

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Resistência aos antibacilares

Resistance to antituberculosis drugs

CARLOS GOMES⁽¹⁾, BERTA MENDES⁽¹⁾, JAIME PINA⁽²⁾ e M.J. MARQUES GOMES⁽³⁾

RESUMO

Neste trabalho abordamos o fenómeno da resistência aos antibacilares explicitando conceitos, mecanismos, tipos de resistências e suas implicações em termos de significado para a compreensão dos indicadores epidemiológicos.

Revemos, também, os problemas relacionados com a metodologia laboratorial e, por último, abordamos as estratégias de prevenção e os resultados obtidos pelo Programa de Vigilância Global da OMS, particularizando a situação em Portugal.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 155-163

Palavras-chave: Tuberculose multirresistente; Epidemiologia; Prevenção de resistências.

SUMMARY

We reviewed the problem of multidrug resistance to antimycobacterial drugs, addressing different aspects according to the epidemiological significance by reviewing its concepts and mechanisms.

We also refer to the WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug-Resistance Surveillance, with special emphasis to the results reported in Portugal, discussing the prevention strategies and the problems related to the laboratory methodology.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 155-163

Key-words: Multidrug-resistant tuberculosis; Epidemiology; Prevention of resistance.

(1) Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente.

(2) Chefe de Serviço e Director do Serviço de Pneumologia 2 do Hospital de Pulido Valente.

(3) Professora Associada de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas.

Chefe de Serviço e Directora do Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente.

Recebido para publicação: 97.10.27

Aceite para publicação: 97.12.12

INTRODUÇÃO

Apesar de conhecido desde a década de quarenta (logo após a introdução da Estreptomina), o fenómeno da resistência aos antibacilares não suscitou, de início, grande preocupação, uma vez que após instituição dos esquemas de poliquimioterapia antituberculosa a norma era a evolução favorável para a cura.

No entanto, a partir da década de oitenta e coincidente com a eclosão da epidemia VIH, este problema assumiu uma enorme importância com a identificação de estirpes resistentes aos antibacilares bactericidas mais importantes, prefigurando a situação de tuberculose multirresistente (TB MR) (resistência a pelo menos à Isoniazida e Rifampicina), a forma mais grave de resistência aos antibacilares.

Efectivamente, desde o início dos anos noventa, têm sido relatados vários surtos de TB MR em diferentes partes do mundo, sobretudo em consequência do uso inapropriado dos medicamentos antibacilares (1).

A crescente prevalência de casos crónicos com TB MR na comunidade e o inerente aumento no risco de transmissão aos indivíduos não infectados, justificam amplamente a realização de estudos epidemiológicos de resistência aos antibacilares com vista à determinação, em tempo útil, da realidade em que trabalhamos, sendo esta a perspectiva em que o nosso trabalho se insere.

CONCEITO E TIPOS DE RESISTÊNCIA

Quando se aborda o tema da resistência aos antibacilares, e suas consequências para a prática clínica, estamos a caracterizar uma capacidade temporária ou permanente dos organismos ou sua descendência permanecerem viáveis ou multiplicarem-se na presença de uma concentração crítica da droga (empírica e relativamente baixa), assumindo-se que valores iguais ou superiores a 1% da população bacteriana, quantificariam, em termos de importância clínica, essa capacidade (2).

O fenómeno da resistência reveste-se ainda de

características particulares com significado clínico muito dispar: por um lado, a resistência natural (somente encontrada para o PAS e Thiocetazona), específica de espécie e podendo ser utilizada como marcador taxonómico, mas sem grande relevância clínica; por outro a resistência cruzada, cuja importância clínica nos retratamentos não pode deixar de ser sublinhada, tem sido apreciada em duas grandes categorias – antibacilares sintéticos (Isoniazida, Pirazinamida, Etionamida e Thiocetazona) e aminoglicosidos e antibióticos peptídicos (Estreptomina, Kanamicina, Viomicina e Capreomicina). Assim, e dentro de cada grupo, a resistência adquirida a uma droga acarreta resistência à outra, fenómeno sobretudo verificado no grupo dos aminoglicosidos, ao passo que não se comprovou ainda resistência cruzada entre Isoniazida e Pirazinamida.

