



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS DE OLIVEIRA SIMÕES PEREIRA

***"TUBERCULOSE RESISTENTE À RIFAMPICINA EM DOENTE VIH
POSITIVO COM MÁ ADESÃO À TERAPÊUTICA"- Caso Clínico***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROFESSOR DOUTOR TIAGO ALFARO

DOUTOR PAULO CRAVO ROXO

ABRIL/2023

"TUBERCULOSE RESISTENTE À RIFAMPICINA EM DOENTE VIH POSITIVO COM MÁ ADESÃO À TERAPÊUTICA"- Caso Clínico

Autores:

I. Pereira¹.

P. Cravo Roxo².

T. Alfaro³.

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

² Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra, Portugal.

³ Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

A correspondência deverá ser endereçada a Inês de Oliveira Simões Pereira.

Morada institucional: Faculdade de Medicina - Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra, Portugal.

Endereço eletrónico: uc2017242115@student.uc.pt

Lista de abreviaturas

TB - Tuberculose

M. tuberculosis – *Mycobacterium tuberculosis*

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

OMS – Organização Mundial da Saúde

R-TB - Tuberculose resistente

MDR-TB – Tuberculose multirresistente

XDR-TB – Tuberculose extensamente resistente

CDP – Centro de Diagnóstico Pneumológico

TARV – Terapêutica antirretroviral

SU – Serviço de urgência

CHBV - Centro Hospitalar do Baixo Vouga

Rx – Radiografia

ECD – Exame complementar de diagnóstico

SpO₂ – Saturação periférica de oxigénio

LDH – Lactato desidrogenase

PCR – Proteína C reativa

TFG – Taxa de filtração glomerular

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARN - Ácido ribonucleico

Resumo

A tuberculose continua a ser uma importante causa de morte a nível mundial. Apesar dos progressos já feitos, vários fatores continuam a condicionar um tratamento ineficaz: coinfeção por VIH; má adesão à terapêutica instituída; desenvolvimento de resistências aos antibacilares.

Apresenta-se o caso de um doente co-infetado por *Mycobacterium tuberculosis* e VIH, que, por uma fraca adesão ao tratamento, acabou por desenvolver resistência à rifampicina. Iniciou um esquema terapêutico com antibacilares de segunda linha, porém manteve-se incumpridor. Mais tarde, desenvolveu sépsis com necessidade de internamento prolongado.

O desenvolvimento de resistências constitui um grave problema de saúde pública, comprometendo os objetivos definidos pela OMS para o ano de 2035, que visam erradicar a tuberculose epidémica. Condicionam o recurso a esquemas terapêuticos de segunda linha com múltiplos fármacos, muitas vezes menos eficazes, mais caros e com maior toxicidade.

É necessário desenvolver novas estratégias de tratamento e prevenção desta doença e, simultaneamente, efetuar um diagnóstico precoce, identificar fatores de risco que possam potenciar o desenvolvimento de resistências e evitar esquemas terapêuticos possivelmente ineficazes. Torna-se prioritário investir numa boa relação médico-doente e promover um acompanhamento próximo destes doentes, verificando se necessitam de outro tipo de apoios - psicológico, social e económico.

Palavras-chave: Tuberculose; VIH; resistência à rifampicina; má adesão à terapêutica.

Abstract

Tuberculosis remains a major cause of death worldwide. Despite the progress already made, several factors continue to condition an ineffective treatment: HIV co-infection; poor adherence to therapy; development of resistances to antituberculous drugs.

We present the case of a patient co-infected with *Mycobacterium tuberculosis* and HIV, who, due to poor adherence to treatment, ended up developing resistance to rifampicin. He started a therapeutic regimen with second-line antituberculous drugs, but remained non-compliant. He developed sepsis which required prolonged hospitalization.

The development of resistances represents a serious public health problem, compromising the objectives defined by the WHO for the year 2035, which aim to eradicate epidemic tuberculosis. They motivate the use of second-line therapeutic schemes with multiple drugs, often less effective, more expensive and with greater toxicity.

