pela etionamida (Et), pela pirazinamida (Z), pela viomicina (V), pela capreomicina (C) e por outras, além das condutas cirúrgicas preconizadas na época (C2)⁽⁴⁾. Considerando a carência de leitos hospitalares e a pouca disponibilidade dos medicamentos de 2ª linha, os classificados como C2, em geral eram condenados à progressão da doença e à morte tardia, dependendo de sua resposta imunitária.

A partir de 1965, com base em experimentos bem conduzidos, o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses, mantendo-se a S, a H e o PAS. Para o retratamento, foi proposto esquema contendo o E, a Et e a Z. Multiplicam-se os dispensários e o tratamento torna-se basicamente ambulatorial⁽⁴⁾.

Em 1979, a introdução da rifampicina (R) no esquema terapêutico possibilitou a redução do tempo de tratamento para 6 meses, sendo implantado em todo o país o E-1 (2RHZ/4RH). Esse esquema, aliando grande efetividade à baixa toxicidade, fez ressurgir o sonho de controlar a doença. Para os casos de falência desse esquema, foi padronizado o E-3, composto pela S, E, Et e Z. Apesar de a Norma atual estabelecer que o tratamento deva ser desenvolvido sob regime ambulatorial e supervisionado, na maior parte do país ainda predomina o tratamento auto-administrado⁽⁶⁾.

Aparentemente, o E-3 é menos potente e tem maior potencial de toxicidade que o E-1. Entretanto, são raros os estudos que tentaram quantificar o poder de cura deste esquema medicamentoso. Em 1993, Picon e cols. publicaram os resultados do tratamento com este esquema em 58 doentes estudados entre 1983 e 1987 no Rio Grande do Sul⁽⁷⁾. Ainda no RS, em 1990, Henn e cols apresentaram um comunicado em Congresso Médico no qual reviram 212 doentes tratados com o E-3 na década de 80⁽⁸⁾. Numa publicação de Diniz e cols, foram apresentados os resultados do estudo de coorte sobre a efetividade do tratamento da tuberculose na rotina das Unidades de Saúde das capitais brasileiras, feito periodicamente pelo Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Como

esse estudo incluiu apenas 14 doentes tratados com o E-3, fica inviabilizada uma análise comparativa dos resultados encontrados⁽⁹⁾.

Material e métodos

Em 1997, foi solicitada informação sobre o resultado do tratamento com o esquema 3 a cada Coordenação Estadual do Programa de Controle da Tuberculose. Apenso à solicitação, havia um formulário padronizado a ser preenchido com os dados de cada caso (Anexo 1). Apenas 12 estados responderam (AC, AM, PA, RO, MA, PE, PI, SE, MS, TO, PR, SC), enviando dados de 743 doentes tratados com o esquema 3. Todos haviam completado o tratamento em 1997. Dos doentes analisados, 506 (68%) eram do sexo masculino; 2(0,3%) tinham menos de 10 anos; 171 (24,5%) tinham entre 11 e 30 anos; 457 (65,4%) tinham entre 31 e 60 anos e 69 (9,9%) tinham mais de 60 anos. Em 44 dos casos não havia informação quanto à idade; 707 doentes (97,8%) eram portadores de formas pulmonares; 16 (2,2%) de formas extra-pulmonares e em 20 doentes não havia informação sobre a forma clínica.

Padronizou-se que o resultado do tratamento quimioterápico seja registrado segundo a codificação abaixo:

Cura comprovada – quando há negativação bacteriológica ao final do tratamento.

Tratamento completado ou Cura clínica não comprovada bacteriologicamente - melhora clínica/radiológica sem negativação bacteriológica ao final do tratamento.

Abandono – sem contato com a Unidade de Saúde onde o tratamento é feito por mais de 30 dias.

Mudança de esquema por toxicidade – intolerância medicamentosa ou manifestações de toxicidade que motivaram a mudança do esquema terapêutico.

Mudança de diagnóstico – alteração do diagnóstico após início da quimioterapia.