Do ponto de vista microbiológico, resistência e susceptibilidade são termos relativos dado que todas as populações sensíveis têm alguma proporção de mutantes resistentes.

Neste contexto, será útil fazer a diferenciação entre taxa de mutação (probabilidade de ocorrência de mutação num indivíduo/microrganismo por geração), de valor constante e não afectada pelas drogas, e frequência de mutação (proporção de mutantes numa dada população bacteriana), variável expressa pela equação $P=1-(1-r)^N$, em que P representa a probabilidade de incidência de casos resistentes, R a probabilidade de incidência espontânea de mutantes resistentes (frequência de mutação) e N o número de bacilos presentes na lesão (3). Como se deduz da fórmula, quanto maior o número de bacilos maior a probabilidade de casos resistentes. Por outro lado, no caso de duas ou mais drogas a probabilidade de mutantes resistentes (r), é o produto dos r² individuais, constituindo um fundamento teórico justificativo da poliquimioterapia antituberculosa.

Em virtude do fenómeno da resistência radicar em causas diversas e produzir diferentes ilações consoante se apresente no contexto de um primeiro tratamento antibacilar ou em cursos terapêuticos posteriores, a OMS num esforço de uniformização e com o objectivo

de obter resultados comparáveis em diferentes comunidades e países, propôs as seguintes definições (4):

– **Resistência inicial**, respeitante aos doentes que se apresentem para um primeiro tratamento e englobando não só os casos de resistência primária (somente para estirpes provenientes de doentes que, comprovadamente, nunca tomaram antibacilares) mas também aqueles com resistência adquirida não confirmada, não pesquisada ou omitida.

– **Resistência adquirida demonstrável** não só nos doentes que iniciaram o tratamento sensíveis e se tornaram resistentes 6 meses depois, mas também naqueles com bacilos resistentes previamente tratados (significado muito limitado em Saúde Pública). Estes casos previamente tratados podem ser subdivididos em recaídas (se foram considerados curados após tratamento anterior) e num outro grupo mais heterogéneo de casos retratados que incluem os abandonos (após conclusão de pelo menos um mês de terapêutica antibacilar), falência terapêutica (permaneceram ou tornaram-se positivos aos 5 ou mais meses de terapêutica) e os excretores crónicos.

Em termos de ilações a tirar relativamente à adequabilidade dos programas de luta antituberculosa face aos níveis de resistência encontrados, poder-se-á afirmar que o nível de resistência inicial traduz a ineficácia de programas no passado, sendo pouco sensível às modificações e ajustamentos na actualidade.

Pelo contrário, a resistência adquirida (sendo tida por alguns como sinónimo de resistência secundária) é um bom indicador de programa defeituoso na época actual, fornecendo uma medida indirecta da contribuição do programa para o problema da resistência.

IMPACTO DA INFEÇÃO VIH

No entanto, e apesar da relação entre o aumento na incidência de tuberculose multirresistente e infecção VIH não ser unívoca, a maioria dos autores atribuem um significado qualitativamente diferente ao aumento na incidência de casos portadores de resistência inicial. Efectivamente, este acréscimo traduz não só

uma falência prévia dos programas de luta antituberculosa, como também reflecte as insuficiências dos referidos programas na actualidade (5).

Este facto tem a ver sobretudo com o risco muito aumentado de progressão de infecção recente para doença (cerca de 10% ao ano), e pela constatação das infecções exógenas serem cada vez mais frequentes e de progressão rápida, em detrimento dos casos de reactivação, com o conseqüente reflexo na incidência das resistências iniciais.

Por outro lado, a diminuição da taxa de cura de bacilíferos (função do baixo estado imunitário, da diminuição de absorção dos antibacilares e da sua reduzida eficácia e do problema da não aderência), aliada a atrasos no diagnóstico e no reconhecimento das resistências, levam a um aumento da resistência adquirida, sobretudo pelo mecanismo da monoterapia indirecta.

