



AVALIAÇÃO DE INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE NO BRASIL

EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF TUBERCULOSIS IN BRAZIL

Gabriela Melo de Oliveira¹

Tatiane Ferreira Petroni²

RESUMO: A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e crônica, cujo agente etiológico é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. O Brasil ocupa o 17º lugar entre os 22 países que são responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose, e com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) houve o retorno da doença e surgimento de cepas multirresistentes. O objetivo deste trabalho foi avaliar os indicadores epidemiológicos da tuberculose no Brasil no período de 2003 a 2013. No Brasil, houve uma redução no coeficiente de incidência da doença ao longo de 10 anos (de 44,4 para 36,7/100 mil). No entanto, um aumento de 2% na incidência em casos de coinfeção tuberculose-HIV e o aumento de novos casos de tuberculose resistentes e multirresistentes às drogas. Privados de liberdade e indígenas são os mais acometidos, e é a estes que estratégias de controle devem ser direcionadas.

Palavras-chave: Diagnóstico; Epidemiologia; Fisiopatologia; Tuberculose.

ABSTRACT: Tuberculosis is an infectious and chronic disease, whose etiologic agent is *Mycobacterium tuberculosis*. Brazil ranks 17th among the 22 countries that account for 80% of all TB cases, and with the advent of AIDS it was observed a return of the disease and the emergence of multidrug-resistant strains. The objective of this study was to evaluate the epidemiological indicators of tuberculosis in Brazil from 2003 to 2013. In Brazil, there was a reduction in the incidence rate of the disease over 10 years (from 44.4 to 36.7/100.000). However, an increase of 2% in the incidence of cases of TB-HIV co-infection and multidrug-resistant tuberculosis were observed. Deprived of freedom and indigenous are the most affected people, and to these groups that control strategies should be directed.

¹ Graduada em Biomedicina pelo Unitoledo Araçatuba

² Biomédica, doutora em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina, Docente e Coordenadora do Curso de Biomedicina Unitoledo

Key words: Diagnosis; Epidemiology; Pathophysiology; Tuberculosis

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença que se caracteriza por ser infecciosa e crônica, que compromete principalmente os pulmões, mas podem ocorrer nos gânglios, rins, ossos, meninges ou outros locais do organismo. O agente etiológico da tuberculose é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida antigamente como *Bacilo de Koch- BK*, cuja forma de transmissão é por via aérea a partir da inalação de gotículas contendo o bacilo expelido pela fala, tosse ou espirro (BRASIL, 2016).

No Brasil são notificados anualmente cerca de 70 mil novos casos e a ocorrência de óbitos pela doença é de 4,6 mil. Entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose, o Brasil ocupa o 17º lugar (SÃO PAULO, 2016).

O diagnóstico precoce da doença, seja ele clínico ou laboratorial, é importante, pois permite o início do tratamento e a quebra no ciclo de transmissão do bacilo. O diagnóstico clínico é feito pela observação de tosse seca (podendo apresentar sangue ou pus), febre baixa, sudorese noturna, falta de apetite, palidez, emagrecimento acentuado, rouquidão, fraqueza, prostração, dificuldade de respiração, colapso do pulmão, acúmulo de pus na pleura (SÃO PAULO, 2016). O diagnóstico laboratorial ocorre por meio de baciloscopia direta do escarro, radiologia de tórax, prova tuberculínica (PPD), biologia molecular e isolamento do micro-organismo na cultura, sendo este considerado padrão ouro (SILVA JR, 2004). O tratamento consiste na administração dos medicamentos isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E), por período que varia de seis meses a um ano (SUS, 2016).