Transferência de US – o tratamento foi continuado em outro estado.

Óbito por tuberculose – morte por tuberculose após o início do tratamento.

Óbito por outra causa – morte por causa não-tuberculosa durante o tratamento.

Falência do esquema – bacteriologia positiva em duas amostras ao final do tratamento.

Continuou tratamento após 12 meses – prorrogação da quimioterapia após o décimo-segundo mês.

Sem informação – ausência de informações sobre a evolução do doente após o início do tratamento.

Resultados

Na tabela 1 são apresentados os resultados do tratamento com o esquema 3 ao final do décimo-segundo mês. Pode-se notar a baixa proporção de cura e/ou de resultados favoráveis (45,9%) e que parcela pequena (1,5%) continuou o tratamento além do décimo-segundo mês. Não houve diferença significativa entre os resultados quando comparados os grupos segundo as formas clínicas ou as faixas etárias.

Tabela 1 - Resultado do tratamento com esquema 3

Resultado do tratamento	N	(%)
Cura comprovada	308	(41,7)
Tratamento completado	31	(4,2)
Abandono	146	(19,8)
Mudança de esquema por toxicidade	17	(2,3)
Mudança de diagnóstico	7	(0,9)
Transferência de US	31	(4,2)
Óbito por tuberculose	55	(7,4)
Óbito por outra causa	19	(2,6)
Falência do esquema	13	(1,8)
Continuou tratamento após 12 meses	11	(1,5)
Sem informação	101	(13,7)
Total*	739	(100,0)

* - 4 doentes sem informação.

Para possibilitar melhor análise dos resultados obtidos com o E-3, montou-se a Tabela 2. Nela, foram incluídos apenas os doentes cujos resultados do tratamento eram conhecidos ao final do 12º mês de tratamento. Pouco mais que a metade deles teve alta por cura e cerca de um quarto abandonou o tratamento. A proporção de abandono foi inferior àquela notificada com o E-1 no mesmo ano⁽²⁾.

Tabela 2 - Resultado do tratamento com esquema 3 Doentes com informação quanto ao resultado do tratamento

Resultado do tratamento	N	(%)
Cura comprovada	308	(51,3)
Favorável	31	(5,2)
Abandono	146	(24,3)
Mudança de esquema, por toxicidade	17	(2,8)
Óbito por tuberculose	55	(9,2)
Óbito por outra causa	19	(3,2)
Falência	13	(2,2)
Continuou tratamento após 12 meses	11	(1,8)
Total	600	(100,0)

Dentre os casos em que houve informação quanto ao mês de abandono do tratamento, pode-se notar que a metade dos abandonos ocorreu nos quatro primeiros meses de quimioterapia (Tabela 3). Como o E-3 compreende quatro drogas nos três primeiros meses, sendo uma injetável (S), é possível que isso influencie a decisão de abandonar o tratamento nesse período. Não houve diferença significativa entre os sexos, grupos etários e formas clínicas da tuberculose no que se refere à frequência do abandono de tratamento.

Tabela 3 - Mês do abandono do tratamento com esquema 3

Mês do abandono	N	(%)
Primeiro	13	(12,3)
Segundo	15	(14,2)
Terceiro	17	(16,0)
Quarto	9	(8,5)
Quinto	9	(8,5)
Sexto	10	(9,4)
Sétimo	8	(7,5)
Oitavo	6	(5,7)
Nono	6	(5,7)
Décimo	9	(8,5)
Décimo-primeiro	4	(3,8)
Total*	106	(100,0)

* - 40 doentes sem informação.

Na tabela 4 pode-se ver a comparação dos resultados obtidos nesse estudo com aqueles publicados por Picon e cols e por Henn e cols. Incluiu-se, também, os resultados dos 14 doentes estudados na coorte de 1992. Pode-se notar que nossos resultados revelam menor proporção de cura e maior de abandono. Chama a atenção, também, o maior nível de toxicidade encontrado nos estudos do Sul do país.