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

Quando se fala em resistências a compreensão dos diferentes tipos de taxas é importante para a caracterização dos indicadores de *performance* dos programas de luta antituberculosa (Quadro I).

A taxa de resistência adquirida, calculada a partir do grupo de doentes previamente tratados, representa uma avaliação global da resistência (prevalência), sobretudo por erros acumulados no passado, assumindo aspectos preocupantes à medida que o número de drogas implicado aumenta, nomeadamente no que diz respeito à multirresistência. Segundo Chaulet (6), para uma melhor caracterização e análise dos insucessos dos programas será necessário distinguir e calcular a:

- Taxa de resistência adquirida em doentes que receberam somente 1 curso terapêutico e a
- Taxa de resistência adquirida em doentes que foram alvo de 2 ou mais tratamentos (equivalentes a casos crónicos).

De modo diverso, a incidência de resistência adquirida traduz o contingente de casos catalogados de falência pura e, embora possa ser utilizado na compa-

QUADRO I
Taxas de resistência aos antibióticos

Taxas de resistência	População representada (denominador)	Significado	Utilidade do programa	Comparação de taxas
Resistência adquirida	Casos tratados previamente; cultura positiva no início	Resistência primária n/apreciada + retratamentos	Erros no passado	Possível
Incidência de resistência adquirida	Casos sensíveis no início; cultura positiva após tratamento	Falências com genuína resistência adquirida	Avalia eficácia da terapêutica actual	Possível
Resistência inicial	Casos n/tratados	Resistência primária + resistência adquirida n/apreciada	Baixa; Sobrestimação da resistência primária	Impossível; vieses; recrutamento
Resistência primária	Casos comprovadamente n/ tratados	Resistência primária genuína	Reflecte a qualidade ao longo dos anos	Possível

Adaptado de Chaulet, 1995

ração da eficácia de diferentes esquemas terapêuticos, não deve constituir um indicador de vigilância epidemiológica para um programa nacional de luta antituberculosa.

De igual modo, a taxa de resistência inicial também é de relevância reduzida uma vez que, no seu cálculo, não se podem afastar os vieses resultantes da adição de casos de resistência primária e de resistência adquirida não apreciada.

Pelo contrário, a taxa de resistência primária deve ser considerada o indicador epidemiológico por excelência para a monitorização do programa a longo prazo, uma vez que reflecte com acuidade o reservatório de bacilos resistentes na comunidade, quer em países de alta ou baixa prevalência de tuberculose.

A assimilação da informação pertinente veiculada pelos diferentes tipos de taxas é crucial para a análise do desempenho dos programas de luta antituberculosa, uma vez que se estes forem eficazes, isto é, se curarem os doentes não criam casos crónicos resistentes às drogas (resistência adquirida), nem permitem que as estirpes resistentes se disseminem aos indivíduos não infectados (resistência primária).

Essencialmente, isto mesmo se pretende demonstrar

na Fig. 1, onde se sublinha o papel crucial do homem na perpetuação do fenómeno da multiresistência, e onde se esquematizam os passos essenciais (7):

- A mutação espontânea, fenómeno natural e de baixa frequência.
- A selecção de mutantes resistentes por tratamento inadequado, sendo a resistência secundária o reflexo da "performance" do programa antituberculoso.
- O problema da transmissão (inclusivé nosocomial), o papel da epidemia VIH e da migração populacional como factores que põem à prova as características logísticas e organizacionais da luta antituberculosa.

Efectivamente, será sobre o tratamento inadequado (quer sob a forma de monoterapia directa quer indirecta) que deverá incidir toda a nossa atenção (8), dado o seu impacto futuro e a desejável reversibilidade de atitudes tecnicamente incorrectas (Quadro II).

