



O desafio do tratamento da tuberculose extensivamente resistente em um hospital de referência no estado de São Paulo: um relato de três casos

Marcos Abdo Arbex^{1,2}, Hélio Ribeiro de Siqueira^{3,4}, Lia D'Ambrosio^{5,6}, Giovanni Battista Migliori⁵

1. Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.
2. Curso de Medicina, Centro Universitário de Araraquara, Araraquara (SP) Brasil.
3. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Ambulatório de Tuberculose, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Istituto Scientifico, Fondazione Salvatore Maugeri, Tradate, Italia.
6. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.

Recebido: 17 setembro, 2015.
Aprovado: 18 novembro, 2015.

Trabalho realizado no Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

O expressivo aumento do número de casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) e de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*) torna essas formas da doença um grave problema de saúde pública mundial. Dados recentes mostram que o número de casos de TB-MDR triplicou entre 2009 e 2013.⁽¹⁾ Em 2013, 3,5% dos casos novos de tuberculose e 20,5% dos casos previamente tratados foram de TB-MDR. A TB-XDR respondeu por 9% dos casos de TB-MDR notificados em 100 países.⁽¹⁾ A TB-MDR é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina e à isoniazida, enquanto, na TB-XDR, o bacilo apresenta resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).⁽¹⁻³⁾ O crescente reconhecimento de TB-MDR/XDR provocou o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas utilizando novas e antigas drogas tuberculostáticas. As drogas de primeira linha (mais efetivas), de segunda linha (menos efetivas, mais tóxicas, menos eficazes e que demandam um período mais prolongado de tratamento), e as consideradas de reforço (dependendo de sua eficácia

RESUMO

Relatamos aqui os casos de três pacientes portadores de tuberculose extensivamente resistente, internados em um hospital de referência no estado de São Paulo, e mostramos sua evolução clínica, radiológica e laboratorial pelo período de um ano. O tratamento instituído foi baseado nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde, com a inclusão de uma nova proposta de uso de uma associação de drogas antituberculoze (linezolida e imipenem). Nos casos estudados, demonstrou-se o desafio de construir um esquema terapêutico aceitável e eficiente com drogas mais tóxicas, mais dispendiosas e que foram utilizadas por períodos mais prolongados. Mostramos também o importante acréscimo nos custos do tratamento desses pacientes, com possíveis impactos no sistema de saúde mesmo após a alta hospitalar. Ressaltamos que, em casos extremos como os apresentados neste estudo, a hospitalização em centros de referência mostrou-se o caminho mais efetivo para oferecer tratamento adequado com possibilidade de cura. Em conclusão, todos os esforços dos profissionais da saúde e do poder público devem ser direcionados a evitar casos de tuberculose multirresistente e extensivamente resistente.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Tuberculose extensivamente resistente a drogas; Antituberculosos; Antibióticos antituberculoze.

e tolerabilidade) foram agrupadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em cinco categorias.^(1,4,5) A distribuição dessas drogas em categorias, assim como a recomendação da OMS para sua utilização, está demonstrada na Tabela 1.

O tratamento para a TB-MDR pode ser padronizado ou individualizado. Regimes padronizados são sugeridos pelos órgãos oficiais com base nos dados de saúde (por exemplo, padrão de resistência) de determinada região.^(2,3,6) No Brasil, o tratamento da TB-MDR é padronizado pelo Ministério da Saúde.⁽⁷⁾ A OMS⁽¹⁾ recomenda o tratamento da TB-MDR em duas fases: intensiva e de manutenção. A fase intensiva, com duração de 8 meses, deve incluir no mínimo quatro drogas potencialmente efetivas: uma droga injetável (grupo 2), uma fluoroquinolona (grupo 3), uma droga oral (grupo 4) e um fármaco de reforço (grupo 5). Na fase de manutenção, retira-se a droga injetável, e as outras drogas devem ser mantidas por 12 meses após a negatificação da cultura do escarro.^(1,8,9) Entretanto, alguns autores sugerem o tratamento pelo período mínimo de 20 meses. Estudos recentes mostraram que a fase de manutenção pelo período de 18 meses após a negatificação da cultura previne a falência, a recidiva e a mortalidade.⁽⁸⁻¹¹⁾

