

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

Luís Henrique de Lima
Milena Annyele da Silva Maia
Rosemeire de Andrade Santos Melo

**Os desafios da tuberculose resistente: um problema de saúde
pública mundial**

MACEIÓ
2017.1

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

Luís Henrique de Lima
Milena Annyele da Silva Maia
Rosemeire de Andrade Santos Melo

**Os desafios da tuberculose resistente: um problema de saúde
pública mundial**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para
obtenção do Grau de Bacharel no curso de
Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes –
UNIT.

Orientador: Prof Dr. Jaim Simões Oliveira

MACEIÓ
2017.1

Luís Henrique de Lima
Milena Anielly Maia
Rosemeire de Andrade Santos Melo

Os desafios da tuberculose resistente: um problema de saúde pública mundial

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no
curso de graduação ao Centro Universitário
Tiradentes para a conclusão do curso de
Biomedicina.

Data de defesa: 12 de junho de 2017.
Resultado: _____.

BANCA EXAMINADORA

Sabrina Gomes de Oliveira
Professora Avaliadora

Wendell Alexandre Pinheiro de Almeida
Professor Avaliador

Prof. Dr. Jaim Simões Oliveira
Orientador

AGRADECIMENTOS

À Deus, primeiramente, que nos proporcionou sabedoria, saúde e forças para chegarmos até aqui.

Ao nosso orientador, professor Dr. Jaim Simões Oliveira, que nos direcionou na realização deste trabalho, nos transmitindo confiança e dedicando parte do seu tempo com paciência e compreensão na elaboração do mesmo. Assim, expressamos nossa admiração por sua competência profissional e forma que nos conduziu a nossa orientação.

Aos nossos familiares, que jamais apresentaram qualquer resistência em incentivar este trabalho, nos apoiando nos momentos mais difíceis, desde a inicialização do curso até a sua conclusão, a eles nosso, amor, carinho e agradecimentos.

Ao professor Wbiratan de Lima Souza, que também nos apoiou no momento em que necessitamos de ajuda, não nos negando assistência. A ele, nossa admiração por sua competência e respeito.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma para a nossa formação profissional.

Os desafios da tuberculose resistente: um problema de saúde pública mundial

The Challenges of Resistant Tuberculosis: A Global Public Health Problem

Luís Henrique de Lima ¹ / Millena Annyele Maia ² / Rosemeire Melo ³ / Jaim Simões Oliveira ⁴

RESUMO

A infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* tem trazido sérias consequências para população mundial. Mesmo sendo uma enfermidade antiga, ainda permanece um desafio para a saúde pública, principalmente pelo surgimento de cepas resistentes aos fármacos existentes para o tratamento. A epidemiologia global representa um aspecto importante na contenção da propagação da doença, necessitando de uma urgente e efetiva intervenção. O número de casos de resistência tem aumentado em diversos países, levando a consequências graves, tais como um péssimo prognóstico ao doente, principalmente se não for diagnosticada precocemente. Os diagnósticos mais utilizados ainda possuem pouca sensibilidade e necessitam de um tempo maior de confirmação, atrasando o diagnóstico. Porém, estes estão cada vez mais sendo substituídos por testes moleculares, que vem demonstrando mais sensibilidade, agilidade e precisão, contudo são de alto custo e torna-se inviável em algumas regiões pobres do mundo. O tratamento para tuberculose resistente é longo, causa diversos efeitos nocivos e ainda obtém altas taxas de fracasso, portanto carece de novos fármacos.

Palavras chaves: tuberculose resistente, *Mycobacterium tuberculosis*,

ABSTRACT

The infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* has brought serious consequences to the world population. Even though it is an old disease, it still remains a challenge for public health, mainly due to the emergence of resistant strains of

existing drugs for treatment. Global epidemiology represents an important aspect in controlling the spread of the disease, requiring urgent and effective intervention. The number of cases of resistance has increased in several countries, leading to serious consequences, such as a poor prognosis for the patient, especially if not diagnosed early. The most used diagnoses still have little sensitivity and require a longer confirmation time, delaying the diagnosis. However, these are increasingly being replaced by molecular testing, which has been showing more sensitivity, agility and accuracy, yet are of high cost and become unfeasible in some poor regions of the world. The treatment for resistant tuberculosis is long, causes several harmful effects and still obtains high rates of failure, therefore it lacks new drugs.

Keywords: resistant tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*,

¹ Graduando do curso Bacharel em Biomedicina. E-mail: luishenrique_14_@hotmail.com;

² Graduando do curso Bacharel em Biomedicina. E-mail: annyelemaia@hotmail.com;

³ Graduando do curso Bacharel em Biomedicina. E-mail: meire_melo26@hotmail.com;

⁴ Doutor.

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR - Bacilo álcool-ácido-resistente

DOTS – “*Directly Observed Therapy*”

E – Etambutol

HIV – “Human Immunodeficiency Virus”

I - Isoniazida

K – Canamicina

MDR-TB – Tuberculose multirresistente

MR – Multirresistente

Mtb- *Micobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis - *Micobacterium tuberculosis*

PAS - Ácido paraminossalicílico

P – Pirazinamida

R – Rifampicina

RR – TB – Tuberculose resistente à rifampicina

S – Estreptomicina

TB MR - Tuberculose resistente

TB - Tuberculose

XDR-TB Tuberculose extensivamente resistência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	JUSTIFICATIVA	20
3	METODOLOGIA.....	22
4	EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRICO	23
4.1	Mundo.....	23
4.1.1	<i>Brasil</i>	25
5	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA.....	27
6	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TB RESISTENTE	30
7	RELAÇÕES DA RESISTÊNCIA COM HIV	33
8	TRATAMENTO	35
9	DISCUSSÃO	38
10	CONCLUSÃO	40

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, de grande relevância mundial, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo estimado que um terço da população esteja infectada (WHO, 2014). Em 2015, foi uma das dez principais causas de morte por doença infecciosa em todo mundo, ficando acima do HIV/AIDS (WHO, 2016). Estima-se que houve mundialmente 1,8 milhão de mortes pela TB, incluindo também os casos de indivíduos coe-infetados com HIV, e aproximadamente 10,4 milhões de novos casos em 2015 (WHO, 2016).

A transmissão ocorre por via aérea, após o indivíduo inalar partículas com presença do bacilo, que foram expelidas através da tosse, espirro ou pela fala do doente. A principal fonte de infecção ocorre através de doentes cuja baciloscopia é positiva, entretanto indivíduos que não apresentam baciloscopia positiva, mas possuem positividade na cultura, também são fontes de contaminação, com probabilidade menor (Ministério da saúde, 2011b). A principal forma clínica da doença é a pulmonar, porém pode acometer outros órgãos, denominando a TB extrapulmonar. (Ducati et al. 2006, Pandolfi et al. 2007).

A instalação da infecção causada pelo bacilo da TB no organismo depende do número e da viabilidade de bacilos à ação microbicida dos macrófagos. As micobactérias podem se multiplicar tanto dentro do macrófago como na região extracelular e podem ser levadas dos vasos linfáticos aos linfonodos mediastinais, como para outras partes do corpo, através do sangue (Barnes et al 1993; Edwards et al, 1986). Os macrófagos fagocitam os bacilos, processam antígenos e os apresentam aos linfócitos T, que liberam linfocinas como o interferon gama, que ativa os macrófagos, levando-os a destruírem a micobactéria de forma efetiva (Flesch et al, 1988). Os pacientes imunocompetentes têm, devido à ação efetiva do sistema imunológico, cerca de 90% de chances de não desenvolver a doença. Em 5% das pessoas, a imunidade mediada por células é ineficaz, o que pode levar a desenvolver a doença dentro de um ano. E em outros 5%, ela desenvolve ao longo da vida quando imunidade diminui com a idade ou a outros processos imunossupressores (Styblo, 1991; Dannenberg, 1989).

Um agravante dessa situação é o crescente aparecimento e disseminação de cepas de *M tuberculosis*, resistentes aos fármacos utilizados no tratamento, que vem ocorrendo em muitos países. Dados recentes mostram que o número de casos de tuberculose resistente à múltiplos fármacos (MDR-TB) triplicou entre 2009 e 2013 (WHO, 2014). A resistência representa um desafio para saúde pública, já que aumenta as taxas de falha no tratamento, consequentemente eleva os custos para o controle da doença (Chiang CY, 2010; Wright A., 2009). Isso associado a um tardio diagnóstico as falhas nos programas de controle da doença, tem complicado a epidemiologia da TB (CamineroJa, 2010; Zignol M,2006).