Considerando que a tuberculose retornou como grave problema de saúde pública após o advento da AIDS, e foi agravada pelo surgimento nos últimos anos de cepas multirresistentes, o conhecimento sobre a patologia e seu diagnóstico, bem como a avaliação constante de indicadores epidemiológicos tornam-se importantes a fim de que medidas para o controle da mesma possam ser adotadas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os indicadores epidemiológicos da tuberculose no Brasil no período de 2003 a 2013.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a fisiopatologia da tuberculose e os métodos diagnósticos disponíveis, com enfoque no diagnóstico laboratorial.

Analisar os indicadores epidemiológicos da tuberculose no período de 2003 a 2013 a fim de reconhecer o perfil da doença e grupos de risco, que possam contribuir para adoção de estratégias para o controle da doença.

3. JUSTIFICATIVA

Por ser a tuberculose grave problema de saúde pública no Brasil, e devido ao aumento no número de cepas resistentes aos antimicrobianos, torna-se importante o conhecimento acerca desta patologia e os índices epidemiológicos a fim de nortear a elaboração de medidas de controle.

4. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura em periódicos especializados disponíveis em meio eletrônico e dados epidemiológicos foram obtidos através do site Portal da Saúde do SUS. As referências utilizadas tiveram como fonte, bancos de dados da internet como Google Acadêmico, PubMed, além de livros-texto de Microbiologia disponíveis na Biblioteca do Centro Universitário Toledo de Araçatuba- Unitoledo.

5. DESENVOLVIMENTO

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica que compromete principalmente os pulmões, mas pode ocorrer nos gânglios, rins, ossos, meninges ou outros locais do organismo. No ano de 1882 o médico alemão Robert Koch conseguiu identificar o agente

etiológico da tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch- BK).

Koch identificou que o microrganismo causador da doença era uma bactéria em forma de pequenos bastões, um patógeno intracelular facultativo, de crescimento lento, aeróbio obrigatório que pertence à família *Mycobacteriaceae* e que é adquirida através de partículas de aerossóis infectados, o qual atinge os alvéolos pulmonares e pode ser fagocitada por macrófagos do local.

Diversos fatores são relacionados à infecção, dentre elas, condições precárias de vida, a má qualidade de alimentação, moradias pouco ventiladas e pequenas para o número de moradores e a falta de higiene. De acordo com o Portal de Saúde o que contribui para o adoecimento por tuberculose é o sistema imunológico debilitado, pobreza e a má distribuição de renda. Alguns grupos populacionais, devido às condições de saúde e de vida a que estão expostos, estão mais suscetíveis à infecção, tais como indígenas, os privados de liberdade, portadores de HIV/AIDS e pessoas em situação de rua.

Ao atingir os alvéolos pulmonares e ser fagocitada por macrófagos do local, *M. tuberculosis* apresenta mecanismo de escape ao conseguir migrar do interior das vesículas de fagocitose para o citoplasma, podendo então multiplicar-se dentro dos macrófagos ou em outras células do organismo. Este microrganismo tem a capacidade de permanecer em latência durante anos no granuloma formado pela reação tecidual, e reativar posteriormente em caso de falha das defesas do hospedeiro (MOUTINHO, 2010).

O mecanismo imunitário é mediado por células englobando o sistema macrófago-célula T. O macrófago alveolar ativado atuando na destruição dos bacilos, e os linfócitos T ativados por antígenos de *M. tuberculosis*, produzindo linfocinas, os quais atraem os macrófagos para a infecção para serem ativados (ROSEMBERG, 2001).

M. tuberculosis utiliza um mecanismo de escape que ocorre por meio de moléculas como o ESAT-6, o qual inibe a produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (IFN- γ), que conseqüentemente não ativa a apoptose. A lipoproteína de 19KDa interage com os receptores do tipo Toll 2 (TLR2) induzindo a resposta inflamatória, uma vez que TLR2 aumenta a secreção de interleucina 10 (IL-10) e linfócitos do tipo Th2 para tentar controlar a resposta inflamatória.