Tabela 4 - Resultado do tratamento com o Esquema 3
Comparação de resultados: estudo atual x estudos do RS x estudo de coorte 1992

Resultado do tratamento	Estudo atual		Picon e cols ⁷		Henn e cols ⁸		Coorte 1992 ⁹	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Favorável	339	(57,5)	40	(69,0)	130	(66,7)	9	(69,2)
Abandono	146	(24,8)	5	(8,6)	35	(18,0)	2	(15,4)
Mudança de esquema	17	(2,9)	8	(13,8)	*		2	(15,4)
Óbitos	74	(12,6)	3	(5,2)	14	(7,2)		
Falência	13	(2,2)	2	(3,4)	15	(8,2)		
Total	589	(100)	58	(100)	195	(100)**	13***	(100)

* - Incluídos entre os falidos.

** - Excluídos 7 pacientes curados com o retratamento com o E-3.

*** - 1 caso de transferência de US.

Na tabela 5, apresenta-se a comparação entre os resultados do tratamento com o E-1 e com o E-3 na rotina das Unidades de Saúde (US) no ano de 1997. Para possibilitar comparação, nessa tabela, são incluídos os doentes cujos resultados do tratamento são conhecidos. Os óbitos incluem os causados por tuberculose ou por outra causa. Possivelmente, a menor proporção de mudança de esquema reflete o menor grau de toxicidade do E-1. Em ambos os grupos, o percentual de resultados favoráveis é influenciado pelo grau de abandono do tratamento. Assim, é possível supor que o menor índice de cura e a maior taxa de abandono do E-3 reflitam sua maior toxicidade e menor efetividade.

Tabela 5 - Resultado do tratamento com esquema 1 e com esquema 3. Doentes com informação quanto ao resultado do tratamento Brasil, 1997

Resultado do tratamento	Esq 3		Esq 1	
	N	(%)	N	(%)
Cura / Favorável	339	(57,6)	10.807	(77,8)
Abandono	146	(24,8)	2.105	(15,2)
Óbito por qualquer causa	74	(12,6)	808	(5,8)
Falência	13	(2,2)	111	(0,8)
Mudança de esquema p/ toxicidade	17	(2,9)	51	(0,2)
Total	589	(100)	13.882	(100)

Fonte: PNCT, CNPS, MS

Discussão

A análise dos resultados terapêuticos com o Esquema 3 revelou menor poder de cura e maior taxa de abandono quando comparado ao Esquema 1. Certamente, este fato reflete as menores atividades

bactericida e esterilizante e o maior potencial de toxicidade das drogas que compõem o Esquema 3. Possivelmente, esse fato já era previsível na implantação do esquema no sistema de tratamento padronizado da tuberculose, mas as condições da época eram outras

A taxa encontrada de abandono nesse estudo (24,8%) foi quase 10% maior que a notificada com o esquema 1 no mesmo ano (15,2%). De forma semelhante, as taxas de abandono nos estudos do RS^{7,8} e no estudo especial de coorte de 1992⁽⁹⁾ também foram elevadas, embora menores no RS (18 e 8,8%), o que já poderia fazer prever que os resultados favoráveis seriam inferiores com esse esquema. Caracteristicamente, a taxa mensal de abandono é maior nos três primeiros meses, talvez espelhando a fase onde os efeitos indesejáveis sejam maiores, dado que é nessa fase que se emprega maior número de fármacos. Nesse estudo, o abandono acumulado nos três primeiros meses foi de 42,5%. O mérito do presente estudo foi o de quantificar essas proporções na rotina das US.

As diferenças observadas nos percentuais de cura e de abandono entre os estados avaliados refletem, principalmente, os diferentes níveis de organização e de resolução locais, já que são proporcionais àquelas encontradas quando se analisam os resultados do tratamento com o esquema 1. Aparentemente, os resultados desse estudo não sofrem influência da forma clínica ou do grupo etário.