A resistência a antimicrobianos é definida de três formas: MDR-TB, que apresenta resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina, duas das principais drogas utilizadas no tratamento; RR-TB, resistência a rifampicina; e XDR-TB, uma MDR-TB que apresenta resistência adicional às fluoroquinolonas e a pelo menos umas das drogas injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina e canamicina) (WHO, 2014). Essa resistência é um dos fatores que dificultam o controle da TB, juntamente como diagnóstico e tratamento incongruentes e a co-infecção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (Murray, 2006).

No ano de 2015, ocorreram 480.000 novos casos de MDR-TB no mundo e foram totalizadas mais de 250.000 mortes resultantes de infecção por MDR/RR-TB, com a maior parte das mortes ocorridas no continente asiático. Além disso, os dados da vigilância mostraram estimativas de que 3,9% dos novos casos e 21% dos casos previamente tratados apresentavam MDR-TB ou RR-TB. Da mesma forma que ocorreu em 2014, em 2015 a MDR-TB foi responsável por 3,3% dos novos casos de tuberculose e MDR/RR-TB por 250 000 mortes no mundo. Como prova da disseminação da resistência, 117 países já notificaram algum caso de XDR-TB (WHO,2016). O Brasil representa 0,9% dos casos de TB no mundo, ocupando a 20ª posição no ranking. Entre 2005 e 2014, o país apresentou uma média de 70.000 mil casos e 4.400 mortes anuais por tuberculose. No período entre 2012 e 2015 foram registrados 840 casos de TB resistente (Ministério da Saúde, 2016).

Com a expansão da MDR/RR-TB, testes mais precisos de diagnóstico baseados em técnicas moleculares vêm sendo utilizados. Isso explica o aumento no número de casos diagnosticados, que em 2014 e 2015 foram de 22 e 30%, respectivamente (WHO, 2016). Em comparação aos métodos padrões para o diagnóstico da TB e TB resistente, os testes moleculares rápidos têm a capacidade de aumentar o número de casos de MDR-TB detectados, em um menor tempo, assumindo assim grande importância para um melhor diagnóstico desses casos (Hanrahan et al, 2012).

O tratamento enfrenta uma série de fatores, pois é de custo alto e longo prazo. Além disso, ocorrem muitos efeitos adversos, o que contribui para a desistência do paciente a terapêutica (Migliori G., 2013; Tiberi S., 2016). Nos últimos anos, tem havido uma progressão em relação aos novos fármacos que podem ser utilizados no tratamento desses casos de resistência (Simon T et al, 2017).

O objetivo geral do presente trabalho é avaliar os dados epidemiológicos dos casos de tuberculose resistente no Brasil e no mundo, discutindo as novas metodologias de diagnóstico e os tratamentos utilizados no controle da resistência, bem como os mecanismos que ocasionam a resistência dos bacilos às principais drogas utilizadas na terapêutica da doença.

2 JUSTIFICATIVA

Na década de 1980, o surgimento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), impediu a crença da erradicação da tuberculose, fazendo com que a doença ressurgir-se de forma surpreendente. Com isso, aliado a outros problemas como a pobreza, desnutrição e aglomerados urbanos a TB eclodiu como um grave problema de saúde pública, levando milhões de mortes por ano em todo o mundo (Kochi, 1991).

A resistência múltipla aos fármacos no final da década de 90 elevou a preocupação em países desenvolvidos, que começaram a detectar um aumento relevante no número de casos em pacientes infectados por cepas multirresistentes. Em contrapartida, nos países em desenvolvimento os dados sobre a resistência a fármacos eram escassos, pois a dificuldade financeira impedia a detecção de testes por meio da cultura para micobactéria e dos testes de sensibilidade. Apesar disso, a OMS por meio de inquéritos preconizados, averiguou progressão nos casos de resistência também nesses países (ZIGNOL, 2006; WHO, 1994).

A resistência aos fármacos trás um risco a saúde pública, com graves problemas aos doentes. Aproximadamente 480 000 pessoas desenvolveram MDR-TB em 2014, ocasionando a morte de 190 000 como resultado da mesma. Os métodos utilizados em algumas regiões para o diagnóstico, impede que muitos casos sejam detectados, pois dos 480 000 casos estimados, apenas um quarto foram detectados e notificados (WHO, 2016b).

Os resultados dos casos para MDR-TB são preocupantes (Orenstein EW et al, 2009). Apenas 52% dos casos de indivíduos com MDR-RR/TB, que começaram o tratamento no ano de 2013 obtiveram êxito, 17% foram ao óbito, 9% tiveram falha na terapêutica e 22% não tiveram acompanhamento ou não foram avaliadas (WHO, 2016).

Os índices alarmantes provocados pela AIDS causaram diversos prejuízos à saúde pública, fazendo com que a TB ganhasse um aspecto dramático. Associado a problemas sócio-econômicos, especialmente em algumas regiões como no continente Africano, no qual a co-infecção de ambas as doenças levaram a surpreendentes taxas de incidência e mortes por TB. Não só a África, mas algumas regiões da Ásia e antiga União Soviética, também apresentaram índices preocupantes, além dos casos ligados a resistência do tratamento padrão (Raviglione, 2003). O aumento na incidência de casos de pacientes co-infectados com o vírus HIV, foi um dos fatores que levaram a dispersão da MDR-TB, juntamente a outros fatores

como imprecisão e demora no diagnóstico, tanto na identificação quanto no teste de sensibilidade (JACOBS, 1994).

Recentemente, é importante destacar a importância dos testes rápidos moleculares, pelo seu nível de confiança para levar ao diagnóstico rápido e precoce. Isso leva o paciente a um início imediato ao tratamento, evitando assim, a propagação da doença e principalmente o desenvolvimento de cepas resistentes, que resulta em elevados custos na administração e em aparecimentos de efeitos colaterais provocados pela segunda linha de tratamento da doença (Yadav RN et al , 2013).

É necessário também salientar a necessidade de novas pesquisas sobre os mecanismos de resistências, assim como novoss fármacos eficazes contra a doença. (Ramaswamy et al. 2003).

3 METODOLOGIA

O presente estudo refere-se a uma revisão bibliográfica atualizada sobre os desafios da Tuberculose resistente no Brasil e no Mundo, com ênfase nos novos métodos de diagnóstico e tratamento. Os artigos foram selecionados na base de referências Pubmed, utilizando as seguintes palavras chave, sozinhas ou em combinação: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, resistance, diagnosis, treatment, HIV, HIV co-infection. Os artigos selecionados foram publicados entre 1990 e Maio de 2017. Além disso, foram utilizadas publicações online disponíveis nas páginas da OMS, Ministério da Saúde, Fiocruz, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), OPAS/OMS, Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e “Stop TB Partnership”.

Selecionamos artigos relatando dados epidemiológicos da Tuberculose resistente no Brasil e no mundo; mecanismos de resistência; relações de resistência da tuberculose associada ao HIV e novos métodos para monitoramento, tratamento e diagnóstico da tuberculose no controle de resistência aos fármacos.

4 EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRICO

4.1 Mundo

O surgimento da resistência aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose é um fenômeno antigo que foi relatado pela primeira vez na década de 50. (TomanK,1980; Braden CR 1996). Essa resistência tem sido relatada a literatura desde o início do uso desses fármacos recomendados para o tratamento. Na década de 1970, nos EUA, o predomínio de resistência a pelo menos um fármaco do tratamento padronizado, chegava a 3% dos casos. Os índices começaram a aumentar a partir de 1986 nesse mesmo país, onde as taxas elevaram-se para 9% de casos resistentes principalmente a fármacos como estreptomicina e isoniazida. A resistência a rifampicina nessa época era mais rara, porém a partir do final da década de 1980 já começou a ser descrita (HAAS, 2000).

Com o aumento da incidência da doença, a OMS, com o objetivo de controlá-la e minimizar a seleção de linhagens resistentes de *M. tuberculosis*, recomendou o tratamento diretamente observado (DOTS). A estratégia seria diminuir as taxas de abandono no tratamento e atingir pelo menos 85% da cura e 70% de detecção dos casos de TB (WHO, 2005). Foi anunciado no ano de 1994 para que todos os países com elevadas taxas de incidência da doença, adotassem essa estratégia.

O DOTs foi uma estratégia utilizada pela OMS para padronizar a terapêutica de pacientes com TB em um menor período, para que todos os países com incidência da doença, adotassem esse plano em todos os pacientes com baciloscopia positiva. As cinco principais metas do plano eram: 1. Compromisso governamental e financeiro; 2.Detecção dos casos de TB por microscopia de escarro; 3. Menor período e padronização do tratamento, com apoio monitorado; 4. Medicamentos de boa qualidade e fornecidos regularmente; 5. Normalização dos registros que assegurassem a avaliação do tratamento (WHO, 2006).

