
ASPECTOS DA TUBERCULOSE RESISTENTE A DROGAS NO ESTADO DE GOIÁS, BRASIL

*Sinária Cardoso de Sousa*¹ e *Lilian de Souza*²

RESUMO

Entre os anos de 1997 e 2000, foram registrados 4.975 casos de tuberculose no Estado de Goiás, Brasil. Desse total, 152 pacientes (3,0%) sob tratamento foram acompanhados com realização de cultura para micobactérias e teste de susceptibilidade aos antituberculosos. De 214 amostras analisadas, a única espécie isolada foi *Mycobacterium tuberculosis*. Em 128 amostras não foi possível detectar o período transcorrido entre o envio do material para análise e o recebimento do resultado. As cepas isoladas de 80 pacientes (52,6%) apresentaram susceptibilidade a todos os antituberculosos testados, sendo que 31 já haviam recebido tratamento para tuberculose em ocasiões anteriores. Dos pacientes com cepas resistentes, 66 (43,3%) apresentavam resistência a uma ou mais drogas do Esquema 1. A resistência simultânea às 3 drogas foi observada em 17 pacientes. Dos 48 casos em que foi possível caracterizar a situação do paciente com relação à co-infecção pelo HIV, 19 eram soropositivos.

DESCRITORES: Tuberculose. Tratamento. Resistência a drogas.

INTRODUÇÃO

A tuberculose continua sendo um importante problema de saúde pública, associando-se significativamente com morbidade e mortalidade e ocupando o sétimo lugar como causa de mortes prematuras e desenvolvimento de incapacidades (21).

A OMS estima que de um a dois bilhões de pessoas no mundo estejam infectados pelo bacilo da tuberculose. Dentre os que desenvolvem a doença, cerca de 50% apresentam tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva. Projeções da OMS prevêem a ocorrência de 225 milhões de novos casos de tuberculose, com 79 milhões de mortes, entre os anos de 1998 e 2030 (26).

1 Aluna do curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG).

2 Microbiologista do Laboratório Rômulo Rocha, Faculdade de Farmácia/ UFG.

Endereço para correspondência: Faculdade de Farmácia da UFG-Laboratório Rômulo Rocha-
Praça Universitária, esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário, Goiânia, Goiás- CEP: 74605-220.
E-mail: liliansouza@cultura.com.br.

Recebido para publicação em 21/2/2003. Revisto em 22/10/2003. Aceito em 15/12/2003.

De acordo com a Organização Panamericana de Saúde (29), em 1999, 7% dos casos de tuberculose ocorridos no mundo se deram nas Américas. O Brasil participa com 33% desses casos, estando entre os 22 países do mundo que apresentam as mais elevadas taxas de morbidade e mortalidade. O Ministério da Saúde do Brasil estima uma prevalência de 50 milhões de infectados e a ocorrência de 130 mil novos casos por ano, com 6 mil óbitos nesse período (4).

Apesar desse quadro, a tuberculose é uma doença tratável e curável, com taxa de cura de 80-90% quando usada a poliquimioterapia (PQT) de curta duração. A eficiência da PQT pode ser ainda mais elevada quando ela é adequadamente prescrita e quando o paciente está altamente motivado, o que representa a maioria dos pacientes nos países desenvolvidos (6). Entretanto, sua eficácia é substancialmente reduzida quando as drogas são prescritas ou ingeridas inadequadamente. Esses casos incluem muitos pacientes de países em desenvolvimento e também aqueles de países desenvolvidos, mas que vivem em condições socioeconômicas similares às dos países em desenvolvimento: indivíduos sem teto, infectados pelo HIV, usuários de drogas e imigrantes que têm pouco acesso a cuidados médicos (11).

Embora as medidas de controle da tuberculose sejam as mesmas para os países desenvolvidos e em desenvolvimento, a qualidade dessas medidas e o grau de sua aplicação diferem grandemente. Na prática, o controle efetivo da tuberculose requer um claro envolvimento do governo em um programa nacional baseado na detecção de novos casos, no fornecimento regular das drogas, em uma estrutura que assegure o seu uso regular pelo paciente e em um sistema de monitoramento para supervisão e avaliação do programa (11, 29).