It is necessary to develop new strategies for the treatment and prevention of this disease and, at the same time, carry out an early diagnosis, identify risk factors that may enhance the development of resistances and avoid possibly ineffective therapeutic regimens. It is a priority to invest in a good doctor-patient relationship and to promote close monitoring of these patients, checking whether they need other types of support - psychological, social and economic.

Keywords: Tuberculosis; HIV; rifampicin resistance; poor adherence to therapy.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada majoritariamente pela micobactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e que, atualmente, continua a ser uma das principais causas de morte a nível mundial.¹ A co-infecção por *M. tuberculosis* e pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) constitui um desafio na terapêutica de ambas as patologias, dado que estas entidades potenciam o efeito patogénico uma da outra.^{2,3} A TB apresenta-se como uma das mais frequentes infeções oportunistas e a principal causa de morte em doentes VIH positivos. É responsável por acelerar o processo de deterioração imunológica e, ao mesmo tempo, aumenta a replicação viral. Já a infeção por VIH, é o principal fator de risco para o desenvolvimento de TB Primária (ativa).^{2,3} Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹, em 2020, a taxa de sucesso do tratamento com antibacilares de primeira linha, chegava aos 86 %, existindo variações entre algumas regiões do globo. Nos casos de co-infecção por estes dois agentes, a taxa de sucesso do tratamento era mais baixa, atingindo os 77 %.

Por outro lado, o desenvolvimento de resistências aos agentes antibacilares constitui mais um obstáculo ao sucesso do tratamento da TB, sendo considerado uma ameaça para a saúde pública a nível mundial. Estas podem surgir através de diversos mecanismos celulares e moleculares e numerosos fatores podem contribuir para o seu aparecimento, tais como a administração de um regime terapêutico inadequado, a má adesão ao mesmo, as condições socioeconómicas, a coexistência de outras doenças (VIH, diabetes, infeções fúngicas), o alcoolismo, o tabagismo, entre outros.^{4,5} Os diferentes níveis de resistência aos antibacilares permitem subdividir a tuberculose resistente em 3 grupos⁴:

- Tuberculose Resistente (R-TB): resistência a um dos antibacilares de primeira linha.
- Tuberculose Multirresistente (MDR-TB): resistência à Isoniazida e à Rifampicina, podendo, adicionalmente, ser também resistente a outros antibacilares de primeira linha.
- Tuberculose Extensamente Resistente (XDR-TB): preenche os mesmos critérios que a MDR-TB e tem também resistência a fluoroquinolonas e à bedaquilina ou ao linezolid (ou ambos).

Em 2016, registaram-se cerca de 10.4 milhões de novos casos de TB a nível global, sendo que 600 000 eram resistentes à rifampicina.⁶ O desenvolvimento de resistências veio dificultar as medidas de controlo e tratamento da TB. Este facto torna-se ainda mais problemático, quando temos um doente co-infetado com VIH.

Deste modo, apresenta-se o caso de um doente, seguido no Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de Coimbra, co-infetado com *M. tuberculosis* e VIH, que foi inicialmente tratado com antibacilares de primeira linha. O doente revelou dificuldades em aderir aos tratamentos, tendo posteriormente abandonado toda a terapêutica, incluindo a terapêutica antirretroviral (TARV). Acabou por desenvolver resistência à rifampicina e iniciou um esquema terapêutico com antibacilares de segunda linha, porém manteve a má adesão à terapêutica instituída. Em 2021, foi sujeito a um internamento de longa duração devido a um quadro de sépsis.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, atualmente com 46 anos, que recorreu ao serviço de urgência (SU) do Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV) a 20/02/2019 por persistência de candidíase orofaríngea. Tinha sido medicado com fluconazol oral, cerca de 6 dias antes, porém mantinha as queixas prévias de disfagia e constatou-se que se encontrava hipotenso e febril. É um doente infetado por VIH 1 que foi diagnosticado em 2002. Desde então, tem sido um mau cumpridor da terapêutica instituída e abandonou o seguimento em 2008. Em novembro do ano anterior, tinha estado internado por pneumocistose. Perante estes antecedentes e a má impressão clínica que apresentava à entrada no SU, ficou internado para estudo, tendo iniciado ceftriaxone empiricamente.