Foi possível observar uma evolução significativa com a diminuição epidemiológica da doença, assim como nas taxas de abandono de tratamento (Santos J, 2007). O DOTs Plus foi uma estratégia criada logo após, em 1999 especificamente para os casos de TB resistente, que necessitavam do uso de drogas de segunda linha. Em 2000 já iniciaram os primeiros projetos para dar início ao programa, porém sofreu diversas dificuldades, como a necessidade de obtenção de drogas anti-TB de segunda linha, que possuem alto custo e são de difícil

obtenção. Com isso, houve a necessidade de um acordo com indústrias farmacêuticas para adquirir fármacos em preços acessíveis. (WHO,2002).

Em 2006, a OMS redefiniu os DOTs, associando diagnóstico, tratamento e cuidado com os pacientes, incluindo as formas resistentes e os co-infectados com o HIV. Assim, o DOTs Plus deixou de existir, porém suas metas foram incluídas no DOTs reorganizado (WHO,2009). Em 2015, foram traçados diversos objetivos pela Parceria “Stop TB”, que foi criada em 2001, com diversos planos de ações, no qual a última meta foi o Plano Global de Eliminação da TB, que visa eliminar todas as formas de tuberculose entre 2016 e 2020. Espera-se que isto mude radicalmente a forma como estão sendo executados os programas. Porém, limita-se apenas ao controle da doença (WHO, 2015).

Em 2015, dos 3,4 milhões de casos confirmados e tratados anteriormente, 30% apresentavam resistência ao menos a rifampicina, destes 53% estavam previamente em tratamento e 24% eram novos casos. Ao todo, foram notificados 132.120 casos de MDR/RR-TB em todo o mundo. Dos 30 países com alta carga de tuberculose, China, Nigéria, Filipinas e Ucrânia em conjunto apresentaram um aumento de 20%. Dos pacientes notificados com MDR/RR-TB, 36% apresentaram resistência a fluoroquinolonas e as drogas injetáveis de segunda linha. Isso representa um total de 7579 casos de XDR-TB, relatados em cerca de 74 países. Maioria ocorrida na Índia, com cerca de 2.230 casos, seguida da Ucrânia, com 1206 casos (WHO, 2016).

Tabela 1 Notificações dos casos de MDR/RR-TB e XDR-TB, em várias regiões do mundo, em 2015:

	MDR/RR-TB	XDR-TB
ÁFRICA	26.929	1.100
AMÉRICA	4.489	122
MEDITERRÂNEO ORIENTAL	4.081	117
EUROPA	42.646	2.691
ÁSIA	35.953	3.099
PACÍFICO OCIDENTAL	18.022	450
MUNDO	132.120	7.579

Dados previamente publicados no “Tuberculosis global report”, no ano de 2016. Tabela 4.1 página 64

4.1.1 Brasil

Os primeiros casos de resistência no Brasil surgiram entre os anos de 1958-1959, onde mais de 60% dos pacientes que estavam em tratamento no antigo Estado da Guanabara (hoje município do Rio de Janeiro), apresentaram resistência a dois ou três fármacos do esquema “standard” da época (estreptomicina, isoniazida e ácido p-aminosalicílico). Em 1960, este acontecimento foi demonstrado em várias outras capitais brasileiras, onde a taxa de cura era igual ou inferior a 12,9%. A partir dessa data, foram implementadas medidas de controle em todo território nacional, através do Serviço Nacional de Tuberculose, como padronizar o uso de fármacos, estabelecer critérios de internação de pacientes, dentre outras propostas (Gerhard Filho G,1993; Ministério da Saúde,2006; Picon Pd,1993).

O SITE-TB é o endereço eletrônico que notifica os casos de tuberculose resistente, onde os pacientes são classificados de acordo com seu padrão de resistência. A tabela 2 apresenta o número total de casos da resistência, e os casos de MDR-TB que foram notificados no Brasil entre 2005 e 2015. Ao todo, foram registrados um total de 812 casos de resistência no ano de 2012, passando para 1077 casos em 2015, dos quais 67,4% eram indivíduos do sexo masculino, onde a faixa etária variava dos 15 a 54 anos. De todos os casos reportados, 83,1% foram testados para HIV e 12,9% apresentaram co-infecção TB-HIV. (Ministério da saúde, 2016).

Tabela 2 Número de casos de TB resistente, número de casos de resistência em geral (DR-TB) e os casos de multirresistência (MDR-TB) notificados no Brasil, entre 2005 e 2015:

ANO	DR-TB	MDR-TB
2005	389	313
2006	320	283
2007	335	289
2008	355	291
2009	397	338
2010	618	527
2011	712	584
2012	811	602

2013	731	491
2014	792	414
2015	1077	351

Fonte: Ministério da Saúde/ SITE-TB

Como podemos verificar, não foram encontrados dados brasileiros que especifiquem só os casos de XDR-TB, que são englobados dentro do número total de casos de TB resistente.

5 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

É possível classificar a resistência aos fármacos anti-tuberculose em primária e secundária ou adquirida. A resistência primária verifica-se nos casos nos quais o indivíduo é infectado pelo bacilo resistente a um ou mais fármacos, através de uma outra pessoa portadora das cepas resistentes, mas que nunca se sujeitaram ao tratamento anti-tuberculose. A resistência secundária se desenvolve durante a terapêutica anti-TB, relacionado com uso errôneo e irregular dos fármacos (Yew & Chau, 1995). Para definir o conceito de resistência adquirida ou secundária, se faz necessário à certeza que o indivíduo possuiu a TB sensível e desenvolveu as cepas resistentes após o tratamento inicial aos fármacos (Sharma & Mohan, 2004). Alguns fatores como acrescentar fármaco ao esquema com falência, pouca adesão, um tratamento inadequado, má absorção, doses baixas são essenciais para ocasionar a resistência adquirida (Yew & Chau, 1995).

Pode haver incompreensão num âmbito global, em alguns parâmetros no diagnóstico como sensibilidade e especificidade que estão acessíveis em alguns testes (WHO, 2013). Isso porque há evidências que o tipo de mutação e sua frequência no genoma bacteriano variam de acordo com a região geográfica. Fato esse que pode levar a má compreensão no diagnóstico, visto que a identificação da TB-MDR baseia-se nas frequências de polimorfismos de todo o mundo (Madania A et al, 2012; Salina TI and Morozova TI, 2013; Telenti A, 1993).

A resistência do MDR-TB é conferida principalmente pelo acúmulo de mutações do tipo SNPs (“single nucleotide polymorphisms”), inserções e deleções nos genes que codificam os alvos dos fármacos ou as enzimas que convertem os pró-fármacos em fármacos ativos (Nebenzahl-Guimaraes *et al.*, 2014). Estas mutações ocorrem de forma de randomizada e espontânea no cromossomo micobacteriano. Por exemplo, as mutações que conferem resistência à isoniazida ocorrem em aproximadamente 1 entre 10^6 organismos, enquanto que para rifampicina ocorrem em 1 entre 10^8 . Assim, a chance de um indivíduo obter organismos espontaneamente resistentes às duas drogas é da ordem de 10^{14} (Canetti, 1965; Hayward, Hermam & Griffin, 1995). Esses resultados justificam a utilização de um esquema de múltiplos fármacos no tratamento padrão da tuberculose. Muitas dessas mutações, principalmente as que conferem resistência a drogas de primeira linha, já foram caracterizadas a nível molecular e sua detecção representa um meio de acessar rapidamente a suscetibilidade aos fármacos anti-TB e aprimorar o tratamento do paciente. Nos parágrafos abaixo estão

descritos os principais mecanismos moleculares que conferem resistência aos fármacos de primeira linha, rifampicina, isoniazida e etambutol (Coll *et al.*, 2015 & . Witney *et al.*, 2015).

A rifampicina (RPM), um dos pilares no tratamento da TB, é um antibiótico semissintético, que inibe a transcrição por meio de sua ligação a subunidade β da RNA polimerase, que é codificada pelo gene *RpoB*. Mutações nesse gene resultam na resistência a RPM (Koch A, 2014) e ocorrem frequentemente na região codificadora do gene, em torno de 81pb do gene *RpoB*, (Rieder, L.H.2007; Marrakchi H,2014), causando diminuição na afinidade da rifampicina no centro ativo da enzima (Feklistov A., 2008).