Embora o Brasil tenha sido o primeiro país a implantar o tratamento de curta duração em 1980, obtendo um relativo sucesso inicial, o percentual de cura atualmente não ultrapassa 75% dos casos tratados. Com a finalidade de alterar esse quadro, em 1999, o Ministério da Saúde definiu a tuberculose como prioridade entre as políticas governamentais de saúde, estabelecendo diretrizes e fixando metas, dentre as quais estão as de diagnosticar e curar pelo menos 90% dos casos esperados, curar pelo menos 85% dos casos diagnosticados e expandir as ações de controle para 100% dos municípios. Para o tratamento dos novos casos de tuberculose, usa-se o Esquema 1: associação de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) por dois meses, seguidos de quatro meses de R + H. Utiliza-se para o retratamento (retorno após tratamento ou recidiva) o Esquema 1 reforçado: dois meses de R + H + Z + etambutol (E) e quatro meses de R + H + E. Nos casos de falência e/ou intolerância aos esquemas anteriores, adota-se o Esquema 3, constituído de três meses de estreptomicina (S) + Z + E + etionamida (Et), seguidos de nove meses de E + Et. Em todos os esquemas, a medicação é de

uso diário. A estratégia DOT (directly observed therapy) é recomendada, apesar de não estar implantada em todos os municípios (4).

Com o objetivo de colaborar com o Programa de Controle da Tuberculose (PCT), fornecendo subsídios para ações de controle e planejamento e para a implementação de serviços de saúde, realizou-se este trabalho com base na análise de dados coletados pelo programa no Estado de Goiás.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo com dados obtidos nas fichas de notificação de tuberculose referentes ao período de 1997 a 2000, arquivadas na coordenação do PCT da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Goiás. Nesse período, registrou-se em Goiás a ocorrência de 4.975 casos de tuberculose de todas as formas. Dentre esses casos, 152 (30%) mantiveram, durante o tratamento, baciloscopia positiva ou negativação inicial da baciloscopia, com posterior positividade e/ou ausência de melhora clínica. Conforme protocolo do PCT, esses 152 pacientes foram acompanhados por meio de cultura para isolamento e identificação de micobactérias, e para determinação do perfil de susceptibilidade aos antimicobacterianos. Sobre esses pacientes foram obtidas e analisadas as seguintes informações: número de espécimes clínicos enviados para análises microbiológicas; intervalo de tempo transcorrido entre o envio das amostras para as análises e o recebimento do resultado; espécie e perfil de susceptibilidade da micobactéria isolada; histórico de tratamento para tuberculose; sorologia para HIV.

A cultura para micobactérias foi realizada no Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO). No ano de 1997, após o isolamento, os cultivos foram encaminhados ao Instituto de Saúde do Distrito Federal, em Brasília, para os testes de identificação da espécie e de susceptibilidade às drogas antituberculosas dos esquemas 1 e 3: R, H, Z, Et, E e S. A partir de 1998, todos esses procedimentos foram realizados no LACEN-GO, sendo que os isolados que apresentaram resistência a duas ou mais drogas foram enviados ao Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, RJ, onde se repetiram as análises e testaram-se drogas do esquema alternativo: capreomicina, cicloserina, clofazimina, ofloxacina e rifabutin. Os testes de susceptibilidade foram realizados pelo método das proporções, com as seguintes concentrações das drogas, em $\mu\text{g/mL}$: I (0,2), R (40,0), Z (100,0), S (4,0), E (2,0), Et (20,0), capreomicina (20,0), cicloserina (30,0), clofazimina (8,0), ofloxacina (1,0) e rifabutin (1,0). A proporção crítica foi de 1% para todas as drogas, exceto para Z, S e Et, em que essa proporção foi de 10% (5, 9, 21, 23).