Nesta tabela também se enumeram outros factores de tratamento inadequado, que podem e devem ser antecipadamente previstos com o objectivo último de levar a cabo um tratamento adequado, garante funda-

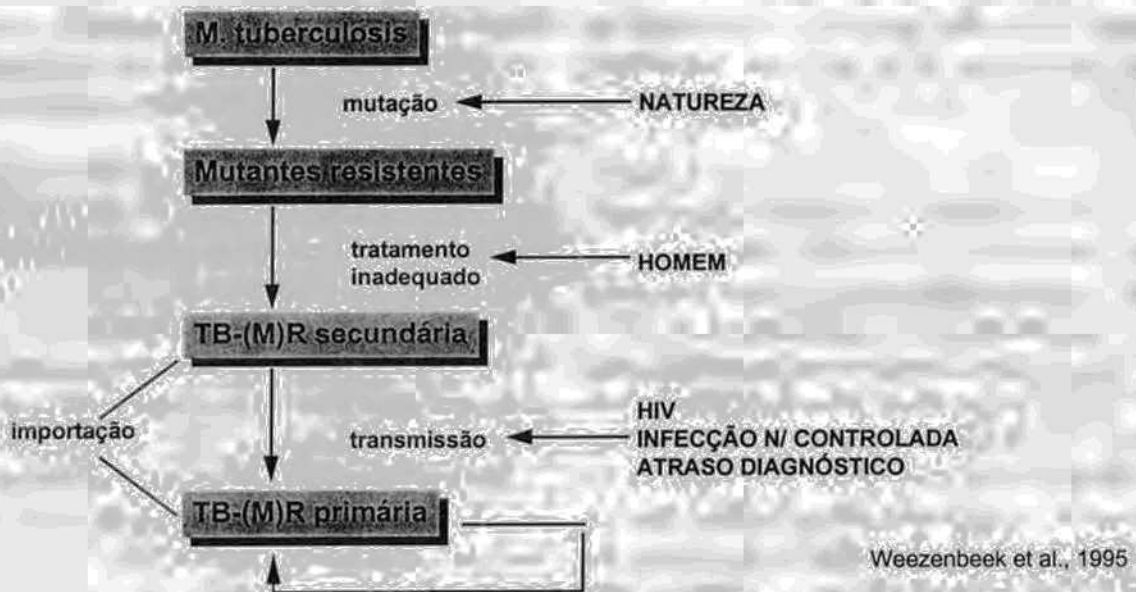


Fig. 1 - Desenvolvimento e disseminação da tuberculose resistente.

QUADRO II

Causas de tratamento inadequado

Médicos	Drogas	Doentes
Normas ausentes / inadequadas	Qualidade deficiente	Falta de informação
Normas n/ cumpridas	Monoterapia directa / indirecta	Baixo estatuto económico
Obstáculos burocráticos	Duração insuficiente	Barreiras sociais
	Interações	Efeitos acessórios
		Malabsorção

mental da prevenção da eclosão do fenómeno da resistência aos antibacilares (9-10).

Uma palavra para o problema das interações e para o factor malabsorção (bem documentados nos doentes VIH(+)) o que, aliado à prescrição crescente de inibidores das proteases, pode levar a situações caracterizadas por níveis séricos francamente sub-terapêuticos.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

É um facto a ocorrência de mutações cromossómicas espontâneas quer em estirpes de resistência única ou multirresistentes, quer em resistência inicial ou adquirida, em doentes VIH(+) ou VIH(-).

A droga actua como agente selectivo sobre as

mutantes resistentes pré-existentes na população bacteriana original (reflectindo uma acumulação consecutiva de mutações individuais em vários genes independentes, e não em bloco) (11).

Não é um novo mecanismo porque não se identificaram genes responsáveis pela codificação de plasmídeos, vias metabólicas alternativas, interferências na captação ou penetração das drogas, nem se comprovou a destruição/inactivação dos antibacilares.