A isoniazida (INH) é umas das principais drogas utilizadas no tratamento da tuberculose, principalmente por sua ação potente em inibir a biossíntese de ácidos micólicos por meio de sua ligação a enzima dependente da proteína carreadora de acila, enoil-ACP-redutase, codificada pelo gene *inhA*. A INH é um pró-fármaco e sua ativação ocorre por meio de uma reação catalisada pela enzima catalase-peroxidase, que é codificada pelo gene *katG*, transformando a INH em sua forma ativa. Assim, a resistência à INH está principalmente ligada a mutações no gene *katG* ou na região promotora do operon do gene *inhA*, levando a um aumento da transcrição. As mutações que afetam o *inhA* apresentam um menor nível de resistência ($< 1\text{mg/L}$) em relação as mutações do *katG*. Este último conduz a níveis de resistência moderados a elevados, sempre maiores que 1mg/L (Jacobson KR, 2011). A mutação mais frequente no *katG* é no códon 315, a S315N/T, que leva a substituição do aminoácido serina para asparagina ou treonina na posição 315 e a uma consequente diminuição da atividade da enzima, conferindo a resistência a isoniazida (Gagneux S, 2006; Yu S 2003; Pym AS 2002). A mutação S315N/T no gene *katG* está presente em 60-80% dos isolados clínicos resistentes a INH.

A estreptomicina age inibindo a síntese proteica, ligando-se ao RNA de ribossômico (rRNA) 16S. A maior parte da resistência a este fármaco resulta de mutações no gene *rpsL*, que codifica a proteína ribossômica S12. Mutações essas, que modificam a estrutura terciária do rRNA 16S, reduzindo a afinidade pela SM, levando a altos níveis de resistência. Cerca de 54% dos isolados clínicos resistentes à SM atribui-se a mutação K43R no *rpsL* (Sreevatsan S,1996). Enquanto as mutações no *rpsL* conferem altos níveis de resistência, aquelas que ocorrem no gene *rrs*, codificador do rRNA 16S resultam em níveis moderados de resistência. Além disso, ainda existem as mutações no gene *gidB*, que conferem níveis baixos de resistência.

O etambutol afeta a parede celular micobacteriana. Os seus alvos protéicos são produtos de genes do operon *embCAB*, que codificam enzimas do tipo arabinosiltransferases.

Estas enzimas estão envolvidas na biossíntese de componentes da parede celular. Mutações no gene *embB*, nos códons 3036, 406 e 497, são frequentemente observadas e resultam em baixos níveis de resistência. Os altos níveis de resistência observados em isolados clínicos parecem resultar do acúmulo de mutações no operon *embCAB*, gene *ubiA* e gene *aftA* (Safi H, 2013).

6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TB RESISTENTE

As principais medidas para o controle dos casos de TB incluem a detecção precoce e precisa da doença, especialmente nos casos de doentes com baciloscopia negativa, pois em 2014 apenas 63% dos 9,6 milhões de pessoas que desenvolveram a doença, foram notificadas a OMS (WHO, 2015).

Os exames utilizados há anos na investigação da doença são a microscopia de esfregaço e a cultura, porém possuem menos sensibilidade em relação aos exames moleculares, que estão sendo introduzidos nos últimos anos. A microscopia é ainda menos sensível que a cultura e não auxilia na investigação dos casos de TB resistentes (Dheda K, 2013), enquanto que a cultura auxilia nos testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), porém pode levar a semanas para concluir resultados, além de exigências em biossegurança e necessidade de um técnico de laboratório treinado (Hanrahan et al, 2012).

O método mais utilizado no diagnóstico da tuberculose, assim como no controle do tratamento, continua sendo a pesquisa do bacilo álcool-ácido-resistente- BAAR (baciloscopia de escarro), em amostras preparadas e coradas com coloração de Ziehl-Neelsen, sendo um método relativamente de baixo custo que exige poucos requisitos técnicos, porém sua sensibilidade é baixa (Steingart K R, 2006; WHO,2014). Fato que pode levar o retardamento do diagnóstico da tuberculose, levando ao alto índice de transmissão e mortalidade (Ulys P W,2007). O ministério da saúde orienta que os pacientes positivos para TB resistente ou nos casos suspeitos devem ser feito a cultura de escarro, junto com o teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA), para comprovar resistência a rifampicina ou a outros fármacos (Ministério da saúde, 2014).

A cultura de micobactéria ainda é considerada um teste padrão para diagnóstico da TB, que se aliado ao teste de sensibilidade, possibilita a detecção dos casos de resistência aos fármacos (Ministério da saúde, 2011). No entanto, esses testes de sensibilidade aos antimicrobianos podem atrasar muito o diagnóstico devido ao crescimento lento de *Mycobacterium tuberculosis*, podendo levar até 90 dias para sua conclusão (Rieder L.H., 2007).

A carência de exames laboratoriais que tenham o resultado mais ágil e preciso levou o desenvolvimentos de técnicas de base molecular para obtenção de identificação e detecção de espécies. Porém, mesmo existindo técnicas simples, algumas necessitam de exigências, o que dificulta na inclusão no programa nacional da saúde (Parsons LM, 2011).

O teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) apresenta-se como um exame mais preciso, pois apresenta cerca de 90% de sensibilidade, enquanto a baciloscopia é de 65%, tendo um resultado em duas horas, o que leva o paciente ao rápido diagnóstico e consequentemente ao tratamento (Boehme C.C,2010; WHO, 2013). Além disso, também auxilia no diagnóstico dos casos de TB resistente, pois detecta a presença da resistência a rifampicina, o que possibilita ao paciente diminuir o tempo necessário para o início do tratamento com medicamentos de 2º linha. Sua adesão pelo SUS ocorreu após um estudo realizado nas cidades de Rio de Janeiro e Manaus que tiveram grande ocorrência da doença, em que avaliou o teste quanto a sua eficácia e custo-efetividade. Logo foi certificado que o TRM-TB aumentou em 43% a detecção dos casos em relação à baciloscopia. (Ministério da saúde, 2014).

Xpert^(r) MTB/RIF(Cepheid; Sunnyvale, CA, EUA) é o sistema comercial de teste rápido, utilizado pelo SUS, que simultaneamente detecta a TB e a resistência a RPM. É um sistema automatizado, que funciona através da reação em cadeia da polimerase, por meio da mutação do gene *RpoB*. Em 2010, era recomendado pela OMS somente para os pacientes com suspeita de MDR-TB ou co-infectadas com HI. No entanto, em 2014 , passou a ser ampliado para testes de diagnóstico inicial de TB pulmonar, em crianças e portadores de TB extra-pulmonar (Weyer K, 2013; WHO, 2013; Cepheid, 2016).

O ensaio LPA (GenoType MTBDRplus, Nehren, Alemanha) é outro teste molecular aprovado pela OMS para detecção rápida de MDR-TB. Através desse teste, é possível detectar então resistência a RIF, associadas ao gene *rpoB*, e a INH para resistência do *katG* (Yadav RN, 2013). É realizado por meio da PCR, e hibridização para identificar o *Mycobacterium tuberculosis* e detectar as mutações causadoras da resistência (Hillemann D, 2005). Possui alta sensibilidade e especificidade e detecta os resultados em menor tempo que a TSA convencional. É mais vantajoso em relação ao ensaio Xpert, pois tem a possibilidade de detectar mais um fármaco, em indivíduos com monorresistência à INH. O LPA possui algumas limitações, como necessidade de uma infraestrutura adequada e com profissionais plenamente qualificados (Yadav RN, 2013).

Testes moleculares como esse, fundamentado em técnicas de amplificação do DNA, estão cada vez mais sendo implantados nos países em desenvolvimento. O TB-LAMP é uma técnica baseada na amplificação isotérmica mediada por laço, que requer uma infraestrutura simples para ser executado, com tempo de 2 horas para realização, sendo utilizado como teste de diagnóstico rápido. (WHO, 2013; Boehme, 2007). Em comparações com o Xpert

MTB/TIF, tem menor sensibilidade e não detecta resistência a medicamentos. Isso faz com que Xpert MTB/TIF continue sendo mais utilizado, quando há condições de estrutura, principalmente em casos suspeitos de resistência (WHO,2016).

A sequência genômica completa é uma das novas ferramentas recentemente utilizadas principalmente na investigação dos casos de resistência dos bacilos, pois com ele é possível analisar precisamente até mutações adicionais que estão relacionadas à resistência ao fármaco. Com isso, pode-se desenvolver fármacos e métodos de diagnóstico para controlar a doença (Ilin E.N, 2013). Essa possibilidade de análise de mutações pode ser considerada um grande progresso na pesquisa de resistências aos fármacos, o que nenhum outro método é capaz de analisar. Porém, é um teste que requer elevado custo e que necessita de uma padronização na correlação de resistência genotípica e fenotípica, para que com isso a técnica seja aprimorada. (Outhred A.C, 2013; Coll F, 2015; Witney A.A, 2015; Liu F, 2014; Clark T.G, 2013).