RESULTADOS

Conforme se observa na Tabela 1, dos 152 pacientes acompanhados em tratamento, 119 tiveram um único espécime clínico analisado, enquanto os demais 33 tiveram diversos espécimes clínicos colhidos e analisados em diferentes ocasiões. Desses materiais, foi isolado um total de 214 cepas de micobactérias, todas identificadas como *M. tuberculosis*.

Dos 214 espécimes clínicos analisados, 70 foram enviados para o Instituto de Saúde do Distrito Federal, 12 para o Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, RJ, e 132 foram processados e analisados no LACEN-GO. Em 128 das 214 fichas, não havia registro sobre as datas de envio e/ou recebimento dos resultados. Nos demais casos, o valor mediano de retorno dos resultados foi de 41 dias (mínimo de 25, máximo de 89 dias) para o Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, 74 dias (mínimo de 27, máximo de 157 dias) para o LACEN-GO e 89 dias (mínimo de 46 e máximo de 142 dias) para o Instituto de Saúde do Distrito Federal.

Tabela 1. Número de espécimes clínicos por paciente enviados para análises microbiológicas

Número de pacientes	Número de espécimes	Total de espécimes
119	1	119
17	2	34
8	3	24
4	4	16
3	5	15
1	6	6
Total 152	-	214

Os dados da Tabela 2 mostram que em 80 (52,6%) pacientes, a bactéria isolada apresentou susceptibilidade a todas as drogas antituberculosas testadas, enquanto nos demais ela apresentou resistência a uma ou mais drogas. A Tabela 3 traz o perfil de resistência às drogas do Esquema 1. Observa-se que 66 pacientes (43,4%) apresentaram resistência a uma ou mais drogas desse esquema, sendo que 50 manifestaram resistência, isolada ou não, à isoniazida, 37, à pirazinamida e 40, à rifampicina. A resistência simultânea às 3 drogas foi observada em 17 casos. Os demais 6 casos apresentaram resistência a um ou mais dos outros antituberculosos testados.

As fichas de 9 pacientes não traziam informação a respeito de terapêutica antituberculosa em ocasiões anteriores. Dos 74 pacientes que receberam tratamento prévio, 31 (41,9%) tinham cepas de *M. tuberculosis* sensíveis a todas as drogas testadas, enquanto nos 67 pacientes sem histórico

de tratamento, esse percentual aumentava: 45 (67,2%) possuíam cepas sensíveis, conforme se observa na Tabela 4.

Em 48 casos foi possível caracterizar a situação do paciente com relação à co-infecção pelo HIV, detectando-se 19 indivíduos HIV soropositivos e 29 soronegativos. O teste para HIV não foi realizado em 94 pacientes, e, em 10 casos, não havia informação disponível. Esses dados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 2. Perfil de resistência de cepas de *M. tuberculosis* isoladas de 152 pacientes sob tratamento

Número de drogas	Número de pacientes (%)	
0	80	(52,6)
1	19	(12,6)
2	23	(15,1)
3	11	(7,2)
4	11	(7,2)
5	2	(1,3)
6	1	(0,7)
7	1	(0,7)
Sem dados	4	(2,6)
Total	152	(100)

Tabela 3. Perfil de resistência às drogas do Esquema 1 em 66 pacientes sob tratamento

Droga	Nº de pacientes resistentes
Rifampicina	0
Isoniazida	8
Pirazinamida	14
Rifampicina + isoniazida	21
Rifampicina + pirazinamida	2
Isoniazida + pirazinamida	4
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida	17
Total	66

Tabela 4. Histórico de tratamento prévio em 152 casos de tuberculose

Com tratamento prévio/total (%)		Sem tratamento prévio/total (%)		Paciente não sabe/total (%)		Sem dados	Total
sensíveis	resistentes	sensíveis	resistentes	sensíveis	Resistentes		
31/74 (41,9%)	43/74 (58,1%)	45/67 (67,2%)	22/67 (32,8%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	9	152

Tabela 5. Resultado da sorologia para HIV em 152 pacientes com tuberculose

	HIV +	HIV -	Não realizado	Sem informação	Total
Nº de casos	19 (12,5%)	29 (19,1%)	94 (61,8%)	10 (6,6%)	152 (100%)