Por outro lado, os **ensaios genéticos e funcionais** (cf. Estudo Laboratorial) vieram contribuir para estabelecimento/comprovação de uma base molecular genética para a resistência (2,11). Efectivamente, foi amplamente comprovada a deleção/mutação do gene *KatG* como factor responsável pela baixa de actividade da catalase-peroxidase e, conseqüentemente, pela resistência à Isoniazida. De igual modo se constatou a mutação no gene *rpsL*, que codifica a proteína ribossomal S 12, incriminada na resistência à Estreptomicina. Relativamente à Pirazinamida, Etambutol e todos os antibacilares de 2ª linha são desconhecidos com rigor os mecanismos de resistência.

No entanto, o facto importante a reter é que a Rifampicina passe a ser considerada um marcador predictivo de resistência (de mau prognóstico, antecipando também resistência à Isoniazida), porque é impar a possibilidade de a individualizar numa única região do genoma (gene *rpoB*), por oposição a múltiplos locais como nas outras drogas, e porque raramente se encontra isolada de outras resistências (12).

ESTUDO LABORATORIAL

Os problemas principais com que se debate a metodologia laboratorial residem na falta de uniformização e reproductibilidade dos resultados.

De facto, são vários os factores de variação a ter em conta, de que se salientam os relacionados com os diferentes métodos laboratoriais de detecção, o problema da standardização do *inoculum* e da escolha do meio de cultura (3,14).

O método das proporções (método de inoculação

directa em meio sólido) é o recomendado, uma vez que além de poder controlar as variações da dimensão do *inoculum* constitui a base para novas variantes (BACTEC®).

Por outro lado, não se preconiza o teste por rotina para a Pirazinamida, pelo facto de um pH do meio superior a 5,5 inactivar a droga e um pH baixo impedir o crescimento das micobactérias.

As chamadas novas técnicas (PCR-SSCP e *reporter mycobacteriophage*) são baseadas na detecção de diferenças genéticas ou funcionais entre bacilos resistentes e sensíveis.

No caso dos ensaios funcionais (*reporter mycobacteriophage* com luciferase) a inibição da actividade da luciferase (dependente da transcrição e tradução do gene luciferase) pode ser usada como marcador para a sensibilidade a fármacos, na medida em que estes podem reduzir a expressão do gene e/ou níveis de ATP intracelulares que são essenciais à luciferase para oxidar a luciferina e gerar luz (resultados obtidos entre 18-24 horas após cultura). No entanto, este teste carece ainda de validação clínica e standardização, uma vez que existem factores múltiplos que intervêm na regulação da expressão do gene luciferase (13).

PISTAS DE INVESTIGAÇÃO

A prioridade deve dirigir-se à escolha de regimes mais apropriados, baseados não só em padrões de susceptibilidade mas também consoante o estado imunitário. A este respeito deve dizer-se que, por exemplo, se constatou a diminuição da actividade bactericida da Pirazinamida nos macrófagos em doentes com SIDA e CD4 <100/mm³ (15).

Concomitantemente, será necessário progredir na pesquisa da abertura de potenciais canais na parede (poros), permitindo a passagem de solutos hidrófilos, ultrapassando assim os problemas ligados à parede bacteriana (16).

Outro aspecto a ter em conta será o desenvolvimento de sistemas eficientes de transporte de drogas, como por exemplo, no interior de macrófagos ou lipossomas.

Por último, compreender os mecanismos genéticos de resistência à Pirazinamida e Etambutol, identificando genes, de modo a conceber um teste baseado em sondas DNA e, posteriormente, desenvolver drogas que terão como alvos preferenciais esses genes.

ESTRATÉGIA DA PREVENÇÃO

A metodologia para diminuir o nível de resistências, nomeadamente a taxa de resistências adquiridas terá de passar, primeiramente, por medidas de Saúde Pública como sejam a identificação e cura rápida dos casos.

Segundo a OMS (4,17), este desiderato será atingido quando a taxa de tratamentos com sucesso for superior a 85%, reduzindo significativamente o nível das resistências adquiridas e, simultaneamente, contribuirá para uma decréscimo da incidência de resistência primária no futuro. Por outro lado, uma taxa de insucesso terapêutico superior a 5% será um indicador de tratamento inadequado (acarretando também níveis elevados de resistência inicial), o que torna o estabelecimento de um sistema de vigilância das resistências uma prioridade urgente.