Ao terceiro dia de internamento, mantinha-se febril e iniciou quadro de franca dispneia. As saturações periféricas eram inferiores a 90% e a auscultação pulmonar detetou crepitações no 1/3 superior do hemitórax direito. Fez radiografia (Rx) torácica e esta revelou infiltrado bilateral com aspeto miliar. Posteriormente efetuou pesquisa do Bacilo de Koch na expetoração e o resultado foi positivo. Deste modo, foi estabelecido o diagnóstico de tuberculose miliar e foi iniciada terapêutica antibacilar quádrupla (esquema com rifabutina) e piridoxina. Registou-se melhoria significativa da sintomatologia respiratória, possibilitando o término da oxigenoterapia com boas saturações.

Tem alta hospitalar no dia 14 de março de 2019 e é instruído a dirigir-se ao CDP da sua área de residência para continuar a terapêutica antibacilar em ambulatório. No entanto, o doente manteve-se incumpridor, tanto a nível da terapêutica antibacilar, como da TARV.

Em fevereiro de 2020, foi documentada resistência à rifampicina com mutação do gene rpoB.

A 24 de junho de 2020, o doente é internado novamente, desta vez eletivamente, para tratamento endovenoso de uma retinite por Citomegalovírus. Mantinha o incumprimento terapêutico. Durante o internamento, manteve-se apirético, sem queixas respiratórias.

Foi discutido um esquema terapêutico mais adequado para o tratamento de uma tuberculose pulmonar resistente, tendo sido proposto:

- Levofloxacina 750 mg i.d.
- Bedaquilina 400mg i.d. por 14 dias passando depois para 200mg 3x por semana.
- Linezolide 600 mg i.d.
- Clofazimina 100 mg i.d.
- Cicloserina 500 mg i.d.
- Piridoxina 100 mg i.d.

Tem alta para ambulatório a 3 de julho de 2020.

Em 2021, foi sujeito a um internamento de longa duração, tendo dado entrada no dia 12 de abril e tido alta médica no dia 18 de junho. Recorreu ao SU do CHBV por um quadro de mal estar geral, astenia e tosse com 15 dias de evolução. A tosse era maioritariamente seca, pior de manhã e melhorava ao longo do dia. Também se queixava de diminuição do paladar e revelou que não urinava há cerca de 2 dias. Negava qualquer outra sintomatologia. Mantinha-se incumpridor relativamente às diferentes terapêuticas instituídas. Ao exame objetivo, encontrava-se hipotenso, com valores tensionais de 80/49 mmHg, taquicárdico, com 106 bpm, e febril (T: 38 °C). Não foi possível realizar auscultação cardiopulmonar por interposição do equipamento de proteção individual. O abdómen era mole, depressível e indolor à palpação. Sem edemas periféricos. Quanto a exames complementares de diagnóstico (ECD), tinha uma SpO₂ de 100 % e, analiticamente, apresentava linfopenia, LDH de 273, PCR de 4.68, Procalcitonina de 28.80 e lesão renal aguda. A gasometria não revelou insuficiência respiratória, mas tinha alcalémia (por alcalose respiratória), hipocaliemia grave e lactatos de 1.8. O Rx do Tórax e a ecografia renal não demonstraram alterações de relevo.

Iniciou antibioterapia de largo espectro por quadro séptico de origem bacteriana, tendo feito Vancomicina por 7 dias, Piperacilina/Tazobactam por 10 dias e, posteriormente, Meropenem durante 4 dias. Prosseguiu-se com a investigação do agente causal através de testes invasivos: punção lombar, broncofibroscopia, ecobroncoscopia e biópsia hepática. O agente nunca chegou a ser identificado.

A 4 de maio, foi reintroduzida a terapêutica antibacilar de 2ª linha e foi observada uma melhoria significativa do quadro clínico. A Bedaquilina foi substituída por Amicacina 250 mg 1id (a dose foi aumentada após melhoria da TFG, para 500mg 1id), por indisponibilidade hospitalar do primeiro fármaco. A melhoria clínica registada permitiu, 14 dias depois, a reintrodução da TARV. Iniciou corticoterapia, com Prednisolona 40mg 1id, concomitantemente, como prevenção de uma possível síndrome inflamatória de reconstituição imune, com desmame gradual nas semanas seguintes. A 8 de junho, o Linezolid foi suspenso temporariamente devido à sua mielotoxicidade, tendo sido responsável pelo surgimento de citopenias. Foi reintroduzido 10 dias depois, após melhoria das alterações presentes no hemograma.