7 RELAÇÕES DA RESISTÊNCIA COM HIV

A doença mais oportunista e comum das pessoas infectadas pelo HIV é a tuberculose, que causa uma grande mortalidade, representando aproximadamente 25% de todas as causas de morte anuais associadas ao vírus (Young B. et al, 2014; Karim SSA et al, 2010). A elevada taxa de mortes ocasionada pela co-infecção da TB/HIV, ocorre pela imunidade afetada devido à evolução da AIDS ou de formas avassaladoras da TB (Young B. et al, 2014; Karim SSA et al, 2010).

Ultimamente, tem sido cada vez mais notificados casos de co-infecção do HIV e o bacilo causador da TB, o que interfere no controle de ambas as infecções. Os países com alta prevalência de infecção por HIV são os mais impactados no controle da TB. Implicam diretamente no controle da TB, aumentando o número de casos, como também é o maior responsável no crescimento da mortalidade dos pacientes co-infectados (Nunn P, 2005).

A probabilidade de um indivíduo com HIV sem tratamento desenvolver TB é bem elevada, cerca de 10% ao ano, enquanto em um indivíduo imunocompetente é de 10% em toda sua vida (Ministério da saúde, 2004; Ministério da saúde, 1999). O que piora esse quadro é a relação dessa co-infecção com as formas multirresistentes, estendendo o tempo de tratamento, o que faz elevar os custos da terapêutica (Santos, 2009).

Um tratamento precoce e efetivo pode favorecer um bom prognóstico. Embora isso não ocorra na maioria das vezes devido aos obstáculos encontrados em técnicas de diagnóstico e/ou a clínica atípica dos indivíduos infectados com o HIV (PARK et al.,1996; TURETT et al.,1995). O diagnóstico precoce e a descoberta antecipada de resistência desses pacientes, principalmente nos que não demonstram graus de defervescência, após o início da terapia medicamentosa clássica da TB, são fundamentais para um bom prognóstico (SALOMON et al.,1995).

De todos os casos de MDR-TB no Brasil, 96% são do tipo adquirido e desse número, estima-se que 7% são indivíduos co-infectados. A TB leva a morte 20% de todos os doentes co-infectados no país (Ministério da saúde, 2011). A má acessibilidade a um diagnóstico preciso e ao teste de TSA encaminha esses pacientes co-infectados ao desenvolvimento da MDR-TB ou até formas mais graves, como a XDR-TB (Boehme CC, 2010). Os fatores que levam as formas resistentes podem ser inúmeros, como a multiplicação de infecção pelo HIV,

alcoolismo, obtenção do tratamento e correta terapêutica medicamentosa, baixa precisão do diagnóstico (Carminero JA, 2010).

Em todo o mundo, estima-se que 11% dos casos de TB seriam de pessoas que possuem co-infecção com HIV (WHO, 2016). A incidência desses casos é elevada em regiões africanas, chegando a 50% em lugares da África Austral.

O problema da co-infecção em regiões com grande prevalência da doença, só poderá ser combatido por meio de uma intervenção rígida, assegurando acesso ao diagnóstico e um tratamento efetivo e monitorado, para evitar a desistência do doente a terapêutica, que pode levar a sérias consequências (Well et al, 2007).

8 TRATAMENTO

Os casos de MDR-TB e XDR-TB requerem um tratamento bem mais difícil do que a terapia padrão, pois além dos custos que são maiores, é menos eficaz e necessita de vários fármacos, inclusive de um maior período de tratamento. É importante ressaltar a carência de novos fármacos, pois os existentes podem levar a várias complicações médicas (WHO, 2013).

Enquanto que o tratamento da tuberculose convencional obtém grandes taxas de cura em um tratamento de seis meses, a MDR-TB necessita de 20 meses, podendo ser prolongado, numa administração feita diariamente com fármacos nocivos e menos efetivos em relação a outra. Em 2009, mundialmente 48% dos pacientes que iniciaram tratamento com MDR-TB foram curados, com um índice de mortalidade de 15%, e 28% obtiveram perda do seguimento relacionada a reações adversas ao fármaco e outras causas (WHO, 2012). No que se diz respeito a XDR-TB, de 200 pacientes em 14 países, 33% obtiveram cura e 26% dos casos morreram (WHO, 2016).

A definição da terapia medicamentosa resulta da identificação da espécie da micobactéria, o que pode levar a um erro na escolha do tratamento (Tanaka II, 2003). O aumento da resistência aos fármacos torna o tratamento da doença ainda mais complicado, sendo necessário para um tratamento eficaz, além da precisa identificação correta do agente, a sua sensibilidade ao fármaco (Pedro HSP, 2008). A redução de drogas para o tratamento terapêutico dos casos resistentes do bacilo representa um grande problema de saúde para a população, principalmente se a transmissão desses casos não for interrompida (WHO, 2013).

No tratamento da MDR-TB, OMS divide o tratamento em duas fases chamadas de intensiva e manutenção. A fase intensiva tem duração de 8 meses e é incluído 4 drogas potencialmente efetivas, no mínimo: uma injetável (grupo 2), uma fluoroquinolona (grupo 3), uma droga oral (grupo 4) e um fármaco para reforço (grupo 5). Na fase seguinte, é retirada a droga injetável, mantendo as outras drogas num período de 12 meses após a negativação da cultura do escarro (WHO, 2014; Zumla et al, 2015; Falszon et al, 2011). Alguns autores defendem um tratamento de no mínimo 20 meses na fase de manutenção, pois alguns estudos mais recentes apontam que 18 meses de tratamento após a negativação da cultura, previne a falência, a recidiva e a mortalidade (Zumla et al, 2015; Velásquez GE, 2014). Na tabela 3, encontra-se todos os grupos de drogas recomendados pela OMS e passo a passo a terapêutica dos pacientes com MDR-TB ou XDR-TB.

Tabela 3. Grupos de drogas antituberculosas propostos pela Organização Mundial de Saúde e a recomendação passo a passo para compor um regime de tratamento para pacientes com tuberculose multirresistente ou extensivamente resistente.

Grupos	Drogas	Passos	Ação	Drogas a considerar	Notas
1	Drogas de primeira linha v.o. - Isoniazida - Rifampicina - Etambutol - Pirazinamida - Rifabutina - Rifapentina	1	Escolher uma droga injetável (grupo 2) com base no teste de sensibilidade ou na história minuciosa dos tratamentos prévios.	Amicacina, capreomicina, canamicina	A estreptomicina geralmente não é utilizada pelo alto grau de resistência em pacientes portadores de TB-MDR.
2	Drogas i.v. - Estreptomicina - Canamicina - Amicacina - Capreomicina	2	Escolher uma fluoroquinolona de última geração (grupo 3).	Levofloxacina, moxifloxacina	Se houver resistência a levofloxacina, utilizar moxifloxacina. Evitar o uso de moxifloxacina, se possível, se utilizar bedaquilina.
3	Fluoroquinolonas - Levofloxacina - Moxifloxacina - Gatifloxacina	3	Adicionar duas ou mais drogas do grupo 4.	Cicloserina, terizidona, ácido para-aminossalicílico, etionamida, protionamida	Etionamida/protionamida são consideradas as drogas mais efetivas do grupo 4. Considerar a história dos tratamentos anteriores, os efeitos colaterais e o custo. O teste de sensibilidade geralmente não é realizado para este grupo de drogas.
4	Drogas de segunda linha v.o. - Etionamida - Protionamida - Cicloserina - Terizidona - Ácido para-aminossalicílico - Para-aminossalicilato de sódio	4	Adicionar drogas do grupo 1.	Pirazinamida, etambutol	A pirazinamida é comumente utilizada na maioria dos regimes. O etambutol é utilizado dependendo do teste de sensibilidade.
5	Fármacos de reforço - Linezolida - Ertapenem - Imipenem/cilastatina - Meropenem - Claritromicina - Tioacetazona - Amoxicilina/clavulanato - Clofazimina - Isoniazida em altas doses (ação modesta) - Bedaquilina - Delamanid	5	Considerar a adição das drogas do grupo 5 caso não seja possível utilizar 4 drogas efetivas dos grupos 2-3-4.	Bedaquilina, linezolida, clofazimina, amoxicilina/clavulanato, ertapenem, imipenem/cilastatina com clavulanato, meropenem com clavulanato, isoniazida em altas doses, claritromicina, tioacetazona	Caso haja necessidade de drogas deste grupo, é possível utilizar 2 ou mais drogas considerando que não haja testes de sensibilidade padronizados para este grupo de medicamentos.

