

# ASPECTE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ALE CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ ÎNREGISTRATE LA INFECTAȚII HIV DIN TERITORIUL SECTORULUI 5 AL MUNICIPIULUI BUCUREȘTI ÎN INTERVALUL 2005-2011

*Clinical and epidemiological aspects of registered tuberculosis cases to HIV infected patients in District 5 of Bucharest territory between 2005 to 2011*

**Dr. Gilda Popescu**

*Institutul de Pneumologie „Marius Nasta“, București*

## REZUMAT

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) are un efect profund asupra răspunsului imediat celular al gazdei față de *Mycobacterium tuberculosis*, rezultând o mare probabilitate ca persoanele coinfectate cu acești germeni patogeni să dezvolte o tuberculoză (Tb) activă.

**Scop.** Realizarea unui studiu în care să fie analizate cazurile de Tb înregistrate la infecții HIV în perioada 2005-2011 la nivelul sectorului 5 și evoluția acestor cazuri sub tratament.

**Material și metodă.** În perioada analizată, la nivelul Dispensarului Tb sector 5 al municipiului București au fost luați în evidență 40 de pacienți cu Tb activă și infecție HIV, practic etichetați ca având SIDA. Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la grupa de vârstă 31-40 de ani (45,94%). La luarea în evidență, un număr de 34 de persoane au reprezentat cazurile noi, iar 2 cazuri recidivele. Din acestea, 78,37% (29 de cazuri) au avut localizare pulmonară, 19 cazuri având Bk+ M și C (51,35%).

**Rezultate.** Evaluarea rezultatelor tratamentului antibacilar a relevat o rată de succes a cazurilor de 64,86% (13 cazuri vindecate și 11 cu tratamente complete).

**Concluzii.** Studiul a evidențiat că lotul de bolnavi analizat nu prezintă particularități semnificative, rezultatele obținute fiind asemănătoare statistic celor prezentate în literatura medicală.

**Cuvinte cheie:** virusul imunodeficienței umane (HIV), sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), tuberculoză (Tb), tratament

## ABSTRACT

HIV (human immunodeficiency virus) infection has a profound effect on the host cell-mediated response to *Mycobacterium tuberculosis*, resulting in a high probability that individuals coinfecting with these pathogens will develop active tuberculosis (Tb).

**Aim.** A study to analyze Tb cases registered in HIV infected patients from District 5 between 2005-2011 and the under treatment evolution of these cases.

**Material and methods.** In the analysed period, a number of 40 patients with active Tb and HIV, basically labeled as having AIDS, were under observation. Most cases – 45,94% – occurred in the age group of 31-40 years. When recording data, a number of 34 persons were new cases and 2 recurrences; 29 cases (78.37%) of these had pulmonary localization, including 19 cases with BK+ M and C (51.35%).

**Results.** Evaluation results of antibacilar treatment revealed a success rate of 64.86% (13 cases cured and 11 cases with complete treatment).

**Conclusions.** The study showed that no group of examined patients presents significant differences; the results are statistically similar to those described in medical literature.

**Key words:** human immunodeficiency virus (HIV), acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS), tuberculosis (Tb), treatment.

Adresa de corespondență:

Dr. Gilda Popescu, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta“, Șos. Viilor nr. 90, București

e-mail: popescugilda@yahoo.com

## INTRODUCERE

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) are un efect profund asupra răspunsului mediat celular al gazdei față de *Mycobacterium tuberculosis*, rezultând o mare probabilitate ca persoanele coinfectate cu acești germeni patogeni să dezvolte o tuberculoză (Tb) activă. Drept repercusiune, pandemia HIV a subminat serios eforturile de control al Tb în țările în curs de dezvoltare și a determinat o creștere explozivă a numărului cazurilor de Tb în țările dezvoltate.