Bacilos de *M. tuberculosis* quando inalados são apresentados para os linfócitos TCD4+ pelo complexo de histocompatibilidade principal II (MCH II), presentes em células apresentadoras de antígenos (APCs), com a finalidade de gerar uma resposta imunológica e controlar o microrganismo. Pode permanecer no período de latência no granuloma por

anos e reativar por consequência de uma doença de base que debilita o sistema imunológico (MOUTINHO, 2010).

A resistência à doença é determinada pelo tipo de resposta imune contra o patógeno. Ainda assim, mesmo o hospedeiro produzindo mecanismo de defesa, *M. tuberculosis* consegue escapar dentro do granuloma. Os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem linfócitos T e macrófagos, além de citocinas antimicobacterianas como o IFN- γ e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a produção dos óxidos tóxicos derivados do nitrogênio e a lise no fagolisossomo (MOUTINHO, 2010).

O diagnóstico clínico é dado pela observação de tosse seca com sangue (hemoptise), febre baixa, sudorese noturna, falta de apetite, palidez, emagrecimento acentuado, rouquidão, fraqueza, prostração, dentre outros. O diagnóstico laboratorial é baseado principalmente em teste tuberculínico, baciloscopia e radiografias do tórax.

O diagnóstico laboratorial inicial envolve a baciloscopia direta do escarro, embora outras amostras biológicas, como lavado brônquico e bronco-alveolar, urina e outros líquidos, secreções ganglionares possam ser utilizadas. É um exame inicial, rápido, de baixo custo, mas que apresenta limitações na sensibilidade do teste. Para a realização deste exame, recomenda-se a coleta de duas amostras de escarro, colhidas preferencialmente pela manhã. A segunda amostra é solicitada conforme resultado da primeira análise. No laboratório é realizada a confecção do esfregaço seguido pela coloração pelo método de Ziehl-Neelsen, o qual evidencia os bacilos da tuberculose de cor vermelha pelo uso da fucsina (SILVA JR, 2004), conforme ilustração abaixo (Figura 1).

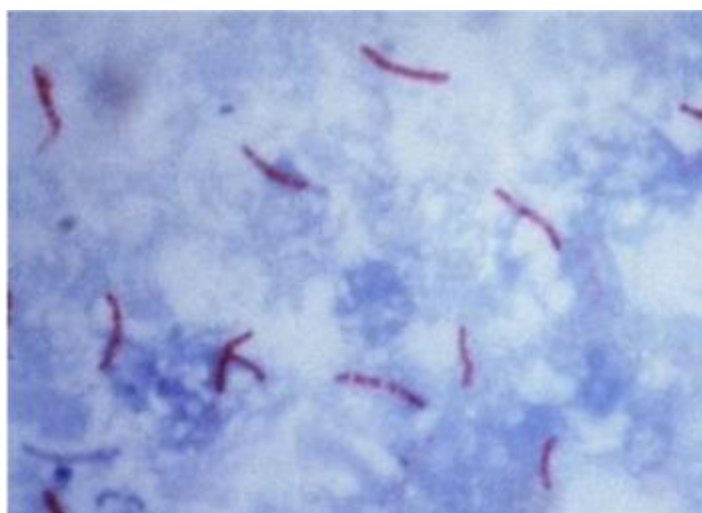


Figura 1. *M. tuberculosis* corado pelo método de Ziehl-Neelsen

A radiologia de tórax tem como função a avaliação de doença pulmonar associada e a avaliação da evolução da mesma.

Para a prova tuberculínica (PPD) é usado o PPD RT23, que consiste na aplicação de uma dose de 0,1 ml no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo por via intradérmica. Com régua milimetrada após 72 a 96 horas da aplicação é medido o diâmetro transversal da área. Os resultados são baseados nos seguintes valores: 0 mm a 4mm (não infectado ou com hipersensibilidade reduzida), 5 a 9mm (indivíduo infectado, vacinado com BCG ou atípicas), 10mm ou mais (infectado ou BCG recente) (SILVA JR, 2004).