Endereço para correspondência:

Marcos Abdo Arbex. Rua Voluntários da Pátria, 2104, CEP 14801-320, Araraquara, SP, Brasil.
Tel.: 55 16 99714-2882. Fax: 55 16 3333-7788. E-mail: arbexma@techs.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Tabela 1. 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. <ul style="list-style-type: none"> 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. <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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. <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 Organização Mundial de Saúde⁽¹⁾ e de Zumla et al.⁽⁸⁾ TB-MDR: tuberculose multirresistente.

Em relação à TB-XDR, o tratamento deve ser sempre individualmente delineado com base em uma minuciosa história do tratamento antibacilar e nos padrões de resistência às drogas de primeira e segunda linha.^(1,6,8) Para estes casos, a OMS⁽¹⁾ propõe cuidados especiais, entre os quais a utilização de pirazinamida e/ou algum outro fármaco do grupo 1; a utilização de quinolonas de última geração (moxifloxacina ou gatifloxacina) mesmo se o teste de sensibilidade mostrar 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.

O presente estudo teve como objetivo mostrar a evolução no período de 1 ano de três pacientes com TB-XDR internados no Hospital Nestor Goulart Reis (HNGR), localizado no município de Américo Brasiliense (SP), que é um hospital de referência da Secretária de Estado da Saúde do Estado de São Paulo para o tratamento de TB-MDR/XDR que necessitam internação.

RELATO DE CASOS

Relatamos abaixo os casos de três pacientes que foram internados e tratados na nossa instituição. Os tratamentos e os testes de sensibilidade anteriores à internação desses três pacientes (identificados como pacientes 1, 2 e 3) são descritos na Tabela 2, enquanto

tratamentos, testes de sensibilidade, evolução do peso corporal e resultados de baciloscopia, cultura para bacilo de Koch, VHS e proteína C reativa após a internação estão descritos na Tabela 3.

As radiografias de tórax (Figuras 1, 2 e 3 em relação aos pacientes 1, 2 e 3, respectivamente) e os resultados de outros exames laboratoriais na admissão e após 1 ano de tratamento estão disponíveis no suplemento on-line no site do JBP (http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=43).

Paciente 1

Homem de 43 anos, tabagista (20 anos-maço), alcoolismo social e usuário de cocaína até 2011. Lavador de veículos, sem registro. Referia não adesão

Tabela 2. Local e regime de tratamento, teste de sensibilidade, drogas utilizadas e desfechos anteriores à internação no Hospital Nestor Goulart Reis dos três casos relatados.

Tipo de regime	Teste de sensibilidade	Período (mês/ano)	Regime adotado											Desfecho	
			R	H	Z	E	S	Et	O	T	C	A	L		
Paciente 1															
Amb	Res (R,H,E,S)	05/2001-11/2001	x	x	x										Falência
Amb	Res (R,H,E,Z,S)	01/2003-07/2003				x			x	x	x	x		Abandono	
Amb	Res (R,H,Z)	09/2005-09/2007				x			x	x	x	x		Abandono	
Amb	Res (R,H,Z); Sen (E,S)	11/2007-07/2008				x			x	x		x		Abandono	
Amb	Res (R,H,E,Z)	08/2008-09/2010				x			x	x	x	x		Abandono	
Amb	Res (R,H,E,Z,S)	06/2011-10/2011				x				x		x		Encaminhado para internação (Sanatorinhos, Campos do Jordão)	
Hosp	Res (A,C,K,S,E,H,O,Z,R)	10/2011-03/2013			x	x				x		x	x	Alta disciplinar	
Hosp (HNGR)	Res (A,C,S,H,O,Z,R); Sen (E)	03/2013-08/2013			x	x				x			x	Falência	
Paciente 2															
Amb		03/2011-10/2011	x	x	x	x								Falência	
Amb	Res (R,H,Z,O); Sen (A,K,Cp,S,E)	03/2012-10/2013					x			x		x	x	Falência	
Paciente 3															
Amb		01/2006-05/2006	x	x	x									Abandono	
Amb	Res (R,H); Sen (Z,E,S,Et)	06/2006-06/2007	x	x	x	x								Abandono	
Amb	Res (R,H); Sen (Z,E,S,Et)	08/2007-07/2009				x	x	x		x				Cura	
Amb	Res (R,H); Sen (Z,E,S)	09/2009-04/2010					x	x		x	x			Falência	
Hosp (Sanatorinhos, Campos do Jordão) ou Amb	Res (R,H,S); Sen (Z,E)	04/2010-03/2012					x				x		x	Falência	
Amb	Res (R,H,S); Sen (Z,E)	02/2013-02/2014			x	x					x		x	Falência	