DISCUSSÃO

Nos pacientes sob terapia antituberculosa efetiva, os sintomas melhoram nas quatro primeiras semanas e a cultura de escarro torna-se negativa dentro de três meses (1). Nos casos cuja resolução dos sintomas é demorada ou nos que persistem com cultura positiva, deve-se suspeitar de não-adesão ao tratamento ou de resistência (2). Neste estudo, a presença de oitenta pacientes (52,6%) que não apresentaram melhora, mesmo com cepas sensíveis a todas as drogas, aponta para a não-adesão do paciente ao tratamento. Desse total, 31 já haviam recebido tratamento anterior para tuberculose.

Em uma pesquisa realizada na cidade de Goiânia, capital do Estado de Goiás, durante os anos de 1989 a 1994, constatou-se que a taxa de não-adesão ao tratamento chegou a 28% (23). Em um estudo de casos sobre abandono de tratamento para tuberculose realizado no Estado do Ceará, Lima et al. (17) verificaram que, embora os pacientes considerem o tratamento de fundamental importância para sua cura, encontram muitas dificuldades em lidar com ele. Os autores destacam a importância das instituições e dos profissionais de saúde na adesão do paciente ao tratamento, enfatizando que a adoção de estratégias globais deve considerar as especificidades de cada contexto social e cultural, bem como a necessidade de se incorporarem as expectativas dos pacientes e de se envolverem ativamente a família e os segmentos organizados da comunidade.

Barnes & Barrows (2) enfatizam que os pacientes devem ser continuamente esclarecidos sobre os benefícios da terapia durante todo o seu curso. Em alguns casos, devem-se adotar inclusive incentivos individuais, como vale-alimentação, vale-transporte e lanches quando do comparecimento do paciente ao posto de saúde. Potenciais obstáculos à adesão devem ser discutidos individualmente e, se necessário, recomendam-se regimes de ingestão das drogas de acordo com a rotina do paciente: mudança do horário de ingestão dos medicamentos para aliviar sintomas adversos, como náuseas, ou ingestão duas vezes ao dia, para diminuir o número de cápsulas ingeridas de uma vez, ou outros (2). Se ainda assim o paciente não aderir ou sua adesão for incerta, deve-se providenciar a terapia diretamente observada (DOT). A análise dos programas nacionais da Tanzânia, Malawi e Moçambique mostra que essa estratégia é efetiva e tem relação custo-benefício favorável (20). No

Brasil, ela é atualmente recomendada pelo Ministério da Saúde (4), porém, no Estado de Goiás, ainda não está plenamente instituída, funcionando apenas em alguns municípios. Tal situação já ocorria no período em que esta pesquisa foi realizada.

Considerando que a agilidade do diagnóstico é um fator importante no controle da tuberculose e que o laboratório desempenha um papel fundamental nesse controle, nos Estados Unidos, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam: os espécimes clínicos devem chegar ao laboratório dentro de 24 horas após a coleta; os resultados da baciloscopia devem chegar até o médico 24 horas após a chegada do espécime ao laboratório; os isolados devem ser identificados quanto à espécie entre 17 e 21 dias do recebimento do espécime; o resultado do teste de susceptibilidade deve estar nas mãos do médico 28 dias depois do recebimento do espécime (16). Este estudo evidenciou que a liberação dos resultados da cultura e do teste de susceptibilidade ocorreu em períodos que variaram de 25 a 157 dias, dependendo do local de processamento da amostra (Goiânia, Brasília ou Rio de Janeiro), sendo que o prazo mediano mais longo ocorreu com os exames processados no LACEN-GO (89 dias).

A resistência a drogas sempre esteve associada ao tratamento da tuberculose desde a introdução da estreptomicina em 1944 (3, 25). Contudo, nos últimos anos, tem havido um aumento considerado alarmante no número de casos de tuberculose resistente, de forma a comprometer os esforços de controle da doença (19). Esse fato encontra-se estreitamente relacionado à epidemia de Aids e foi bem documentado na cidade de Nova Iorque, onde se verificou que, além da história de tratamento prévio, a infecção pelo HIV e o uso de drogas endovenosas constituíram os principais fatores de risco para o desenvolvimento de tuberculose resistente (7, 10).