Mesmo apoiando as conclusões em resultados referentes a um único ano, informados por apenas 12

UF (743 doentes), alguns pontos merecem reflexão. Por exemplo, a análise das coortes de 1997 (Tabela 5) revela resultados favoráveis em 58% dos doentes tratados com o esquema 3 *versus* 78% com o esquema 1. É sabido que o abandono de tratamento vem-se tornando um problema crescente ao longo do tempo, em particular nas capitais, refletindo problemas na qualidade da assistência prestada aos doentes. É possível que as diferenças nos resultados obtidos nos estudos no RS reflitam também uma melhor organização de serviços naquele estado.

Assim como na análise dos resultados do Esquema 1, as taxas de abandono influenciam a efetividade do esquema 3. Se excluídos o abandono, a eficácia (cura / total - abandono x 100) encontrada nesse estudo do esquema 3 foi de 76,5%, contra 92% do esquema 1 no mesmo ano, e contra 75,5 e 81% nos estudos do RS^(7,8). Certamente uma eficácia acima de 75%, pode ser considerada como razoável para um esquema de reserva.

Entretanto, outros pontos devem ser considerados nessa análise: 1- No esquema 3, inclui-se um remédio injetável, a estreptomicina (S), o que é um fator relevante na adesão ao tratamento; 2- o potencial tóxico é maior com os fármacos que compõem o E-3; 3- o impacto provocado pela co-infecção BK-HIV. Esse último ponto pode ser uma variável importante a ser considerada na diferença entre as taxas de cura encontradas nesse estudo e nos estudos gaúchos (58% vs 69 e 68%). Deve-se salientar que nesse estudo não foram incluídos os estados do Rio de Janeiro e de São Paulo (não responderam à solicitação), que representam mais de um terço das taxas de notificação nacional e, sem dúvida, os que mais sofrem o impacto da co-infecção.

O combate ao abandono não se faz prioritariamente nos pacientes com indicação ao E-3, mas sim entre os que entram no sistema. O uso correto do E-1, reduzindo o abandono e a irregularidade na tomada das refeições, através de uma melhor organização dos serviços de atenção primária, tratando o paciente de maneira digna e

humana e/ou ampliando o regime de supervisão, tornaria o E-3 cada vez menos necessário.

Tais conclusões poderiam simplesmente sugerir que não haveria necessidade de alterar o E-3, não fossem algumas decisões e observações recentes:

- 1) A opção por incluir o E como reforço no retratamento deve repercutir sobre o esquema proposto como reserva, agora com 2 drogas já usadas anteriormente⁽¹⁰⁾ [9].
- 2) Aumento dos efeitos adversos e interações das drogas antituberculosas entre os pacientes portadores de HIV/AIDS, obrigando o uso mais frequente da S e E em substituição a H e R no E-1.
- 3) Alguns novos levantamentos de resistência micobacteriana indicando uma crescente resistência isolada da R e do E e, como consequência, menor proteção conferida pelas drogas tradicionais entre elas a S e a H^(11, 12,13).

O alto custo do tratamento alternativo para pacientes portadores de TBMR e a atual experiência brasileira com fluoroquinolonas revelando o alto poder bactericida e esterilizante destas drogas, conhecimento não presente quando da elaboração do esquema de reserva^(14,15,16).

Tais questões poderiam simplificar o sistema, considerando como TBMR todo os pacientes que apresentassem falência ao E-1 ou ao E-1R, com duas possibilidades: um novo esquema de reserva incluindo uma fluoroquinolona ou um esquema decidido com base em estudos de resistência, quem sabe facilitados com a incorporação de métodos rápidos de cultura e sensibilidade.

Finalmente, há que se avaliar o custo-benefício destas propostas.

ANEXO

Carta enviada às Coordenações do Programa de Tuberculose das Secretarias Estaduais de Saúde

Rio de Janeiro, 15 de maio de 1997.

Ao Coordenador Estadual do PCT

Estamos realizando estudo sobre a efetividade do Esquema # (SM + BEM + ETH + PZA) no tratamento da tuberculose. Solicitamos preencher as fichas anexas com os dados dos doentes conhecidos pelo seu sistema, que iniciaram tratamento com o esquema 3 nos últimos 5 anos.