A biologia molecular é uma técnica moderna que vem sendo aplicada no diagnóstico da tuberculose. Os ensaios moleculares permitem a detecção de quantidades mínimas de material genético do bacilo, e não exige que o mesmo esteja viável para sua detecção. A amplificação do ácido nucléico, através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), está indicada nos casos com baciloscopia do escarro positiva para confirmação rápida do diagnóstico de TB ou de outra micobactéria.

Outra técnica molecular indicada para a detecção de cepas de micobactérias multidroga-resistentes (TB-MDR), que utiliza sonda molecular, já encontra-se disponível. Ela consiste em detectar os genes *rpoB* e *katG/inhA*, associados à presença de resistência a rifampicina e isoniazida respectivamente (LEMOS, 2008).

O padrão ouro para diagnóstico de tuberculose é, no entanto, o isolamento do micro-organismo em meio de cultura Lowestein-Jensen ou Ogawa-Kudoh. Embora tenha a desvantagem da demora no crescimento do bacilo, o qual pode demorar semanas; e a exigência do bacilo estar viável, esta apresenta como vantagem a possibilidade de identificação da espécie (SILVA JR, 2004). A cultura é indicada em casos de cultura suspeita de resistência bacteriana a fármacos, suspeitos de tuberculose pulmonares persistentemente negativos ao exame direto e diagnóstico de formas extrapulmonares (como meningoencefálica, renal, pleural, óssea ou ganglionar).

O tratamento da tuberculose dura no mínimo seis meses. No Brasil, os medicamentos usados nos esquemas padronizados para a tuberculose são a isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E). A isoniazida age inibindo um componente importante da parede bacteriana que é a síntese do ácido micólico; a rifampicina (R) age em células sensíveis inibindo a atividade da RNA polimerase DNA-dependente, mais especificamente com RNA polimerase bacteriana. A pirazinamida (Z) age inibindo a síntese do ácido micólico e o etambutol (E) inibe a incorporação de ácido

micólico à parede celular bacteriana (MEDICINANET, 2016).

A tuberculose é curável desde que a bactéria tenha sensibilidade aos medicamentos anti-tuberculose. A quimioterapia cura quase todos os casos de tuberculose (BARROSO, Elizabeth Clara et al, 2004), porém é curável desde que seja corretamente seguida a quimioterapia com as medicações adequadas, que seja respeitado o uso por tempo suficiente e que doses corretas sejam administradas sob supervisão médica. Seguindo estas orientações é possível evitar a persistência bacteriana e a resistência da mesma às drogas. Desta forma, o tratamento não deve ser interrompido a menos que uma revisão clínica e laboratorial determine mudanças da medicação; e é de responsabilidade do serviço de saúde (SUS) garantir os meios necessários para o tratamento adequado de todo indivíduo diagnosticado com tuberculose (SILVA JR, 2004).

Com relação à situação epidemiológica da tuberculose no Brasil nos últimos anos, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), no ano de 2012 foram registrados 71.230 novos casos da doença no Sinan.

Conforme observado na Figura 2, no ano de 2012, houve uma taxa de incidência de 36,7/ 100.000 habitantes para todas as formas de tuberculose; de 20,7/100 mil para os casos bacilíferos e 5,3/100 mil para casos extrapulmonares. É interessante observar que de 2003 a 2012, houve uma queda na incidência para todos os parâmetros (Figura 2).

Considerando que os fatores predisponentes para tuberculose são pobreza, condições precárias de habitação, privação de liberdade, moradias pouco ventiladas, falta de higiene, dentre outros, uma melhoria nestes índices justificaria a redução destes coeficientes.