Neste estudo, o estabelecimento da relação entre infecção pelo HIV e tuberculose ficou comprometido porque, conforme apresentado na Tabela 5, o resultado do teste para HIV estava disponível em apenas 48 dos 152 casos analisados. Essa ausência de informações deve-se ao fato de que, segundo o PCT, o médico deve disponibilizar o teste sorológico anti-HIV a todo paciente com diagnóstico de tuberculose confirmado, cabendo, porém, ao paciente a decisão de realizá-lo ou não. Portanto, a avaliação da relação HIV-tuberculose no Estado de Goiás requer a realização de um estudo fundamentado em outra metodologia.

Segundo o Ministério da Saúde, constituem os casos classificados como MDR (multidrogarresistente) aqueles pacientes que não se curam após tratamento com os esquemas padronizados por serem portadores de bacilos resistentes a mais de duas drogas, dentre as quais R e H, assim como os pacientes que apresentam resistência primária à R, H e a outras drogas utilizadas, geralmente a S e/ou E (4). Dos 152 pacientes acompanhados neste estudo, 15 (9,8%) apresentam esse perfil.

Cabe salientar que os regimes mais efetivos de tratamento contra tuberculose incluem H e R, as duas drogas disponíveis mais eficazes no arsenal de antituberculosos e responsáveis, pelo menos em parte, se não no todo, pelo regime de curta duração (15, 27). A resistência simultânea a ambas diminui drasticamente a eficácia do tratamento, com taxas de queda de cura de 40% a 70% (12, 13, 14, 18). É preocupante, portanto, a constatação, nesta pesquisa, da existência de 38 casos de tuberculose resistente a ambas as drogas, sendo que 17 são resistentes também à Z. Por sua vez, a resistência à H, que ocorreu em 50 casos, também causa inquietação, considerando que os estudos indicam dificuldades em estabelecer um regime eficiente para quimioprofilaxia em pacientes infectados com cepas resistentes. Várias tentativas são registradas, como rifampicina com ou sem etambutol por doze meses, R + Z por dois meses ou a própria H, dada a possibilidade de infecção do indivíduo com uma subpopulação de bacilos sensíveis (2).

Os resultados apresentados evidenciam a necessidade de um estudo sistemático visando caracterizar com clareza alguns aspectos da tuberculose no Estado de Goiás, tais como determinação da prevalência de tuberculose resistente, primária e secundária, e associação entre HIV e tuberculose, resistente ou não. Verifica-se ainda a necessidade da implementação plena da estratégia DOT, que permite assegurar a ingestão correta de drogas pelo paciente, de forma a diminuir o ônus provocado pela falência do tratamento de casos de tuberculose causada por cepas sensíveis aos antituberculosos.

Segundo Grosset (11), é de interesse de todos assegurar uma boa quimioterapia a todos os pacientes com tuberculose. O autor salienta ainda que as medidas essenciais adotadas pelos países desenvolvidos a partir dos anos 50, quando a tuberculose era endêmica, e que colocaram gradualmente a doença sob controle até os anos 80, permanecem ainda essenciais nas áreas endêmicas, cabendo ao poder público promover estratégias de controle da situação. Segundo o autor, esse é um problema político e não médico, exigindo, portanto, solução política.

ABSTRACT

Aspects of drug-resistant tuberculosis in Goiás State, Brazil

Among the years of 1997 and 2000, 4.975 cases of tuberculosis in the state of Goiás, Brasil were recorded. From them, 152 patients under specific treatment (3,0%), were followed with culture for mycobacterias and test of susceptibility to antituberculous drugs. In 214 samples analyzed, the only species isolated was *Mycobacterium tuberculosis*. In 128 cases it was not possible to detect the time for reporting results. The strains from 80 patients (52,6%) showed susceptibility to all tested drugs. Among these patients, 31 had already been treated for tuberculosis in the past. Among patients with

resistant strains, 66 (43,3 %) showed resistance to one or more drugs of the scheme 1. The simultaneous resistance to three drugs occurred in 17 patients. It was possible to characterize the co-infection with HIV in only 48 cases, being 19 seropositives.