R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; Et: etionamida; O: ofloxacina; T: terizidona; C: clofazimina; A: amicacina; L: levofloxacina; K: canamicina; Cp: capreomicina; Amb: ambulatorial; Res: resistente; Sen: sensível; Hosp: hospitalar; e HNGR: Hospital Nestor Goulart Reis.

Tabela 3. Resultados de teste de sensibilidade, tratamento realizado, evolução do peso, VHS, proteína C reativa, baciloscopia e cultura para bacilo de Koch em um ano de tratamento dos três pacientes estudados.

Paciente	Teste de sensibilidade	Tratamento	Duração	Mês	Peso, kg	VHS, mm/h	PCR, mg/l	Cultura	Baciloscopia
1	Res (A,Cp,K, S,E,H,O,Z,R)	A (2-6 f) +M+E+T+Et+ Lz+I+Clr+Clv	09/2013-09/2014	Inicial	55,00	27	31,6	positiva	negativa
				1	54,15	22	6,7	positiva	negativa
				2	54,30	24	< 6,0	negativa	negativa
				4	54,85	12	< 6,0	negativa	negativa
				5	55,60	18	< 6,0	negativa	negativa
				6	56,00	13	< 6,0	negativa	negativa
				8	58,55	15	< 6,0	negativa	negativa
				10	57,45	12	< 6,0	negativa	Negativa
2	Res (A,Cp,K,S,H, O,Z,R); Sen (E)	S (2-6 f) +M+E+T+Et+ Lz+I+Clr+Clv	11/2013-11/2014	Inicial	59,40	66	36,4	positiva	negativa
				2	58,30	7	< 6,0	positiva	negativa
				4	60,90	9	< 6,0	positiva	negativa
				6	61,95	24	6,2	negativa	negativa
				8	62,55	13	< 6,0	negativa	negativa
				10	64,15	10	< 6,0	negativa	negativa
				12	64,90	6	< 6,0	negativa	negativa
				3	Res (A,Cp,K,S,H, O,R); Sen (E,Z)	Cp (2-6 f) +M+E+T+Et+ Lz+I+Clr+Clv+Z	03/2014-03/2015	Inicial	36,30
2	40,75	10	59,1					positiva	negativa
4	45,60	15	17,4					negativa	negativa
6	46,10	20	15,7					negativa	negativa
8	47,80	15	16,1					negativa	negativa
10	46,90	34	9,2					negativa	negativa
12	46,70	11	36,0					negativa	negativa

PCR: proteína C reativa; Res: resistente; Sen: sensível; A: amicacina; Cp: capreomicina; Clr: claritromicina; Clv: clavulanato/amoxicilina; S: estreptomicina; E: etambutol; Et: etionamida; I: imipenem; H: isoniazida; K: canamicina; Lz: linezolida; M: moxifloxacina; O: ofloxacina; Z: pirazinamida; R: rifampicina; T: terizidona; e 2-6 f: medicação tomada pelo paciente de segunda à sexta-feira.

ao tratamento por não receber auxílio-doença e ser obrigado a trabalhar durante os diversos tratamentos prévios para tuberculose. Tinha renda familiar de R\$ 800,00 (US\$ 363,00). Residia em domicílio com dois quartos, onde morava com a mãe. Foi internado em 18/03/2013. O início do tratamento para TB-XDR ocorreu em 06/09/2013.