Outra estratégia de intervenção deverá incidir na actualização e treino das organizações e profissionais envolvidos nesta luta, norteados pela análise crítica dos resultados da sua actividade, leia-se resultados da terapêutica (casos curados, falências, abandonos e mortes), tendo em mente como objectivo primordial a melhoria dos níveis de aderência (18).

Os programas de luta antituberculosa deverão ainda emprender todos os esforços conducentes à melhoria dos níveis de aderência à terapêutica, como sejam o fornecimento adequado e gratuito dos medicamentos, a toma controlada ("DOT") e o uso de combinações em doses fixas, que poderão idealmente ser coadjuvados pelo doseamento sérico dos fármacos, nas situações de risco (19).

Por último, afigura-se imprescindível a implementação de um sistema de vigilância de resistências,

com o objectivo de obter informação actualizada sobre os níveis de prevalência de resistências na comunidade (17-18).

PROGRAMA DE VIGILÂNCIA GLOBAL

Neste sentido, a OMS (17) elaborou um Programa de Vigilância Global de resistências aos antibacilares, cuja estratégia subjacente passou pela criação de uma rede de 20 laboratórios supranacionais de referência (entre os quais o Laboratório de Micobacteriologia do INSA no Porto), cujas estirpes de referência são enviadas para o Laboratório Coordenador no Canadá, com vista ao estudo dos padrões de susceptibilidade e aferição da qualidade interlaboratorial.

Simultaneamente os diferentes países comprometeram-se a assegurar a reprodutibilidade e representatividade dos dados clínicos coligidos relativamente às populações em estudo, sendo consideradas prioritárias, para efeitos deste Programa, as áreas que preenchem os seguintes critérios: densamente povoadas, elevada prevalência de tuberculose, altas taxas de falência terapêutica, abandonos e retratamentos ou sempre que os indicadores de desempenho do programa da luta antituberculosa sejam desconhecidos.

A análise dos resultados até à data disponíveis demonstrou um bom nível de concordância para a Isoniazida e Rifampicina, embora menor para o Etambutol e a Estreptomina.

Em conformidade, a OMS recomendou alterações nos programas se a resistência inicial atingir 5% para qualquer uma das drogas utilizadas na fase de tratamento intensivo.

Por outro lado, o facto de se registarem níveis elevados de resistência adquirida (traduzindo fraca *performance* dos programas com elevada sobrecarga), não será sinónimo, por si só, de um aumento significativo da taxa de falência dos retratamentos, desde que não haja resistência combinada HR. No entanto, esta situação deverá requerer acção correctiva com vista à melhoria das taxas de cura.

SITUAÇÃO EM PORTUGAL

De seguida, apresentamos os dados fornecidos pela Direcção Geral de Saúde respeitantes à contribuição do nosso país, nos anos de 1995/96 (20), para o estudo de vigilância global promovido pela OMS acima referido (Quadro III), cuja interpretação deverá estar condicionada aos seguintes indicadores de ordem epidemiológica (para o período em análise):

- Incidência da tuberculose: 56/100.000
- VIH (+) - 6,7%
- % de tratamentos curtos - 60%

Salientamos os dados que indicam uma taxa de resistência global primária de 13,3% contra 38,5% de resistência adquirida.

Também chamamos a atenção para a importância das taxas de resistência primária para a Isoniazida

(6,8%) e para a Rifampicina (1,9%).

Estes valores apesar de poderem significar que uma proporção significativa de doentes com tratamento anterior inadequado possa ter sido incluída erradamente no grupo de casos novos, deverão constituir um sinal de alerta uma vez que preenchem um dos critérios atrás preconizados pela OMS para a introdução de alterações nos programas de controle da doença, nomeadamente a inclusão sistemática de uma 4ª droga na fase intensiva.