Coeficiente de incidência da tuberculose* Brasil, 2003-2012

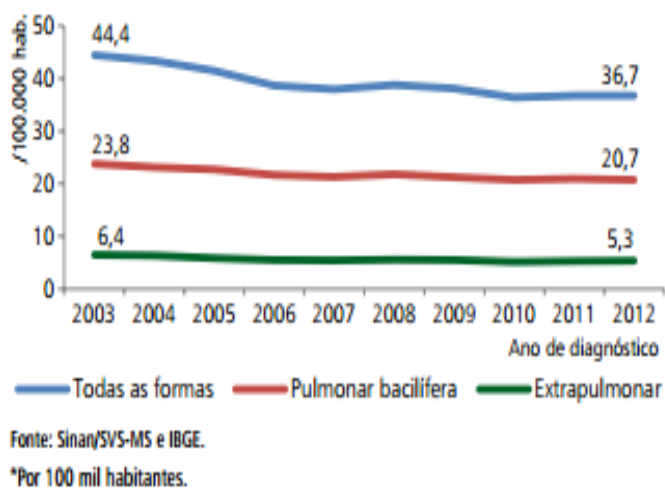


Figura 2. Coeficiente de incidência da tuberculose.*Brasil, 2003-2012.

Fonte: Brasil, 2014

Diferentemente do que foi observado acima, houve um aumento na incidência de 2% de 2003 a 2012 em casos em que ocorre coinfeção tuberculose-HIV (Figura 3).

O HIV debilita o sistema imunológico por destruir as células TCD4+ responsáveis pela defesa do hospedeiro, e essenciais para o controle do bacilo da tuberculose (SILVA JR, 2004). Outra particularidade de pacientes HIV-positivos é o fato do teste intradérmico (PPD) poder ser não reator nestes pacientes. Nestes casos, o tratamento com anti-retrovirais, à medida que diminui a imunodeficiência, poderia aumentar a resposta ao teste PPD além de reduzir a incidência e a mortalidade devido à tuberculose (LEMOS, 2008).

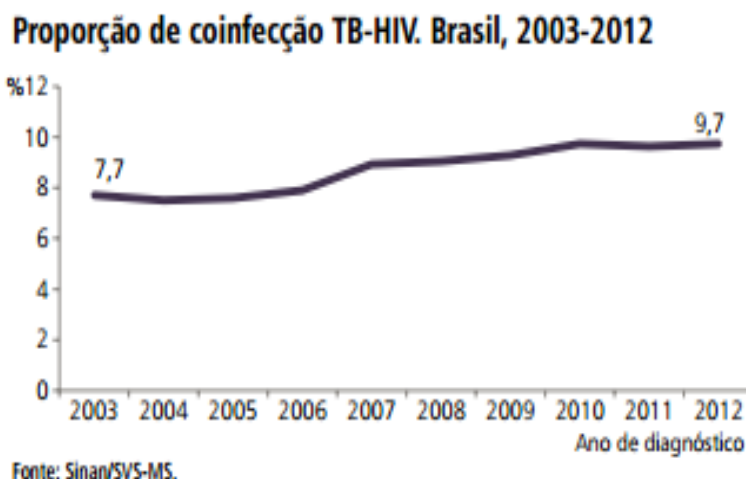


Figura 3. Proporção de coinfeção TB-HIV. Brasil, 2003-2012.

Fonte: Brasil, 2014

A incidência quanto ao sexo, houve predomínio do sexo masculino, sendo a faixa etária de 15 a 60 anos os mais acometidos. Já a mortalidade por tuberculose está relacionada por causa básica e associada e TB-HIV. Entre janeiro e junho de 2013 surgiram novos casos de tuberculose resistentes e multirresistente às drogas: 340 resistentes às drogas (TBDR) e 238 resistentes a múltiplas drogas (TBMDR) (Tabela 1).

É comum observar um grande número de desistências tão logo haja uma melhora no estado geral, e este abandono do tratamento, favorece o surgimento de cepas resistentes às drogas de escolha. A prevalência de multirresistência a fármacos é maior em pacientes HIV positivos, e métodos rápidos de diagnóstico e de determinação de sensibilidade às drogas são importantes neste caso.