Paciente 2

Homem de 41 anos, tabagista (20 anos-maço), dependente de álcool até 2008, negava uso de drogas ilícitas e era assistente de manutenção. Esteve em licença médica recebendo auxílio-doença durante os tratamentos ambulatoriais prévios. Sua renda familiar era de R\$ 1.400,00 (US\$ 437,00). Residia em domicílio com cômodo único, onde morava com a esposa, uma criança de 1 ano de idade e dois filhos adolescentes. Foi internado em 24/10/2013. O início do tratamento para TB-XDR ocorreu em 01/11/2013.

Paciente 3

Mulher de 25 anos, tabagista (5 anos-maço), etilista social, negava uso de drogas ilícitas e era balconista em uma padaria. Seu salário era de R\$ 725,00 (US\$ 327,00), sem registro. Declarava apresentar má adesão ao tratamento por não ter auxílio-doença e ser obrigada a trabalhar durante os diversos

tratamentos anteriores. Residia em domicílio de três quartos com mais três pessoas (uma filha de 5 anos, um irmão e sua mãe) e dormia sozinha em um dos quartos. Utilizara oxigênio domiciliar entre dezembro de 2013 e a internação no HNGR. Foi internada em 10/02/2014. O início do tratamento para TB-XDR ocorreu em 10/03/2014.

DISCUSSÃO

No presente estudo, relatamos três casos graves de TB-XDR, com diversos tratamentos prévios, demonstrando que a utilização de um regime de drogas baseado nas diretrizes da OMS e com uma nova proposta de associação de drogas antituberculose (linezolida e imipenem) levou a cura clínica e bacteriológica e importante melhora radiológica dos pacientes. À luz do nosso conhecimento, este é o primeiro relato de casos na América Latina e o segundo em termos globais sobre a utilização do imipenem para o tratamento de pacientes portadores de TB-XDR, assim como o primeiro relato a nível mundial sobre a cura de pacientes TB-XDR com a associação imipenem e linezolida.

No HNGR, o tratamento é iniciado após um minucioso levantamento da história clínica e medicamentosa. A baciloscopia é realizada no próprio hospital. As culturas para bacilo de Koch e os testes de sensibilidade são realizados no Instituto Adolfo Lutz e repetidos

bimestralmente. Os exames laboratoriais são realizados na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista e repetidos trimestralmente. À internação, são realizadas radiografias e TCs de tórax, sendo as primeiras repetidas bimestralmente. A proposta inicial ao paciente é de tratamento hospitalar por 24 meses, dependendo da resposta clínica, bacteriológica e laboratorial.

A TB-MDR/XDR é multifatorial, podendo ocorrer por um ou mais dos seguintes fatores: administração de tuberculostáticos feita pelos serviços de saúde com esquemas ou doses inadequadas ou com esquemas por períodos demasiadamente curtos; má gestão na oferta e na qualidade das drogas; laboratórios com capacidade de resolutividade precária; adição de uma ou mais drogas a um esquema já falido; pacientes que interrompem e/ou utilizam os medicamentos de forma irregular; e pacientes que adquirem a doença através de uma cepa primariamente multirresistente.⁽¹⁾

O fato de os pacientes 1 e 3 terem sido submetidos a diversos tratamentos prévios de forma irregular e, conseqüentemente, não efetivos, pode ter contribuído para as graves sequelas pulmonares observadas nas radiografias de tórax à internação. O paciente 2 fez tratamento com um esquema básico, de forma supervisionada, e o desfecho foi falência, o que poderia ser explicado por uma cepa de TB-MDR primária.