Impactul epidemiologic al infecției HIV/SIDA asupra Tb a început să fie evaluat în anul 1988 când, după 33 de ani de declin al endemiei tuberculoase, incidența Tb în SUA a înregistrat o creștere alarmantă. (2)

Persoanele infectate anterior cu *M. tuberculosis* care fac o infecție cu HIV au o rată foarte mare de reactivare a infecției tuberculoase. Spre deosebire de un risc pe toată durata vieții de 5-10% la persoanele intacte imunologic, studiile din SUA și Africa au arătat că, în fiecare an, 4-8% dintre persoanele coinfectate cu HIV și bK dezvoltă o Tb activă. (14,18,19)

### Epidemiologia Tb asociată infecției HIV

Pe plan mondial există probabilitatea ca o treime până la o jumătate dintre pacienții infectați HIV să fie, de asemenea, infectați cu *M. tuberculosis*. Infecția tuberculoasă are o prevalență globală spectaculoasă, de aproape 2 miliarde de persoane infectate. În lume, aproximativ 30 de milioane de oameni sunt infectați HIV, din care jumătate în țările în curs de dezvoltare; WHO și UNAIDS au estimat în 2005 existența a 39,4 de milioane de oameni ce trăiesc cu HIV/SIDA. (16)

În ansamblu, suprapunerea HIV și Tb este în creștere pe măsură ce continuă transmiterea HIV la utilizatorii de droguri intravenoase, populații pau-pere și rezidenți urbani, care au o prevalență crescută a infecției cu *M. Tuberculosis* (5), dar și prin transmiterea, particular nozocomială, a MDR – Tb la persoane infectate HIV. (7,8,9)

Prevalența infecției HIV la pacienții cu Tb variază cu starea clinică și cu localizarea geografică. Un procent crescut dintre pacienții cu Tb sunt coinfectați cu HIV. În multe țări în curs de dezvoltare, 40-70% dintre pacienții cu Tb erau HIV pozitivi. (3,19)

Reactivarea Tb este mai frecventă la persoanele infectate HIV din populația cu prevalență crescută a infecției cu *M. tuberculosis*. Aceasta include utilizatorii de droguri intravenoase, rezidenții urbani,

membrii minorităților rasiale și etnice, deținuții, contacții pacienților cu Tb și rezidenții sau imigranții din arii endemice. (10,15)

Creșterea impactului infecției HIV asupra Tb a determinat la Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mai multe revizuirii ale definiției cazului de SIDA. În 1987, CDC introduce Tb extrapulmonară la persoanele HIV seropozitive ca indicator al diagnosticului de SIDA. Din 1993, definiția cazului de SIDA include și Tb pulmonară la persoanele HIV pozitive.

### Elemente de imunopatogenie ale coinfecției HIV-Tb

Istoria naturală a infecției cu *M. tuberculosis* este modificată dramatic de prezența infecției HIV. Când afecțiunea Tb este prezentă ca primoinfecție, în majoritatea cazurilor răspunsul imun de tip celular al gazdei distruge bacilii și previne dezvoltarea bolii. La persoanele cu imunitate celulară intactă, infecția cu *M. tuberculosis* rămâne subclinică mai mulți ani (chiar zeci de ani după infecția inițială) și majoritatea indivizilor infectați nu fac niciodată boală clinică. Aproape 5% dintre indivizii sănătoși vor dezvolta o boală activă, de obicei la 1-3 ani după achiziționarea infecției. Totuși, indivizii cu imunitatea de tip celular diminuată, cum ar fi persoanele infectate HIV, pot progresa mult mai rapid de la infecție primară la boală. (13)

Cel mai frecvent, infecția HIV duce la reactivarea unor infecții tuberculoase latente, în condițiile dezvoltării unui deficit imun important, exprimat biologic printr-o reducere a numărului de limfocite CD4+ periferice sub 500/mm<sup>3</sup>. La subiecții cu SIDA există o scădere importantă a concentrației limfocitelor T4 circulante, de la 600-1.700/mm<sup>3</sup> la sub 200/mm<sup>3</sup>.