O internamento ficou também marcado por outras intercorrências:

- Campilobacteriose intestinal, tratada com azitromicina por 3 dias.
- 3 episódios de eventuais crises epilépticas parciais: foi excluído evento agudo; fez eletroencefalograma; sem novos episódios.
- Intolerância gastrointestinal com a introdução da TARV, que resolveu pouco tempo depois.
- Disfunção renal mantida: possivelmente devido ao efeito da Vancomicina, juntamente com outros fármacos nefrotóxicos; observado pela Nefrologia.

O doente tem alta, após um internamento prolongado de 2 meses e 6 dias, e foi, mais uma vez, orientado para o CDP da sua área de residência.

Os dados mais recentes do CDP de Coimbra, onde é seguido, remontam a junho de 2022, nos quais é descrito que o doente tem cumprido a terapêutica instituída e que se encontrava sem queixas. Ao longo do tratamento com antibacilares, tem feito controlo analítico, mantendo valores normais de hemograma, função hepática e renal.

No entanto, aquando da obtenção do consentimento informado para a elaboração deste trabalho, em janeiro de 2023, o doente, mais uma vez, não estava a cumprir a medicação.

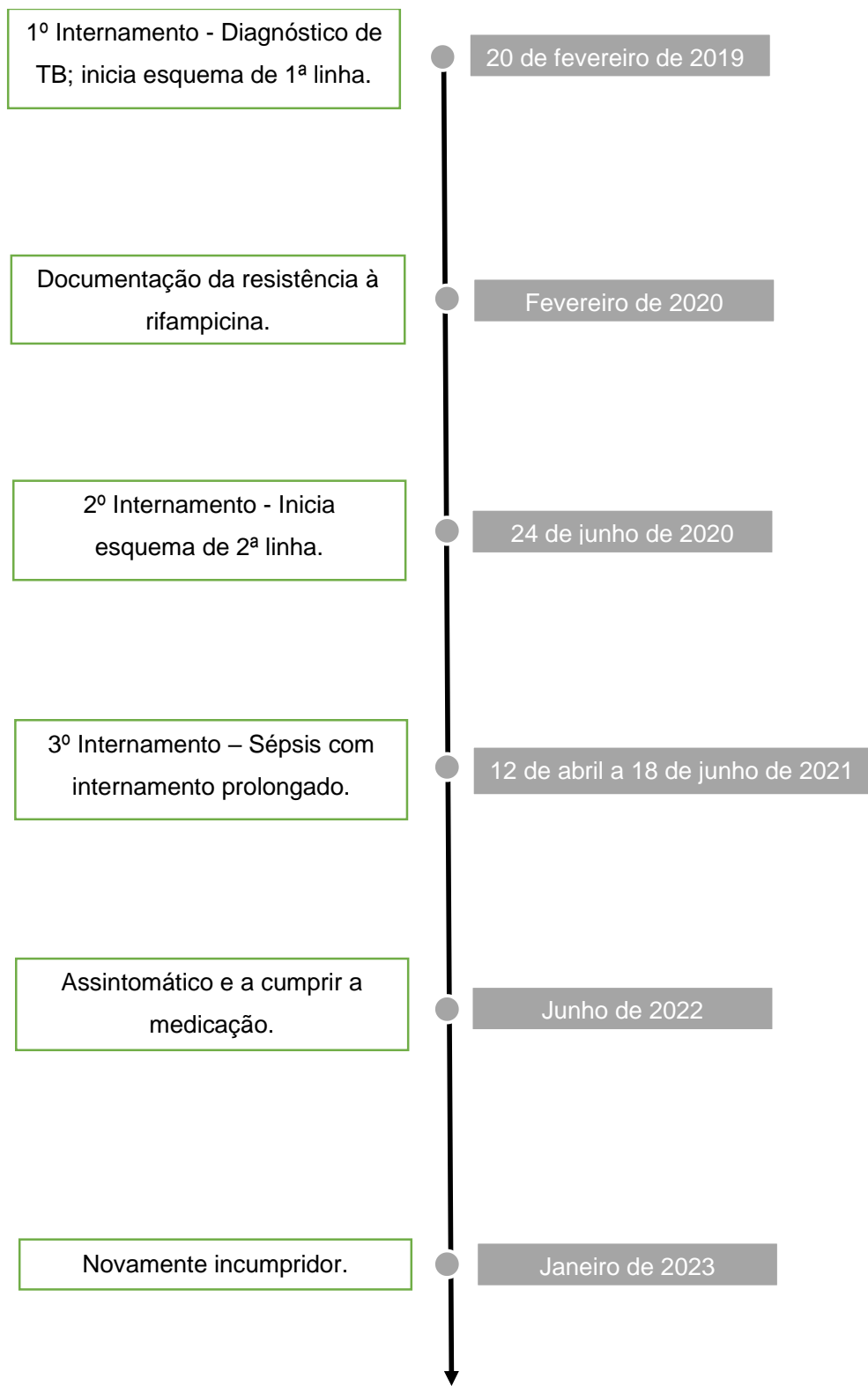


Figura 1 – cronograma desde o momento do diagnóstico de TB, até aos dados mais recentes, com destaque para os 3 internamentos do doente no CHBV.

Discussão

O relato de caso que é apresentado ilustra as consequências da má adesão à terapêutica antibacilar. Trata-se de um doente que já tinha um fator de risco para o desenvolvimento de resistências, a co-infecção com VIH, e que a isso se acrescentou o mau cumprimento da terapêutica instituída. Estes fatores permitiram que começassem a aparecer, espontaneamente, estirpes resistentes aos medicamentos, que adquirem essa resistência através do contacto contínuo e prolongado com os fármacos.⁴ Posteriormente, dá-se a multiplicação seletiva das micobactérias resistentes ao tratamento, que proliferam e acabam por substituir as micobactérias iniciais, sensíveis ao tratamento.