Utilizamos nove drogas diferentes para o tratamento dos pacientes 1 e 2 e dez drogas para o paciente 3, em acordo com a orientação da OMS para o tratamento de TB-MDR (Tabela 1) e as orientações especiais da mesma para a TB-XDR,⁽¹⁾ além de fármacos aos quais as cepas encontradas se mostraram sensíveis no teste de sensibilidade. Os pacientes utilizaram, previamente à internação e de forma alternada e/ou inconsistente, drogas dos grupos 1 a 4 (Tabela 2). Somente o paciente 1 utilizou uma droga do grupo 5 (clofazimina; Tabela 2). Quando tratamos pacientes portadores de TB-XDR, há poucas alternativas medicamentosas para construir um regime de tratamento aceitável e eficiente.⁽³⁾ Utilizamos para os três pacientes uma droga injetável (grupo 2) e uma fluoroquinolona de última geração (moxifloxacina). Apesar da contraindicação relativa da OMS, optou-se pelo uso da estreptomomicina no paciente 2, considerando que o mesmo já havia utilizado a amicacina sob supervisão por aproximadamente 20 meses antes da internação e que não havia disponibilidade de capreomicina na época. Todos receberam as drogas dos grupos 4 (terizidona e etionamida) e 5

(imipenem e linezolida). Um estudo caso-controle prévio mostrou a efetividade e a tolerabilidade da associação meropenem+clavulanato/linezolida no tratamento de pacientes com TB-MDR/XDR.⁽¹²⁾ Um estudo recente mostrou a efetividade do ertapenem como alternativa para esse tratamento mesmo ambulatoriamente.⁽¹³⁾ Associamos o clavulanato como um agente adjuvante ao imipenem/cilastatina⁽¹⁾ e sempre associado à amoxicilina, considerando que o mesmo não é disponibilizado isoladamente. A claritromicina, apesar de sua atividade incerta sobre o *M. tuberculosis*, foi utilizada em todos os pacientes pelo seu efeito sinérgico à efetividade da linezolida.^(1,14) Utilizamos o etambutol em todos os pacientes, inclusive no paciente 1, apesar de a OMS⁽¹⁾ não considerar essa droga como um fármaco-chave nos regimes terapêuticos para TB-MDR, mesmo quando existe sensibilidade à droga (pacientes 2 e 3). Optamos pelo uso da pirazinamida somente para o paciente 3, em acordo com o teste de sensibilidade.

A proposta de seguimento após o primeiro ano foi para manter as medicações injetáveis por 18 meses e as orais por 24 meses (Tabelas 1 e 3). Até o momento, os pacientes 1 e 2 tiveram alta por cura, e o paciente 3 mantém melhora clínica, radiológica e bacteriológica. Cabe ressaltar que nenhum paciente apresentou quaisquer efeitos adversos às medicações utilizadas.

O custo da terapêutica medicamentosa para pacientes com TB-XDR traz um grande impacto financeiro. O valor anual despendido pelo poder público somente com medicamentos para cada paciente incluído no presente estudo foi de, aproximadamente, R\$ 76.000,00 (US\$ 30.000). Um estudo realizado na África do Sul mostrou que o tratamento de um paciente portador de TB-XDR tem um custo de US\$ 26.392, quatro vezes maior que o do tratamento de um paciente portador de TB-MDR (US\$ 6.772) e 103 vezes maior que o de um paciente portador de tuberculose sensível ao esquema básico (US\$ 257).⁽⁴⁾ Além disso, temos de considerar a grande destruição do parênquima pulmonar, que não somente impacta a qualidade de vida do paciente, mas torna extremamente difícil o cálculo dos custos posteriores à alta hospitalar, tanto para o paciente como para o poder público.

Em conclusão, são necessários todos os esforços do poder público no sentido de evitar a TB-MDR/XDR. Em casos extremos como os apresentados no presente estudo, é necessário considerar a internação para garantir um tratamento efetivo por um período de tempo adequado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42(1):156-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00134712>
3. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):169-79. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136312>
4. Pooran A, Pieterse E, Davids M, Theron G, Dheda K. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *PLoS One*. 2013;8(1):e54587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054587>
5. Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43(2):554-65. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00079413>
6. Jassal M, Bishai VR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(1):19-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70260-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70260-3)

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria em Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009
8. 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)
9. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073611>
10. Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furin JJ, Bayona J, Chalco K, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):770-6. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis1008>
11. 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>
12. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1386-92. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00124312>
13. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al. Ertapenem in the treatment of MDR-TB: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2015 Nov 19. pii: ERJ-01278-2015. [Epub ahead of print]
14. Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, de Lange WC, Uges DR, van der Werf TS, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1614-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00001913>