Este important de precizat faptul că depleția limfocitelor CD4+ nu reprezintă principalul mecanism incriminat în imunopatogenia SIDA. (13,15) Perioada asimptomatică lungă (5-10 ani) până la declanșarea elementelor constitutive SIDA, motivată de capacitatea încă păstrată de reactivitate imună mediată umoral, existența unor anticorpi favorizanți ai amplificării replicării HIV, intervenția IL-6 și a factorului de necroză tumorală, care multiplică celulele CD4+ conținătoare de virioni, precum și intervenția unor mecanisme autoimune prin reacția anticorpilor anti-gp 120 cu anumite antigene de histocompatibilitate, sunt numai câteva elemente evidențiate suplimentar în patogenia bolii.

Această reactivare a Tb după o perioadă variabilă de latență se face prin activarea unor bacili tuberculoși („persisteri”) aflați în stare de activitate metabolică minimă (sinteză infimă de ARN și

proteine), protejați astfel de acțiunea medicamentelor antituberculoase, cât și a mecanismelor imune de distrugere, prin absența peretelui celular și a diviziunii celulare. În condiții imune normale, activarea bacililor persistenți la forma activă metabolic atrage imediat acțiunea distructivă a mecanismelor imune, ceea ce nu se mai întâmplă în cazul infecției HIV, prin distrugerea masivă a limfocitelor CD4, astfel încât multiplicarea micobacteriilor este favorizată.

Așadar, depleția limfocitelor CD4 este rezultatul atât al multiplicării intracelulare a HIV, prin acțiunea unor anticorpi facilitanți și a unor citokine, cât și al unor procese autoimune ce afectează și celulele CD4+ încă neinfectate HIV. Rezultă ca fiind necesară administrarea unui tratament profilactic anti-tuberculos la subiecții infectați cu HIV, cât și a unui tratament adresat proceselor de instalare a deficitului imun. (10,11)

### Manifestări clinice ale Tb asociate cu HIV

Infecția HIV, prin alterarea progresivă a capacității de răspuns imun a organismului, determină un risc crescut de îmbolnăvire tuberculoasă la persoanele dublu infectate, apreciat pe baza unor studii prospective ca fiind de cel puțin 3%, ceea ce înseamnă minimum o triplare a formelor clinice de Tb în subpopulația IDR+HIV+ față de cea IDR+HIV luată ca martor. Aspectul clinic al Tb la pacienții infectați cu HIV variază de la trăsăturile tipice de Tb la boala diseminată atipică. Pentru că *M. tuberculosis* este un agent patogen relativ virulent, reactivarea infecției latente tinde să se producă mai devreme în cursul imunosupresiei induse de HIV decât pentru alte infecții oportuniste. Theuer și col. au găsit că pacienții cu infecție HIV și Tb au un număr mediu de limfocite CD4+ de 326/mm<sup>3</sup> comparativ cu 928/mm<sup>3</sup> la pacienții HIV seronegativi.

La pacienții cu un număr mai mare de limfocite CD4+, aspectul clinic al Tb este frecvent tipic cu febră, transpirații nocturne, tuse productivă și scădere ponderală. Radiografia pulmonară arată infiltrate focale și cavități, deși infiltratele difuze și adenopatia mediastinală nu sunt neobișnuite.

La cei cu infecție HIV mai avansată și numărul limfocitelor CD4+ mai scăzut, aspectul clinic poate fi atipic, cu o prevalență mai mare a infiltratelor pulmonare difuze, a bolii miliare și a diseminărilor extrapulmonare, incluzând și prezența hemoculturilor pozitive. (15)

Un număr semnificativ de studii au demonstrat prevalența crescută a bolii extrapulmonare la pacienții cu Tb și infecție HIV. Determinările obișnuite extrapulmonare la pacienții cu infecție HIV includ:

ganglionii limfatici, sistemul nervos central, sângele, măduva hematogenă și tractul genitourinar.