A resistência à rifampicina foi documentada em fevereiro de 2020, por deteção de uma mutação no gene *rpoB*. Trata-se de um dos fármacos mais importantes no tratamento da TB, integrando os esquemas de 1ª linha de tratamento. Tem uma atuação tripla, sendo um esterilizante major dos tecidos, um bom bactericida e prevenindo resistências. Existem vários fatores que podem alterar a eficácia da rifampicina, entre eles, infeção por VIH, diabetes, dose inadequada, polimorfismos fármaco-genéticos, cirrose hepática e interações medicamentosas.⁷ O modo de atuação da rifampicina consiste em impedir o início do processo de transcrição do ADN da micobactéria, ao ligar-se à subunidade beta da ARN polimerase.⁷ Quando surge uma mutação no gene *rpoB*, a enzima sofre alterações da sua conformação espacial, impossibilitando a ligação com o fármaco. Assim, a rifampicina não será capaz de atuar e o doente fica resistente à mesma. A deteção de uma mutação neste gene é extremamente sensível e específica para uma verdadeira resistência à rifampicina (>95%).⁸

Sendo este um doente VIH positivo, o esquema de 1ª linha que iniciou em 2019, quando foi feito o diagnóstico de TB, não incluía a rifampicina, mas sim a rifabutina. Ambos pertencem à mesma classe farmacológica, as rifamicinas, porém, neste caso, as potenciais interações farmacológicas entre a rifampicina e a TARV, motivaram a sua substituição. Estão descritas várias interações medicamentosas, sendo que as mais relevantes ocorrem com fármacos metabolizados pelo CYP3A4.⁹ No que toca aos antirretrovirais, a rifampicina é capaz de diminuir a concentração plasmática dos mesmos e estes aumentam os níveis de rifampicina. Estas duas vertentes culminam

num tratamento de VIH comprometido e numa toxicidade acrescida da rifampicina. Estima-se que a rifampicina consegue curar cerca de 83% dos doentes VIH negativos e apenas 78% dos doentes VIH positivos.⁷

Por outro lado, a rifabutina, também é um indutor do CYP3A4, mas é muito mais fraco e com um espectro mais estreito.⁹ Portanto, torna-se preferível, quando temos situações de maior risco de interações medicamentosas.