KEYWORDS: Tuberculosis. Treatment. Drug resistance.

AGRADECIMENTOS: As autoras agradecem a colaboração da enfermeira Aline Belo e de toda a equipe do Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Goiás.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 134: 355-363, 1986.
2. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 119: 400-410, 1993.
3. Barry III, C E. New horizons in the treatment of tuberculosis. *Biochem Pharmacol* 54: 1165-1172, 1997.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica*. 6 ed. Brasília : 2002.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. *Manual de Bacteriologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: 1994.
6. Broekmans JF. In: *Tuberculosis: back to the future*. Porter, J D H & Mc Adam, K P W J. Wiley, New York, p. 171-192, 1994.
7. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 144: 745-749, 1991.
8. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol* 27: 217-272, 1963.
9. Canetti G, Fox W, Khomenko A et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drugs sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis programmes. *WHO Bulletin* 41: 31-43, 1969.
10. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen JO, Dooley S W. The emergency of drug-resistant tuberculosis in New York City. *New Engl J Med* 328: 521-526, 1993.
11. Grosset J. Current problems with tuberculosis treatment. In Solving the dilemma of antimycobacterial chemotherapy in 13th Forum in Microbiology. *Res Microbiol* 147: 10-16, 1996.
12. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 136: 1339-1342, 1987.
13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smears-positive pulmonary tuberculosis, including an assesment of combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Resp Dis*, 143: 700-706, 1991.
14. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 10: 341-353, 1989.
15. Kochi A, Vareldzis B, Styblo K. Multidrug-resistant tuberculosis and its control. *Res Microbiol* 144: 104-110, 1993.
16. Koneman E W, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC & Winn Jr, WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Lippincott, Philadelphia, 6 ed., p.72, 1997.

17. Lima MB, Mello DA, Morais APP, Silva WC. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimento sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil). *Cadernos de Saúde Pública* 17: 877-885, 2001.
18. Mitchison DA, Nunn A J. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 133: 423-430, 1986.
19. Morris SL, Rouse DA. The genetics of multiple drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex in 13th Forum in Microbiology. *Res Microbiol* 147: 1996.
20. Murray CJL, DeJonghe E, Chum HJ, Nyangulu DS, Salomao A, Styblo K. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan african countries. *Lancet* 338: 1305-1308, 1991.
21. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy- lessons from the global burden of disease study. *Science* 274: 740-743, 1996.
22. Pfyffer GE, Bonato DA, Ebrahimzadeh A, Gross W, Hotaling J, Kornblum J, Laszlo A, Roberts G, Salfinger M, Wittwer F, Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol*, 37:3179-3186, 1999.
23. Silva SA. *Tendências da morbi-mortalidade por tuberculose em Goiânia, Goiás*. Goiânia [Tese de Mestrado em Medicina Tropical- Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da UFG], 1997.
24. Truffot-Permot C, Giroir AM, Maury L, Grosset J. Study of the minimal inhibitory concentration of rifabutine (ansamycin LM 427) for *Mycobacterium xenopi* and *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Rev Mal Respir* 5(4):401-406, 1988.
25. Hart CA, Beeching NJ, Duerden BI. Tuberculosis into the next century. Proceedings of a Symposium held on 4 february 1995 at Liverpool School of Tropical Medicine. ed. *J Med Microbiol* 44: 1-34, 1996.
26. Tuberculosis. *Who Bulletin OMS* 76: 141-143, 1998.
27. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva, p. 1-43, 1983.
28. www.cenapad.unicamp.br/CENAPAD/parcerias/agencia/saude/tubercu.htm. Acesso em 15-02-2003.
29. www.paho.org/English/DPI/100/100feature12.htm. Acesso em 15-02-2003.