Diagnosticul de Tb la un pacient cu infecție HIV poate fi dificil, iar diagnosticul diferențial este foarte ramificat. Aspectul clinic și atenția deosebită la cheile epidemiologice (de ex. încarcerarea sau spitalizarea recentă, istoricul de reacție la PPD pozitivă sau imigrarea dintr-o arie endemică) sunt importante pentru diagnostic. Deoarece aspectul clinic poate fi atipic, medicul poate să nu suspecteze Tb și să nu solicite teste corespunzătoare pentru diagnostic.

Tb pulmonară la pacienții infectați HIV se poate prezenta radiologic cu infiltrate focale, infiltrate difuze, cavități, revărsate pleurale, adenopatii hilare sau mediastinale. Pot fi pacienți cu radiografie pulmonară normală, dar cu o cultură efectuată din spută, pozitivă.

Testul cutanat la tuberculină rămâne un instrument clinic și epidemiologic important pentru identificarea persoanelor infectate cu *M. tuberculosis*. (1) La pacienții cu infecție HIV, absența răspunsului imun mediat celular la antigenele cutanate este marca precoce a imunosupresiei. (6) Astfel, răspunsul la testul cutanat la PPD poate fi insuficient la pacienții cu Tb asociată cu HIV, implicarea limfocitelor T4 în hipersensibilitatea de tip întârziat determinând o diminuare până la negativare a intradermoreacției la tuberculină, proporțională cu scăderea acestora. Clinic, prezența unui test cutanat la tuberculină la un pacient cu semne și simptome sugestive este un puternic factor predictiv pentru Tb. Deoarece sensibilitatea testelor cutanate este redusă la persoanele infectate HIV, în definiția unui test cutanat pozitiv, la acestea, diametrul indurației este de  $\geq 5$  mm. (20)

Prevalența anergiei este de trei ori mai mare la persoanele HIV seropozitive decât la persoanele HIV seronegative. (6)

Diagnosticul definitiv de Tb se face prin cultură, deși rezultatele pot să nu fie disponibile pentru mai multe săptămâni sau luni. Utilizarea tehnicilor de cultură radiometrică a îmbunătățit considerabil diagnosticul Tb. Indiferent de sistemul de cultură utilizat, diagnosticul nu este niciodată confirmat imediat și tratamentul prezumptiv pentru Tb este necesar la pacienții cu aspect clinic sugestiv de boală. În timp ce un răspuns clinic la tratamentul prezumptiv poate ajuta la confirmarea diagnosticului de Tb, eșecul terapiei poate rezulta din rezistența la medicamente (4,12) sau non-aderența la tratament a pacientului, astfel încât acest element nu exclude diagnosticul.

Pornind de la aceste date comunicate în literatura de specialitate și ținând cont de nivelul endemiei prin TB la nivelul sectorului 5 al Capitalei, sector ce se confruntă cu un mare polimorfism al populației, aglomerație a etniei rome, populație majoritară neasigurată, cu nivel economic și educațional redus, ne-am propus realizarea unui studiu în care să fie analizate cazurile de Tb înregistrate la infectați HIV în perioada anilor 2005-2011 la nivelul sectorului 5 și evoluția acestor cazuri sub tratament.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada analizată, la nivelul Dispensarului TB sector 5 al municipiului București au fost luați în evidență 40 de pacienți cu Tb activă și infecție HIV, practic etichetați ca având SIDA. În primele trei luni de la începerea tratamentului au fost înfirmate 3 dintre cazuri.

Toate datele obținute au fost raportate la cei 37 de pacienți rămași în studiu și la care depistarea tuberculozei a permis-o și pe cea a unei infecții HIV necunoscute (conform Programului Național de Control al Tuberculozei – PNCT, toți pacienții nou diagnosticați cu tuberculoză, caz nou/recidivă, trebuie încurajați să accepte testarea HIV).

Analiza studiului s-a făcut pe elementele: categorie de vârstă, sex, domiciliu, status socio-economic, tipul de caz la luarea în evidență, localizare și forme anatomoclinice, confirmare bacteriologică bK, tipul de regim antituberculos instituit, durata tratamentului și, în final, evaluarea cohorței analizate.