Adaptado da WHO e de Zumla et al. 2015. TB-MDR: tuberculose multirresistente.

Para os casos de XDR-TB, a OMS recomenda alguns cuidados: a utilização de pirazinamida e/ou alguma outra droga do grupo 1; uso de quinolonas de última geração como a moxifloxacina ou gatifloxacina, mesmo se for apresentado resistência a levofloxacina e/ou ofloxacina; o uso do agente injetável (aminoglicosídeo ou capreomicina) para qual a amostra

bacteriológica é sensível, sempre que possível, e sua extensão de uso por 12 meses ou mesmo por todo o tratamento; a utilização de dois ou mais agentes do grupo 5; e a utilização de todos os agentes do grupo 4 que não foram prescritos extensivamente nos regimes prévios ou ainda aqueles que forem considerados efetivos (WHO, 2014)

A bedaquilina representa uma das novas opções terapêuticas incorporada no tratamento da TB resistente. Nos Estados Unidos, já obteve aprovação pelo “Food and Drug Administration” (FDA) de acordo com a regulamentação para condições críticas. Em 2013, a OMS investigou se o fármaco é eficiente e seguro através de um grupo de peritos (WHO, 2013). O painel analisado concluiu que a bedaquilina superou danos tóxicos ao fígado e excesso de mortalidade com doentes submetidos ao tratamento, fazendo com que seja benéfica nos casos de MDR-TB em indivíduos que possuam outros tipos de resistência ou não possam utilizar as fluoroquinolonas ou das drogas de segunda linha injetáveis (WHO, 2017).

9 DISCUSSÃO

A revisão sistemática permitiu sintetizar as principais inovações no que há sobre a TB e suas formas resistentes. Reuniram aspectos da epidemiologia atual no Brasil e mundo, os testes atuais de diagnósticos e tratamento que estão sendo introduzida, a explanação dos mecanismos que originam a resistência, assim como a ligação da resistência e a AIDS.

Verifica-se que a TB continua a merecer especial atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo. Ainda obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, ou seja, de grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade. Apesar de já existirem recursos tecnológicos capazes de promover seu controle, ainda não há perspectiva de obter, em futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que novas vacinas ou medicamentos sejam desenvolvidos. Além disso, a associação da tuberculose com a infecção pelo HIV e a emergência e propagação de cepas resistentes representam desafios adicionais em escala mundial.

Dentre os porquês dessa prevalência, a desigualdade social e econômica vinculada à inserção dos acometidos a assistência à saúde para posterior tratamento são fatores primordiais para essa linha continua de casos notificados. Seguindo esse raciocínio, a TB é uma doença passível de tratamento e quase sempre de cura, porém o desenvolvimento da resistência pode reverter esse quadro, podendo levar ao doente um ruim prognóstico.

É possível observar muitas vezes as precárias condições de assistência tanto da TB quando das TB resistente em unidades hospitalares. Essa situação se agrava em países em desenvolvimento, com baixa prioridade dada pelos formuladores de políticas públicas para o problema, resultando em indicadores desfavoráveis para o controle dessa enfermidade, precários recursos diagnósticos e falta de efetivas ações que promovam biossegurança. A circulação de maior proporção das cepas resistentes em ambiente hospitalar agrava ainda mais a situação do controle da doença nesses locais.

Os índices epidemiológicos nacionais e mundiais da TB e de suas formas resistentes demonstram um grave problema de saúde pública global que ainda precisa ser resolvido. Diante disso, é importante que a identificação da fragilidade existente no controle da doença, desde a busca ativa dos casos suspeitos, até a finalização do tratamento, continue a ser realizada. A efetividade do monitoramento do paciente é fundamental.

Como foi exposto, o desenvolvimento da MDR /XDR –TB é multifatorial, podendo ocorrer um ou mais motivos: administração com esquemas ou fármacos inapropriados ou por

esquemas de tratamento mais curtos; má gestão tanto na qualidade ou oferta das drogas; adição de uma ou mais drogas de um esquema falido; uso de forma irregular ou interrupção de medicamentos pelos pacientes; e pacientes que já adquirem a doença através da forma resistente (WHO, 2014).

Além da informação e orientação, se faz necessário incentivo à pesquisa para novas moléculas combatentes as cepas que aparecerem resistentes, evitando a disseminação aos suscetíveis a contrair do bacilo de maneira mais agressiva. Neste sentido, o incentivo a inovação no diagnóstico e políticas públicas voltadas para o controle da doença. A disponibilidade de novos medicamentos já está oferecendo esperança e novas possibilidades para salvar os pacientes que tinham poucas ou nenhuma opções de tratamento. Seu uso e combinação em regimes eficazes precisam ser estudados; estão em andamento. Espera-se que em breve seremos capazes de tratar casos sensíveis e resistentes a medicamentos com um regime universal, isso revolucionaria o tratamento e nos levaria a um passo mais perto da eliminação.

10 CONCLUSÃO

É possível explicar o crescimento no número de casos notificados de resistência a TB pelo surgimento de novos testes moleculares que apresentam maior sensibilidade e especificidade, levando a um diagnóstico mais preciso.

Os testes não moleculares que são ainda os mais utilizados, representam obstáculo para o diagnóstico preciso de formas resistentes da TB, fazendo com que milhares de casos não sejam notificados.

Os desenvolvimentos de técnicas diagnósticas com alta especificidade, sensibilidade e agilidade são de grande importância. Técnicas bioquímicas, microbiológicas e de biologia molecular devem ser desenvolvidas e validadas em nosso meio, antes de sua aplicação em condições de rotina.

As cepas de MDR-TB, os tipos de mutações e a sua frequência no genoma bacteriano, variam de acordo com a região geográfica. Assim, é de grande importância a realização de estudos epidemiológicos sobre os tipos de resistência que prevalecem em cada região, que, dessa forma, permitirão o desenvolvimento de planos de ação mais efetivos para o combate da TB resistente.

A quimioterapia ineficaz apenas expõe o doente a irritações, sem nenhuma melhora, por isso, deve ser realizado testes eficientes para evitar um diagnóstico controverso.

A capacitação do profissional em diferentes níveis de saúde, desde os que assistem o paciente ao que diagnostica laboratorialmente, mostra-se iniciativas estratégicas para o avanço e melhoria do doente, uma vez que, a informação e orientação tornam-se essenciais na sua clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNES, P. F.; QUOC, H.L.; DAVIDSON, P.T. Tuberculose em pacientes com infecção pelo HIV. **Clin. Med. Am. Norte**, Rio de Janeiro, n. 6, p. 1459, 1993.
- Becker B, Cooper MA. *ACS Chem Biol*. 2013;8:105–115. [PubMed]
- BOEHME, C.C; NABETA, P.; HILLEMANN, D. et al .Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. **The New England Journal of Medicine**. Sep. 9, 2010 vol. 363 n.11.
- Blackwood K.S., He C., Gunton J., Turenne C.Y., Kabani J.W., and Kabani A.M.: **Evaluation of . J Clin Microbiol** 2000; 38: pp. 2846-2852
- Braden CR, Onorato IM, Kent JH. **Tuberculosis Epidemiology – United States**. In: Rom WN, Garay S, ed. Tuberculosis. New York: Little, Brown and Company; 1996. p. 92-
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 48, de 10 de setembro de 2013. Brasília, 2013. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html. Acesso em: 24 fev. 2014.
- Caminero JA. **Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding**. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Apr;14(4):382-90.
- Caminero Luna JA. **Guía de la tuberculosis para Médicos Especialistas**. Paris: **Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias**; 2003.
- Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, et al. **Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes**. *Bull World Health Organ*. 1969;41:21–43.
- CANETTI, G. **The J. Burns Amberson Lecture: Present Aspects of bacterial Resistance in Tuberculosis**. *Am Rev Resp Dis* v. 92, no. 5, 1965.
- Cepheid. **Two-hour detection of MTB and resistance to rifampicin. Xpertw MTB/RIF. Go from test and wait to test and treat**. Sunnyvale, CA, USA: Cepheid, http://www.cepheid.com/en/component/phocadownload/category/3-healthcareimpact?download%485:xpert_mtb_rif%20brochure%20eu%200089-02%20lor Accessed January 2016.