**FICHA DE REGISTRO DE DADOS
EFETIVIDADE DO ESQUEMA 3**

UF (Colocar sigla do estado)

Nome: _____

Sexo: Masc Fem

Idade no início do tratamento:

Forma clínica: Pulmonar

Extra-pulmonar

Resultado do tratamento (ao final do 12º mês)

Cura (negativação bacteriológica ao final do tratamento)

Favorável (melhora clínica / radiológica sem negativação bacteriológica ao final do tratamento)

Abandono

Mudança de esquema por toxicidade

Mudança de diagnóstico

Transferência de US

Óbito por tuberculose

Óbito por outra causa

Falência do esquema

Continuou tratamento após 12 meses

Sem informação

Referências bibliográficas

1. Melo, F.A.F.; Afiune, J.B. Drogas antituberculosas no Brasil. Multirresistência. *Ars Curandis* 1992; 25:51-58.
2. Brasil. Ministério da Saúde/DNPS. Manual de normas para o controle da tuberculose, 1ª Ed., Brasília 1979.
3. Hijjar, M.A. Apresentação do Manual de normas para o controle da tuberculose, 4ª Ed., MS/FNS/DNPS 1995.
4. Brasil. Ministério da Saúde/SNT. *Rev Serv Nac Tuberc* 1966; X(37):105-106..
5. Figueiredo, F.P. Nova classificação dos doentes admitidos em hospitais de tuberculose. *Ver do Serv Nac Tub* 1964; 8: 191.
6. Brasil. Ministério da Saúde/FUNASA/CENEPI/CRPHF. Manual de Normas Técnicas – Estrutura e Operacionalização do Programa, Brasília, 5ª Ed., 2000 (no prelo).
7. Picon, P.D.; Rizzon, C.F.C.; Freitas, T.M.; Azevedo, S.N.B.; Gutierrez, R.S. Resultados do Tratamento in Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública [Eds.] Picon PD, Rizzon CFC. Ott WP. Editora Médica e Científica Ltda., Rio de Janeiro 1993;504-523.
8. Henn, L.A.; Espina, C.A.; Ferreira, R.T. Avaliação da eficácia do esquema 3/DNPS em 212 pacientes com tuberculose pulmonar. *J Pneumol*;16 [Supl.1] 1990;96-97.
9. Diniz, L.S.; Gerhardt, G.; Miranda, J.A.; Manceau, J.N. Efetividade do tratamento da tuberculose em oito municípios de capitais brasileiras. *Bol Pneum Sanit* 1995;3:8-18.
10. Brasil. Ministério da Saúde/FNS/DNPS. Manual de normas para o controle da tuberculose, 4ª Ed., Brasília. 1995.
11. Melo, F.A.F.; Afiune, J.B.; Ribeiro, L.H.G.; 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; 22:3-7.
12. Natal, S. Fatores de predição para resistência aos tuberculostáticos. Tese de Doutorado, Instituto de Medicina Social/UERJ, 2000.
13. Melo, F.A.F.; De Felice, E.A.A.; Spada, D.T.A.; Afiune, J.B.; Castelo, A. Resistência primária do M. tuberculosis em uma referência na cidade de São Paulo. Evolução por quatro décadas. *J Pneumol.* 2000;26 (Supl.3):S130.
14. Comissão de terceira linha do Hospital Sanatório Partenon. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. *J Pneumol.* 1995; 21:225-231.
15. Seiscento, M.; Melo, F.A.F.; Ide Neto, J.; Noronha, A.M.L.; Afiune, J.B.; Inomata, T.; Cruz, M.L. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J Pneumol.* 1997; 23:237-244.
16. Dalcolmo, M.P.; Fortes, A.; Melo, F.A.F.; Motta, R.; Ide Neto, J.; Cardoso, N.; Andrade, M.; Barreto, A.W.; Gerhardt, G. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol.* 1999;25:63-69.