## REZULTATE

În ceea ce privește criteriul vârstei, cele mai multe cazuri de tuberculoză la infectați HIV s-au înregistrat la grupa de 30-39 de ani – 46%.

Pe sexe au predominat bărbații (23 = 62,16%). Cele mai numeroase cazuri au fost consemnate, pentru ambele sexe, la grupa de vârstă 30-39 de ani (9 bărbați, 8 femei) (Fig. 1).

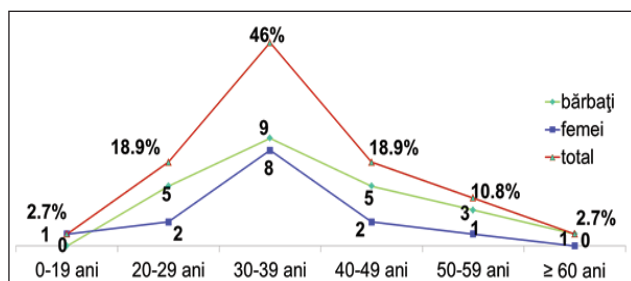


Figura 1. Structura pe grupe de vârstă și sex a lotului (37 de cazuri)

Structura lotului de bolnavi în funcție de zona de reședință:

- zone defavorizate socio-economic: 72,97% (27 de cazuri) (Ferentari, Amurgului, Zăbrăuțiului, Iacob Andrei, Aleea Livezilor);
- zone cu venit mediu: 21,62% (8 cazuri) (zona Calea Rahovei);
- zone cu venit peste medie: 5,41% (2 cazuri) (Șos. Panduri, 13 Septembrie, Piața Unirii, Cotroceni) (Fig. 2).

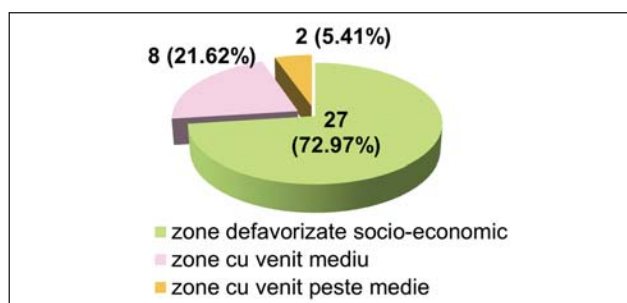


FIGURA 2. Distribuția cazurilor în funcție de zona de reședință

Structura lotului în funcție de statutul de asigurat este prezentată în Fig. 3.

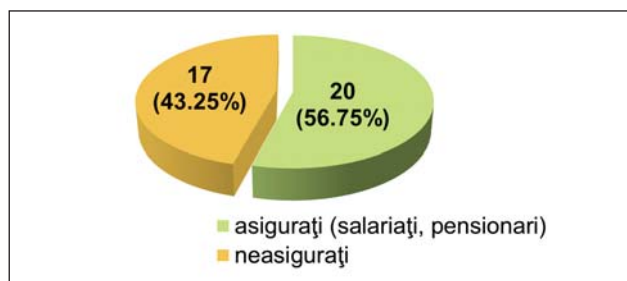


FIGURA 3. Status socio-economic

Încadrarea cazului de tuberculoză la luarea în evidență a fost dominată de categoria cazurilor noi de TB (Fig. 4).

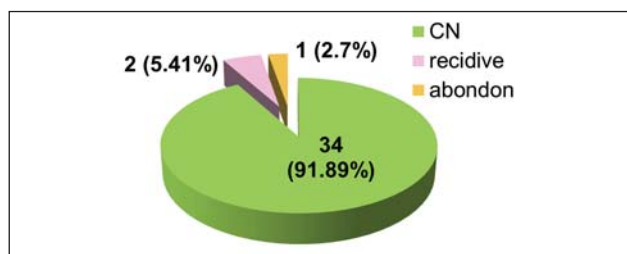


FIGURA 4. Tipuri de caz

Structura lotului în funcție de localizarea bolii tuberculoase:

- pulmonară: 29 de cazuri (78,37%);
- extrapulmonară: 8 cazuri (21,62%) (Fig. 5).