Uma estratégia utilizada a fim de reduzir os casos de cepas TBDR é o Tratamento Diretamente Observado (TDO), o qual consiste na presença de profissionais da saúde, pessoas capacitadas ou sob monitoramento de enfermeiros na observação da ingestão dos medicamentos pelos pacientes (BRASIL, 2016), garantindo assim a continuidade e eficácia do tratamento e redução do abandono.

Tabela 1 Indicadores epidemiológicos da tuberculose. Brasil, 2012-2013.

**Indicadores epidemiológicos da tuberculose.
Brasil, 2012-2013**

CARGA DA TUBERCULOSE – 2012	NÚMERO	COEFICIENTE /100 mil hab.
Incidência de todas as formas	71.230	36,7
Incidência de Baar+	40.152	20,7
Incidência por sexo		
Masculino	47.609	50,1
Feminino	23.610	23,9
Incidência por faixa etária		
0 a 4 anos	880	6,3
5 a 14 anos	1.508	4,6
15 a 39 anos	35.785	43,4
40 a 59 anos	23.207	52,8
60 anos e mais	9.703	46,4
Incidência de coinfeção TB-HIV	6.932	3,6
Mortalidade por causa básica	4.682	2,4
Mortalidade por causa associada	2.720	1,4
Mortalidade por causa básica + associada	7.402	3,8
NÚMERO DE CASOS NOVOS DE TBDR – JAN. A JUN., 2013		
Esquema especial		366
TBDR ¹		340
TBMR ²		238

Fonte: Sinaq/MS-SVS.

¹Tuberculose resistente às drogas.

²Tuberculose multirresistente.

Fonte: Brasil, 2014

Conforme descrito na tabela 2, a cada 100 mil habitantes o coeficiente de incidência é de 935,8 para os privados de liberdade (PPL), 93,5 para indígenas, 61,2 para pretos e menor incidência nos negros com 38,4. A coinfeção TB-HIV é maior entre PPL e pretos e menor entre negros e indígenas. O abandono do tratamento varia entre 7 a 12%, já a cura entre 69,1 a 76,5% (Tabela 2).

Tabela 3 Indicadores epidemiológicos e operacionais segundo a população privada de liberdade e por raça/cor, 2012.

Indicadores epidemiológicos e operacionais segundo a população privada de liberdade e por raça/cor, 2012

INDICADORES	PPL ¹	NEGROS ²	PRETOS	INDÍGENAS
População	548.003	96.795.294	14.517.961	817.963
Número de casos novos	5.128	37.215	8.883	765
Coefficiente de incidência (/100 mil hab.) ³	935,8	38,4	61,2	93,5
Coefficiente de incidência de coinfeção TB-HIV (/100 mil hab.) ³	8,3	3,5	6,2	3,4
% de casos novos com realização de testagem anti-HIV	54,6	52,7	54,4	53,3
% de casos de retratamento com realização de cultura de escarro	34,3	25,7	25	31,5
% de cura de casos novos ⁴	74,5	72,2	69,1	76,5
% de abandono de tratamento dos casos novos ⁴	8,5	9,6	12	7

Fonte: Sinan/SVS-MS.

Dados populacionais: Conselho Nacional de Justiça para PPL e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

¹PPL: população privada de liberdade.

²Dados com utilização do somatório das categorias preto e pardo.

³Para os cálculos segundo raça/cor (indígenas, pretos e negros), utilizaram-se dados do Censo de 2010. Para a PPL, dados de 2012.

⁴Ano de diagnóstico: 2011.

Fonte: Brasil, 2014

Estes dados permitem identificar o perfil atual da doença no Brasil, e ao identificar os grupos de risco e fatores predisponentes encontrados nestes grupos, é possível focar as estratégias para o controle da mesma nestes grupos.