Quando aparece uma mutação em determinados codões do gene *rpoB*, o doente não só desenvolve resistência à rifampicina, mas também à rifabutina.⁹ A ineficácia destes fármacos condiciona o recurso a esquemas terapêuticos com múltiplos fármacos, a maioria das vezes menos eficazes, mais caros e com maior toxicidade.⁷ Foi o que aconteceu no caso clínico apresentado. Na presença de uma R-TB, o doente iniciou um esquema com antibacilares de segunda linha, em junho de 2020.

Na MDR-TB, para um esquema com fármacos de segunda linha ser eficaz, devem ser usados pelo menos 4 fármacos potencialmente eficazes e preferencialmente confirmados pelo teste de sensibilidade aos antibióticos (antibiograma).¹⁰ As opções disponíveis incluem as fluoroquinolonas, nomeadamente, a levofloxacina e a moxifloxacina, os fármacos injetáveis de segunda linha, como a amicacina e a canamicina, e outros fármacos administrados por via oral, tais como, a etionamida a cicloserina, o linezolid, entre muitos outros. Aquando do seu segundo internamento, o doente foi orientado com um esquema terapêutico que incluía alguns destes fármacos. Efeitos adversos leves, como náuseas, vómitos e dor abdominal são muito frequentes, sendo que também podem surgir algumas situações mais graves.^{8,10} Toma-se como exemplo o que aconteceu no caso apresentado, tendo-se observado o desenvolvimento de citopenias, por mielotoxicidade associada à toma do linezolid. Tal motivou a suspensão temporária do mesmo, tendo sido reintroduzido após melhoria. Também a toma de bedaquilina teve de ser devidamente vigiada pela sua potencial toxicidade cardíaca, ainda mais, quando estamos perante um doente que apresentava algum grau disfunção renal. Apesar de não terem sido relatados outros efeitos adversos com o esquema terapêutico proposto, o seu possível aparecimento deve ser vigiado. A cicloserina, por exemplo, pode afetar o sistema nervoso central e provocar convulsões, psicose, episódios maníacos e depressão.⁸ Já a amicacina, que foi introduzida

temporariamente, sendo um aminoglicosídeo, está associada a alguma nefrotoxicidade e ototoxicidade.⁸

A frequência e a gravidade destes efeitos adversos devem ser valorizadas, já que constituem uma importante causa de interrupção do tratamento, quer por decisão médica, quer por decisão voluntária do doente, que escolhe não seguir a terapêutica instituída.¹⁰ Esta situação deve ser bem gerida para evitar a fraca adesão aos tratamentos e o conseqüente desenvolvimento de resistências. Os doentes devem ser informados acerca dos efeitos adversos que podem surgir, bem como da importância de cumprir o esquema terapêutico¹⁰. A suspensão de qualquer um destes fármacos, por decisão médica, deve pesar, por um lado a gravidade dos efeitos adversos, e, por outro, a possibilidade de curar uma doença potencialmente mortal como é o caso da tuberculose, ainda mais quando existe co-infecção com VIH.

A sépsis com necessidade de internamento prolongado, que sucedeu, poderia ter culminado num péssimo desfecho. Estamos perante uma condição com alta taxa de mortalidade e de difícil controlo devido a toda a combinação de fatores que aqui encontramos, entre eles, a resistência à rifampicina, já que uma TB não tratada potencia a deterioração imunológica num doente VIH positivo.

Segundo os dados mais recentes da OMS¹, o número estimado de pessoas a desenvolver R-TB ou MDR-TB por ano, entre 2015 e 2020, manteve-se estável. Contudo, registou-se um novo aumento em 2021, cerca de 450 000 casos, o que representa uma subida de 3.1% relativamente ao ano anterior.¹ Nesse mesmo ano, os casos de R-TB e MDR-TB constituíam 3,6% de todos os novos casos. Uma explicação provável para este aumento, são os atrasos no diagnóstico durante a pandemia de Covid-19. As resistências aos antibacilares constituem um sério problema, não apenas por exigirem maiores custos e alocação de recursos, mas também por colocarem em risco a estratégia da OMS que visa pôr um fim à tuberculose epidémica. Em 2015, foi estabelecido o compromisso de, até 2035, reduzir cerca de 95% do número total de mortes por tuberculose e reduzir a taxa de incidência desta patologia em 90%.¹ Para atingir estas metas, previa-se a redução anual de 4 a 5% da taxa de incidência, até 2020, depois de 10% até 2025 e, por fim, de 17% até 2035.¹