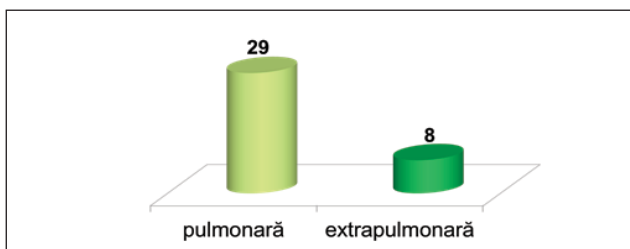


FIGURA 5. Localizarea tuberculozei pe criteriile OMS

În structura localizărilor pulmonare cele mai numeroase au fost formele cazeos-ulcerate și cavitare (Tabelul 1).

TABELUL 1. Forme anatomo-radiologice de TB (localizare pulmonară)

TB pulmonară	valoare absolută
TB bronșică	2
TB bronhopneumonică	4
TB infiltrativă	5
TB miliară	6
TB cazeos-ulcerată	6
TB cavitară	6

Frecvența formelor extrapulmonare de localizare a TB este ilustrată în Tabelul 2.

TABELUL 2. Forme extrapulmonare de boală

TB extrapulmonară	Valoare absolută
Peritonită TB	1
Meningită TB	1
TB urogenital	1
Pleurezie TB	2
TB ganglionară periferică	3

În 19 cazuri examenul bacteriologic a fost pozitiv (Bk+ M și C), adică 51,35%, în celelalte rezultatul fiind negativ. Rezultatele antibiogramelor pentru sputele pozitive în cultură nu au relevat prezența chimiorezistenței la medicamentele atituberculoase testate (Isoniazidă și Rifampicină) (Fig. 6).

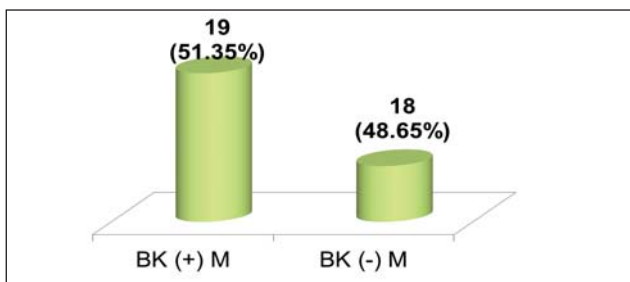


FIGURA 6. Confirmare bacteriologică

S-a instituit tratament antituberculos pentru toate cele 37 de cazuri, în medie tratamentul fiind administrat între 6-12 luni, cu excepția unui caz. Un număr de 29 de regimuri de tratament au fost

standard (prevăzute de PNCT), iar în 8 cazuri regimurile au fost individualizate. Numai 2 dintre cazuri au primit tratament intermitent (3/7) în faza de consolidare (Fig. 7 și 8).