Dentre as estratégias de controle encontram-se a melhoria de presídios, da qualidade das celas, com ambientes arejados, poucas pessoas e higienização destas. Outra possibilidade é a confirmação precoce de pacientes HIV-positivos para que possa ser iniciado tratamento anti-retroviral e com isto a melhora do sistema imunológico e resposta à infecção.

A desigualdade social leva um determinado grupo de pessoas a viver em situações precárias onde não há saneamento básico, portanto, melhores condições para populações de baixa renda possibilitaria o controle da disseminação da tuberculose.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é uma realidade da saúde no país, e o profissional biomédico necessita conhecer a fisiopatologia da doença, sua epidemiologia e formas de diagnóstico para que possa colaborar com o clínico para o início imediato do tratamento e quebra da cadeia de transmissão.

REFERÊNCIAS

BARROSO, Elizabeth Clara et al. Ocorrência de tuberculose doença entre contatos de tuberculose sensível e multirresistente. J. bras.pneumol. [online]. 2004, vol.30, n.4, pp.311-318.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. J. bras. pneumol. [online]. 2004, vol.30, suppl.1, pp.S57-S86.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil. Indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília-DF. 2014.

CARVALHO, Luiz Gustavo Miranda de; BUANI, AnabelliZanchetta; ZOLLNER, Maria Stella Amorim da Costa e SCHERMA, Alexandre Prado. Co-infecção por Mycobacterium tuberculosis e vírus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). J. bras.pneumol. [online]. 2006, vol.32, n.5, pp.424-429.

Coinfecção tuberculose/HIV. J. bras. pneumol. [online]. 2008, vol.34, n.10, pp.753-755.

DALCOLMO, Margareth Pretti; ANDRADE, Mônica Kramer de Noronha and PICON, Pedro Dornelles. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev. Saúde Pública [online]. 2007, vol.41, suppl.1, pp.34-42. ISSN 1518-8787.

MOUTINHO, Ivana Lúcia Damásio. TUBERCULOSE: Aspectos imunológicos na infecção e na doença. Revista Médica De Minas Gerais: IEPS, v. 21.1, 24/03/2010.

NOGUEIRA, Jordana de Almeida et al. Enfoque familiar e orientação para a comunidade no controle da tuberculose. Rev. bras. epidemiol. [online]. 2011, vol.14, n.2, pp.207-216.

OLIVEIRA, Gisele Pinto de et al. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. Rev. bras. epidemiol. [online]. 2012, vol.15, n.3, pp.468-477.

ROSEMBERG José. Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e atualização. Bol. Pneumol. Sanit. [online]. 2001, vol.9, n.1, pp.35-59.

SÃO PAULO. Secretaria da Saúde. Tuberculose: banco de dados. Disponível em: <<http://www.cve.saude.sp.gov.br/tuberculose/>>. Acesso em: 29 mar. 2016.

SÃO PAULO. Secretaria da Saúde. Portal da saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11045&Itemid=674>. Acesso: 15 abr. 2016.

SÃO PAULO. Secretaria da Saúde. Divisão de controle da tuberculose. Disponível em: <<http://www.cve.saude.sp.gov.br/tuberculose/>>. Acesso: 15 de abr. 2016.

SÃO PAULO. Centro de vigilância epidemiológica Professor Alexandre Vranjac, 2016.

SILVA JR., Jarbas Barbosa da. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. J. bras.pneumol., São Paulo , v. 30, supl. 1, p. S57-S86, jun. 2004

Bulas

Etambutol. Disponível em:<<http://www.medicinanet.com.br/bula/2310/etambutol.htm>>. Acessado: 26 de Abril 2016.

Isoniazida. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/2878/isoniazida.htm>>. Acessado: 26 de Abril 2016.

Pirazinamida. Disponível em:<<http://www.medicinanet.com.br/bula/4109/pirazinamida.htm>>. Acessado: 26 de Abril 2016.

Rifampicina. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/4524/rifampicina.htm>>. Acessado: 26 de Abril 2016.