Coll F., McNerney R., Preston M.D., et al: **Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences.** *Genome Med* 2015; 7: pp. 51

Country and regional time trends for the main TB indicators for drug-resistant TB can be accessed

at https://extranet.who.int/sree/Reports?op=vs&path=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/DR_TB_charts

Clark T.G., Mallard K., Cell F., et al: **Elucidating emergence and transmission of multidrug-resistant tuberculosis in treatment experienced patients by whole genome sequencing.** *PLoS One* 2013; 8: pp. e83012

Chiang CY, Schaaf HS (2010) **Management of drug-resistant tuberculosis.** *Int J Tuberc Lung Dis* 14: 672–682.

Ducati RG, Netto AR, Basso LA, Santos DS 2006. **The Resumption of Consumption A review on tuberculosis.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 697- 714.

Durmaz R., Gunal S., Yang Z., Ozerol I.H., and Cave M.D.: **Molecular epidemiology of tuberculosis in Turkey.** *ClinMicrobiol Infect* 2003; 9: pp. 873-877

Dheda K, Rhuwald M, Theron G, et al. **Point-of-care diagnosis of tuberculosis: Past, present and future.** *Respirology.* 2013;18(2):217–32. 11.

EDWARDS, D.; KIRKPATRICH, C.H. **The immunology of mycobacterial diseases.** *Am. Rev.Respir. Dis.,* New York, v 134, p. 1062-1071, 1986.

Elia-Pasquet S., Dabis F., Texier-Maugien J., Dessus-Babus S., Meynard J., Bouiges M., et al: **Transmission of tuberculosis in Gironde: epidemiologic investigation by genomic analysis of .** *Rev EpidemiolSantePublique* 2000; 48: pp. 127-136

Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. **WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis: 2011 update.** *Eur Respir J.* 2011;38(3):516-28. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073611>

Feklistov A., Mekler V., Jiang Q., Westblade L.F., Irschik H., Jansen R., et al: **Rifamycins do not function by allosteric modulation of binding of Mg .***Proc Nat AcadSci U S A* 2008; 105: pp. 14820-14825

Fosso MY, Li Y, Garneau-Tsodikova S. *Med Chem Comm.* 2014;5:1075–1091.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Fujiwara P, Cook SV, Rutheford CM, Crawford JT, Glickman SE, Kreiswirth BN, et al. **A continuing survey of drug-resistant tuberculosis,** New York city, April 1994. *Arch Intern Med.* 1997;157(5):531-6.

FLESCHE, I.E.A.; KAUFMANN, S.H.E. **Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma interferon- activated bone marrow macrophages.** *Infect. Immunol.,* v.56, p.1464-1469, 1988.

Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen

under programmatic conditions (http://www.who.int/tb/areas-ofwork/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter_MDR_regimen.pdf).

Gagneux S, Burgos M V, DeRiemer K, et al. **Impact of bacterial genetics on the transmission of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis.** PLoSPathog. 2006;2:e61. [[PMC freearticle](#)][[PubMed](#)]

Gerhard Filho G, Hijjar MA. **Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil.** I pneumol. 1993;19(1):4-10.

Global tuberculosis control: **WHO report 2012** (WHO/HTM/TB/2012.6). Geneva, World Health Organization, 2012..

Green KD, Garneau-Tsodikova S. **Front Microbiol.** 2013;4:208. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)].

Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. **Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province.** South Africa Clin Infect Dis. 2011;53:369–72.

HAAS, D.W. Mycobacterium Tuberculosis. In: MANDEL G; BENNETT J.E.; DOLIN R.(Ed). **Principles and Practice of Infectious Diseases.** Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 2576-2607.

Hanrahan et al. 2012; Jacobson et al. 2013; Cox et al. **Presentation at the 4th South Africa TB conference** (http://www.tbconference.co.za/Session%20Presentations%20Folder/Wednesday%2011%20June%202014/Hall%201/Track%201%20Session%204%2016h00_17h30/02.pdf)

HAYWARD, C.M.M.; HERRMAN, J.L.; GRIFFIN, G.E. **Drug-resistant tuberculosis: mechanisms and management.** Brit J Hosp Med, v. 54, no 10, p. 494-500, 1995.

Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T, Richter E, Niemann S. **Use of genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates.** J Clin Microbial 2005;43:3699-703

Ilina E.N., Shitikov E.A., Ikryannikova L.N., et al: **Comparative genomic analysis of Mycobacterium tuberculosis drug resistant strains from Russia.** PLoS One 2013; 8: pp. e56577

JACOBS, R.F. Multiple-drug resistance tuberculosis. **Clin. Inf. Dis,** Chicago, v.19, p. 1-10, June 1994.

Karim SSA, Naidoo K, Grobler A, et al. **Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy.** N Engl J Med. 2010;2:697–706.

Kent PT, Kubica GP. **A guide for the level III laboratory.** Atlanta: CDC; 1985

Kochi A, Mizrahi V, Warner DF. **The impact of drug resistance on Mycobacterium tuberculosis physiology: what can we learn from rifampicin?** Emerg Microbes Infect. 2014;3:e17.

KOCHI, A. **The global tuberculosis situation and the new control strategy of the world Health Organization.** Tubercle , v.72, p. 1,1991.

Liu F., Hu Y., Wang Q., et al: **Comparative genomic analysis of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates.** BMC Genomics 2014; 15: pp. 469

Madania A., Habous M., Zarzour H., Ghoury I., and Hebbo B.: **Characterization of mutations causing rifampicin and isoniazid resistance of .** Pol J Microbiol 2012; 61: pp. Marrakchi H., Laneelle M.A., and Daffe M.: **Mycolic acids: structures, biosynthesis, and beyond.** ChemBiol 2014; 21: pp. 67-85

Medicins Sans Frontieres and stop TB partnership. **Out of step 2015 TB policies in 24 countries:** A survey of diagnostic and treatment practices.https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_report_Out_of_Step_ENG_2015.pdf

Migliori S, Sotgiu G, Gandhi NR, falzon D, Dermier K, Centis R, ET AL: **Drug resistance beyond extensively drug resistant tuberculosis: individual patient data meta analysis.** Eur Respir J 2013.

Ministério da saúde (BR). **Boletim epidemiológico: secretaria de vigilância em saúde.** 2016

Ministério da Saúde (BR) **Cultura e testes de sensibilidade automatizados das amostras com resultado positivo para tuberculose e com resistência a rifampicina no teste rápido molecular para tuberculose:** ofício circular nº15. Brasília: Ministério da saúde. 2014.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 288 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância a saúde. Centro de referência Hélio Fraga. **Guia de condutas para a tuberculose multirresistente.** Rio de Janeiro, 2006.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. **Recomendações para tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes – 1999; Atualização das Recomendações para Tratamento da Co-Infecção HIV-Tuberculose em adultos e adolescentes – 2000; Recomendações para terapia ARV em adultos e adolescentes – 2001; Recomendações para terapia ARV em adultos e adolescentes infectados pelo HIV-2004.** [Acesso em 6/7/2007] Disponível em: www.aids.gov.br (área técnica>tratamento de HIV e aids>consensos de terapia>versões anteriores de consensos de tratamento).

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Técnico para o Controle da Tuberculose.** Cadernos de Atenção Básica. Brasília (DF); 2002.

Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: World Health Organization; 2008

Morrison J, Pai M, Hopewell PC. **Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infect Dis* 2008;8:359-68. (http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf?ua=1, accessed July 2014).

Murray, S. 2006. **Challenges of tuberculosis control.** *CMAJ*. 174(1) 33-35

Nebenzahl-Guimaraes H, Jacobson KR, Farhat MR, Murray MB. **Systematic review of allelic exchange experiments aimed at identifying mutations that confer drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.** *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:331–42.

Nunn P, Williams B, Floyd K, Dye C, Elzinga G, Raviglione M. **Tuberculosis Control in the era of HIV.** *Nat Rev Immunol.* 2005;5(10):819-26.

Outhred A.C., Jefs P., Suliman B., et al: **Added value of whole genome sequencing for management of highly drug-resistant TB.** *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: pp. 1198-1202

Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. **Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and metaanalysis.** *Lancet Infect Dis* 2009;9:153–61.

Pandolfi JR, Malaspina AC, Santos ACB, Suffys PN, Oelmann MAC, Valentini SR, Leite CQF 2007. **Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia.** *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 28: 251-257

PARK, M.M. et al. **Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 153, p. 317-324, 1996

Parsons LM, Somoskovi A, Gutierrez C, Lee E, Paramasivan CN, Abimiku A, Spector S, Roscigno G, Nkengasong J. **Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities.** *Clinical microbiology reviews.* 2011;24(2):314–50.

Pedro HSP, Pereira MIF, Goloni MRA, Ueki SYM, Chimara E. **Isolamento de micobactérias não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008;34:950–5.