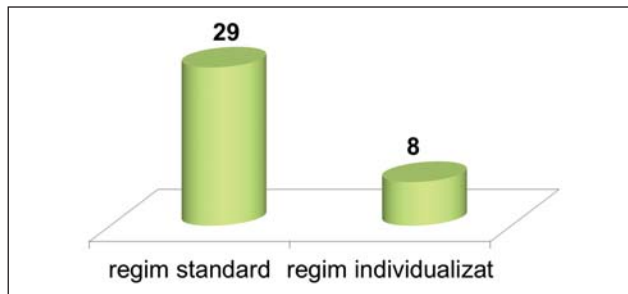


FIGURA 7. Regimuri de tratament

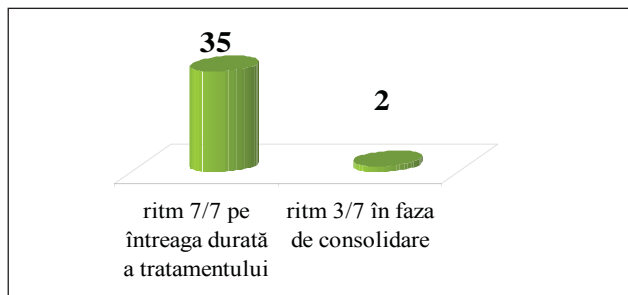


FIGURA 8. Ritmuri de administrare

Nu s-au semnalat reacții adverse majore care să necesite întreruperea medicației, ci doar citolize hepatice moderate (2,75% dintre cazuri) ce au necesitat doar reducerea dozelor de PZM, RMP, HIN pe o perioadă limitată de timp, 5,6% rash cutanat (administrare de antihistaminice), 3,2% greață, vărsături, 1,2% parestezii în membre, poliartralgi (Fig. 9).

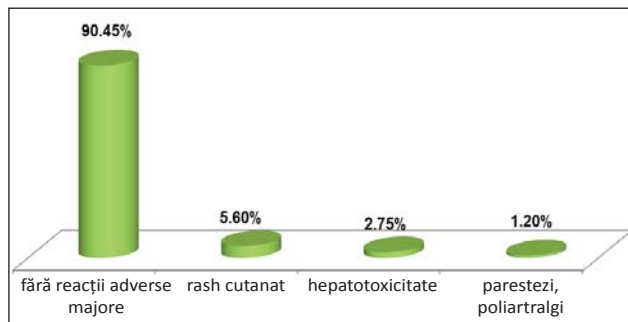


FIGURA 9. Reacții adverse majore

Toate cazurile cu coinfecție HIV/TB au fost internate pe secții de boli infecțioase, unde s-a stabilit statusul HIV, inclusiv terapia antiretrovirală, iar prin consult interdisciplinar, cu pneumologul teritorial, s-a instituit tratamentul anti-TB.

În ceea ce privește evoluția sub tratament a cazurilor, 64,86% au constituit succes (13 cazuri vindecate și 11 tratamente complete), din celelalte categorii de evaluare reținându-se numărul de 2 eşecuri, respectiv 2 abandonuri (Fig. 10).

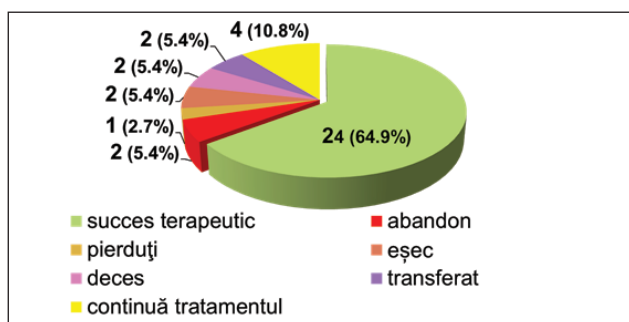


FIGURA 10. Rezultatele tratamentului (categoriile de evaluare)

Întrucât urmărirea pacienților s-a făcut doar până la încheierea tratamentului antiTb, când s-a evaluat cohorta, date despre evoluția lor în timp nu au fost disponibile, pacienții rămânând strict în evidența rețelelor de boli infecțioase.

Față de datele raportate în literatura de specialitate, la nivelul sectorului 5 al Municipiului București, cazurile cu coinfecție HIV/TB, în care infecția Tb a evoluat spre boală, nu au prezentat particularități: incidența coinfecției HIV/TB este sub valorile comunicate de OMS (1,95‰ față de 3‰, iar vârful incidenței se situează între 30-39 de ani, fiind mai frecventă la sexul masculin. Coinfecția HIV/TB predomină în aglomerațiile populaționale cu nivelul socio-economic și educațional scăzut, majoritatea deținând-o la înregistrare cazurile noi (91,89%, 34 de cazuri în studiul de față).