Assim, torna-se urgente abordar a questão das resistências e os obstáculos que elas impõem a estes objetivos. A solução deve passar por fazer um diagnóstico precoce e uma identificação igualmente precoce de fatores de risco para R-TB.¹¹ Nos casos identificados, devem ser efetuados testes moleculares para verificar a sensibilidade aos fármacos que integram os esquemas terapêuticos.¹⁰ Deste modo, evita-se que se utilizem esquemas ineficazes e passíveis de levar à aquisição de resistências.¹⁰ Fazendo isto, e usando um esquema adequado, durante o tempo de tratamento necessário, poderá ser possível observar uma diminuição da morbidade e mortalidade, bem como, da transmissão na comunidade.¹¹ Para além disto, nunca devemos subestimar o efeito que uma boa relação médico-doente pode ter para o sucesso terapêutico, nomeadamente, no que toca à adesão aos tratamentos. Deve ser feito um acompanhamento próximo destes doentes e averiguar se necessitam de outro tipo de apoios, como por exemplo, apoio psicológico, social e económico.

Não negligenciando, que, ainda assim, são urgentes novas estratégias de prevenção e tratamento da tuberculose, particularmente, esquemas terapêuticos mais eficazes, com menos efeitos secundários e com menor duração de tratamento (sem comprometer a eficácia).¹¹ A contínua investigação acerca do modo de atuação dos fármacos e dos mecanismos que levam ao desenvolvimento de resistências, poderá ajudar na criação de medidas mais eficazes.⁴

Nos últimos anos, a atenção tem-se focado no desenvolvimento e avaliação de novos fármacos, tais como: bedaquilina, delamanida, PA-824, sutezolida e SQ109.¹¹ Também houve a tentativa de desenvolver uma nova vacina, a MVA85A, que funcionaria como adjuvante da vacina BCG na prevenção da tuberculose.¹¹ A MVA85A, apesar de se ter revelado segura, não se mostrou eficaz em diminuir o risco de desenvolver a doença, como era esperado.¹²

Conclusão

O tratamento da tuberculose num doente co-infetado com VIH, por si só, já constitui um desafio terapêutico. Quando aliada à má adesão à terapêutica e ao desenvolvimento de resistências, as consequências podem ser catastróficas, tanto para o doente, como para a comunidade. Apesar de já existirem algumas estratégias para aumentar o sucesso terapêutico nestes casos, estas ainda são insuficientes e comprometem as metas da OMS em relação ao combate da tuberculose. É necessário desenvolver novos métodos, não só de tratamento, mas também de prevenção. Deve--se procurar aumentar a eficácia e diminuir os efeitos secundários e a duração dos tratamentos.

Consentimento Informado

Foi obtido junto do doente, tendo este dado autorização para a elaboração e apresentação do caso clínico, no contexto do Trabalho Final de Mestrado do MIM, e para eventuais publicações futuras.

Referências Bibliográficas

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16(2):80-90.
3. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(7):a017871.
4. Singh R, Dwivedi SP, Gaharwar US, Meena R, Rajamani P, Prasad T. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Appl Microbiol*. 2020; 128(6):1547-1567.
5. Khawbung JL, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant Tuberculosis: A review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2021; 74:101574.
6. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):299-314.
7. Abulfathi AA, Decloedt EH, Svensson EM, Diacon AH, Donald P, Reuter H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58(9):1103-1129.
8. Seaworth BJ, Griffith DE. Therapy of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(2).
9. Crabol Y, Catherinot E, Veziris N, Jullien V, Lortholary O. Rifabutin: where do we stand in 2016? *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(7):1759-71.
10. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(9):a017863.
11. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, McNerney R, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015; 61Suppl 3(Suppl 3):S102-18.
12. Kashangura R, Jullien S, Garner P, Johnson S. MVA85A vaccine to enhance BCG for preventing tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4):CD012915.