No que concerne aos casos de resistência à Isoniazida associada a outro antibacilar a incidência atingiu os 3,6% na primária e 6,3% na adquirida. Relativamente à Rifampicina associada a outro antibacilar estes valores foram respectivamente de 0,14% e zero.

Por último, todos os casos de multirresistência (HR) totalizaram 1,8% para a resistência primária e 18,8% para a resistência adquirida.

QUADRO III
Perfil de Resistências em Portugal (DGS-1995/96)

		Primária		Adquirida	
		n	%	n	%
Total amostras		731	88,4	96	11,6
Resistência global		97	13,3	37	38,5
Mono resistência	H	11	1,5	4	4,2
	S	46	6,3	9	9,4
Resistência HR	HR	2	0,27	4	4,2
	HRE	-	-	2	2,1
	HRS	9	1,23	8	8,3
	HRSE	2	0,27	4	4,2
H + outra	HS	26	3,6	6	6,3
R + outra	RS	1	0,14	-	-
Qualquer H		50	6,8	28	29,2
Qualquer R		14	1,9	18	18,8

BIBLIOGRAFIA

1. YEW WW, CHAU CH. Drug-resistant tuberculosis in the 1990s. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1184-1192.
2. RASTOGI N et al. Emergence of multiple-drug resistant tuberculosis: fundamental and applied research aspects, global issues and current strategies. *Res. Microbiol.* 1993; 144: 103-158.
3. VARELDZIS BP, GROSSET J et al. Drug resistance tuberculosis: laboratory issues. *Tubercle Lung Dis.* 1994; 75: 1-7.
4. TUBERCULOSIS PROGRAMME WORLD HEALTH ORGANIZATION Geneva, and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO TB/94.178.
5. CHAULET P, RAVIGLIONE M, BUSTREO F. Epidemiology, control and treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Drugs.* 1996; 52 Suppl 2: 103-108.
6. CHAULET P, BOULAHBAL F, GROSSET J. Surveillance of drug resistance for tuberculosis control: why and how? *Tubercle Lung Dis.* 1995; 76: 487-492.
7. LAMBREGTS VW, VEEN J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tubercle Lung Dis.* 1995; 76: 455-459.
8. KRITSKI AL et al. Retreatment Tuberculosis Cases - Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest.* 1997; 111: 1162-1167.
9. MAHMOUDI A, ISEMAN MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. *JAMA.* 1993; 270: 65-68.
10. DOOLEY SW, JARVIS WR et al. Multidrug-resistance Tuberculosis. *Annals of Internal Medicine.* 1992; 117: 257-259.
11. GANGADHARAM PRJ. Drug Resistance in Tuberculosis. In: *Tuberculosis - A Comprehensive International Approach.* Marcel Dekker, Inc. New York 1993; 293-328.
12. PRETORIUS GS, SIRGEL FA, SCHAAF HS, HELDEN PD et al. Rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* - rapid detection and implications in chemotherapy. *S. Afri. Med. J.* 1996; 86: 50-55.
13. MENDES B. Novos Avanços no Diagnóstico da Tuberculose. *Boletim H.P.V.* 1997; 1: 3-14.
14. PERES H, BICO J. Tuberculose multirresistente - um problema ignorado em Portugal. *Rev Port Pneumol.* 1996; 6: 381-385.
15. HEYM B, HONORÉ N et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet.* 1994; 344: 293-298.
16. COLE ST, TELENTI A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J.* 1995; 8, Suppl 20: 701s-713s.
17. WHO. Tuberculosis - The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis. Drug-Resistance Surveillance. *Weekly Epidemiological Record.* 1996; 71: 281-288.
18. WHO /IUATLD: Antituberculosis Drug Resistance: is it worth measuring? *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996; 51: 299-302.
19. WEIS SE, SLOCUM PC et al. Effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *NEJM.* 1994; 330: 1179-1184.
20. DIRECÇÃO GERAL DE SAUDE. Profile for Antituberculosis Drug Resistance Surveillance Country Portugal (unpublished data). 1997.