Aspectele clinice relevă că localizările pulmonare sunt de 3 ori mai frecvente decât cele extrapulmonare, confirmarea bacteriologică realizându-se în mai mult de jumătate din cazuri (51,35%), procent scăzut față de media pe țară, de 64% la populația neinfectată HIV.

În ceea ce privește chimioterapia, rata de succes s-a dovedit a fi mai scăzută cu aproximativ 1/4 față de populația neinfectată HIV (64,28%, respectiv 83% rata pe țară).

Rata de decese la lotul în studiu s-a situat sub valoarea indicativului pe țară (5,41% față de 6,8%).

## CONCLUZIE

Studiul a evidențiat că lotul analizat nu prezintă particularități semnificative, rezultatele obținute fiind asemănătoare statistic celor prezentate în literatură. În același timp, menținerea unor sisteme eficiente de supraveghere a infecției HIV/SIDA, precum și a grupurilor vulnerabile de îmbolnăvire TB din rândul infectaților HIV, poate permite direcționarea rapidă a unor măsuri medico-sociale cu efect salutar în situații care reclamă aceasta (coinfecții HIV/TB, SIDA, prin apariția unei tuberculoze la un infectat HIV, infectat HIV cu risc de a fi infectat TB etc.).

## BIBLIOGRAFIE

- American Thoracic Society and CDC – Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(part 2):S221-S247.
- American Thoracic Society – Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1623-33.
- Barnes P., Blotch A.B., Davidson B.T., Snyder Jr. D.E. – Tuberculosis in patients with immuno-deficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1644-50.
- Beck-Sague C., Dooley S.W., Hutton M.D., Otten J., Breeden A., Crawford J., Pitchenik A.E., Cleary T., Woodley C., Cauthen G., Jarvis W.R. – Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections: factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *J Am Med Assoc* 268:1280, 1992.
- Brudney K., Dobkin J. – Resurgent TB in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of TB programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:745.
- CDC – Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997; 46 (no. RR-15):7.
- CDC – Nosocomial transmission of multidrug-resistant TB among HIV-infected persons. Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40(34):585.
- CDC – Nosocomial transmission of multidrug-resistant TB to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital. Florida. *MMWR* 1990; 39:718.
- CDC – Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons. Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991;40: 585-91.
- CDC – Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (no. RR-20):37-41.
- Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39 (No. RR17): 1-29, June 19, 1990.
- Marica C., Didilescu C., Spănu V., Galie N. – Tuberculoza pulmonară cu germeni chimiorezistenți. *Ed. Tehnică Buc.*, 2001; 16-24; 42-73.
- Marica C., Didilescu C., Tănăsescu M., Murgoci Gh., Arghir O. – Compendiu de tuberculoză, *Editura Curtea Veche*, 2011; 246-267.
- Pinto W.P., Hadad D.J., Palhares M.C.A., Ferrazoli L., Telles M.A.S., Ueki S.Y.M., Santos M.T.F., Sauaia N., Palaci M. – 1996. Drug resistance of M. tuberculosis isolated from patients with HIV infection seen at an AIDS reference center in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 38:15-22.
- Popa Mircea Ioan – Infecții cu mycobacterii tipice și atipice în sindromul de imunodeficiență dobândită și în alte stări de imunodepresie. Considerații clinice, epidemiologice și de laborator, 1997.
- Sharma S.K., Alladi Mohan, Tamilarasu Kadiravan – HIV-Tb co-infection: epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Res* 121, April 2005: 550-567.
- World Health Organization report on TB epidemic – Global TB programme. Geneva: The Organization; 1997.
- World Health Organization – Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUTALD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1994-1997. Geneva, Switzerland: WHO Global Tuberculosis Programme, 1997; report no. WHO/TB/97.229.
- \*\*\* Congres anual de l'American Thoracic Society Seattle, USA 17-21 mai 2003. *Revue des maladies*. 6S58.
- \*\*\* Programul Național de Control al Tuberculozei 2007-2011, București 2007:22.