Picon PD, Rizzon CFC, Freitas TM, Azevedo SNB, Gutierrez RS. Resultados do tratamento. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP, editores. **Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública.** Rio de Janeiro: editora médica e científica Ltda, 1993. p. 504-23

Pym AS, Saint-Joanis B, Cole ST. **Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans.** *Infect Immun.* 2002;70:4955–4960. [PMC free article] [PubMed]

Ramaswamy SV, Reich R, Jou SJ, Jasperse L, Pan X, Wanger A, Quitugua T, Graviss EA 2003. **Single Nucleotide polymorphisms in Genes Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.** *Antimicrob Agents and Chem* 47:1241-1250.

RAVIGLIONE, M.C. **The TB epidemic from 1992 to 2002.** *Tuberculosis*, v. 83, p. 4-14, 2003.

Rieder L.H., Van Deun A., Kam K.M., Kim S.J., Chonde T.M., Trébucq A., et al: **Priorities for tuberculosis bacteriology services in low-income countries.** Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.

Safi H, Lingaraju S, Amin A, Kim S, Jones M, Holmes M, et al. **Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- β -D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes.** *Nat Genet.* 2013;45:1190

Salina T.I., and Morozova T.I.: **Molecular genetic analysis of the isoniazid-resistant strains of .Mol Gen MikrobiolVirusol** 2013; undefined: pp. 26-28

SALOMON, N. et al. **Predictors and outcome of multidrug resistant tuberculosis.** *Clin Inf Dis*, v. 21, p. 1245-1252, 1995.

Santos J. **Resposta brasileira ao controle da tuberculose.** *Rev Saude Publica* 2007; 41(1):89-93.

Santos JS, Beck ST. **The coinfection HIV/tuberculosis: a important challenge - A review.** *Rev Bras Anal Clin.* 2009;41(3):209-15

SHARMA, S.K.; MOHAN, A. **Multidrug-resistant tuberculosis.** *Indian J Med Res*, v. 120, p. 354-376, 2004.

Simon Tiberi 1,9, Ruairidh Buchanan 1,9, José A. Caminero 2,3, Rosella Centis 4, Marcos Abdo Arbex 5, Miguel Salazar 6, Jessica Potter 7,8, Giovanni Battista Migliori **The challenge of the new tuberculosis drugs Quarterly Medical Review 2017**

Simon Tiberi , Ruairidh Buchanan , José A. Caminero , Rosella Centis , Marcos Abdo Arbex , Miguel Salazar , Jessica Potter, Giovanni Battista Migliori. **The challenge of the new tuberculosis drugs.** *Presse Med.* 2017; 46: e41–e51

Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Williams DL, Kreiswirth BN, Musser JM. **Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse geographic localities.** *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:1024–6..

Steingart K R, Ng V, Henry M, et al. **Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for Cost-effectiveness of Xpert in Brazil 617 tuberculosis: a systematic review.** *Lancet InfectDis* 2006; 6: 664–67

Tanaka II, Anno IS, Leite SR, Cooksey RC, Leite CQ. **Comparison of a multiplex-PCR assay with mycolic acids analysis and conventional methods for the identification of mycobacteria.** *Microbiology and immunology.* 2003;47(5):307–12.

Telenti A., Imboden P., Marchesi F., Lowrie D., Cole S., Colston M.J., et al: **Detection of rifampicin-resistance mutations in** . Lancet 1993; 341: pp. 647-650

Tiberi S. D'Ambrozio, DeLourenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al: **Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience**. EurRespir 2016.

Toman K. Quimioterapia. In: Toman K. **Tuberculosis: Detección de Casos y Quimioterapia – Preguntas e respuestas**. Washington: OPAS; 1980. p. 83-253

The Global Plan to Stop TB 2006-2015: Progress Report 2006-2008", WHO, 2009 www.stoptb.org/resources/publications/plans_strategies - See more at: <http://www.tbfacts.org/dots-tb/#sthash.fxb3RRJA.dpuf>

The Global Plan to End 2016-2020", WHO, 2015, <http://www.stoptb.org/global/plan/>

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf [Accessed: 23 January 2017].

TURETT, G.S. et al. **Improve outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis**. Clin Inf Dis, v. 21, p. 1238-1244, 1995.

Uys P W, Warren R M, van Helden P D. **A threshold value for the time delay to TB diagnosis**. PLOS ONE 2007; 2: e757.

Velásquez GE, Becerra MC, Gelmanova IY, Pasechnikov AD, Yedilbayev A, Shin SS, et al. **Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death**. Clin Infect Dis. 2014;59(1):9-15. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu209>

Weyer K, Mirzayev F, Migliori G B, et al. **Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF**. EurRespir J 2013; 42: 252–271.

WELLS, C.D. et al . **HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm**. J Infect Dis, v 196, no S1, p.S86-107, 2007.

Witney AA, Gould KA, Arnold A, Coleman D, Delgado R, Dhillon J, et al. **Clinical application of whole-genome sequencing to inform treatment for multidrug-resistant tuberculosis cases**. J Clin Microbiol. 2015;53:1473–83.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update**. WHO, 2013.

World Health Organization (WHO) : **Global tuberculosis report 2013**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.

WHO (World Health Organization). **Guidelines for surveillance of drug resistance in**

tuberculosis. World Health Organization, Geneva, 1994 (francias).

World Health Organization. **Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update.** WHO/HTM/TB/2013.16. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.

World Health Organization. **Anexpanded DOTS framework for effective tuberculosis.** Geneva, 2002 [citado em 2009, oct 10]. Disponível em <http://www.emro.who.int/GFATM/DOTS.pdf>

World Health Organization. **Anti-tuberculosis drug resistance in the world.** Geneva: WHO Press: 1997.

World Health Organization (WHO). **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing.** Geneva: WHO; 2005

World Health Organization (2013). **Global Tuberculosis Report.** WHO/HTM/TB/2013.11, Geneva. [Ref list]

WHO (World Health Organization). **Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing.** WHO Report 2002. World Health Organization, Geneva, 2002a.

World Health Organization. **WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update)** (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: WHO; 2016 (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drugresistant-tb/treatment/resources/en/>, accessed 15 August 2016).

“What is DOTS? WHO Tuberculosis Factsheet”, WHO, 2006 [What is dots?](#)

WHO. **Global tuberculosis report 2014** [internet]. Geneva: who; 2014 [cited 2015 Feb 20]. Available from: <http://www.who.int/tb/publication/global.report/en/>

WHO 2015. World Health Organization. **Global tuberculosis control: WHO report 2015.** WHO/HTM/ TB/2015.22

WHO Expert Group Meeting Report. 2013. **The use of a commercial loop-mediated isothermal amplification assay (TB-LAMP) for the detection of tuberculosis.** WHO/HTM/TB/2013.05

WHO. **The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.** 2016

WORD HEALTH ORGANIZATION; **molecular line-probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tb drugs (sl-lpa).**, 2016. (B)

Witney A.A., Gould K.A., Arnold A., et al: **Clinical application of whole-genome sequencing to inform treatment for multidrug-resistant tuberculosis cases.** J Clin Microbiol 2015; 53: pp. 1473-1483

Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, et al. (2009) **Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance.** Lancet 373: 1861–1873.

Yadav RN, Singh BK, Sharma SK, Sharma R, Soneja M, et al. (2013) **Correction: Comparative Evaluation of GenoType MTBDRplus Line Probe Assay with Solid Culture Method in Early Diagnosis of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) at a Tertiary Care Centre in India.** 2013 PLOS ONE 8(10): 10.1371/annotation/e90efdb7-91c1-45f0-ae98-a88fcb407acc

YEW, W.W.; CHAU, C.H. **Drug resistant tuberculosis in the 1990s.** Eur Respir J, v.8, p.1184-1192, 1995.

Young B, Marimuthu K, Hong GS, Sin LY. **Improved outcomes from HIV/TB co-infection in Singapore following a switch to earlier anti-retroviral therapy.** J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19624. doi: 10.7448/IAS.17.4.19624.

Yu S, Girotto S, Lee C, Magliozzo RS. **Reduced affinity for Isoniazid in the S315T mutant of Mycobacterium tuberculosis KatG is a key factor in antibiotic resistance.** J Biol Chem. 2003;278:14769–14775. [PubMed]

Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, et al. (2006) **Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis.** J Infect Dis 194: 479–485.

ZIGNOL M et al. **Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis.** J Infect Dis, v. 194, no 4, p. 479-485, 2006.

Zumla A, Chalaya K, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al **Tuberculosis treatment and management--an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies.** Lancet Respir Med. 2015;3(3):220-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)