

Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária*

Prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis patients with no known risk factors for such

Giselle Mota Bastos, Michelle Cailleaux Cezar,
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Marcus Barreto Conde

Resumo

Objetivo: Estimar a prevalência de resistência primária aos medicamentos do esquema básico de tratamento antituberculose em pacientes com tuberculose pulmonar virgens de tratamento sem fatores de risco conhecidos para resistência primária, e identificar os possíveis fatores associados à resistência medicamentosa. **Métodos:** Estudo transversal exploratório com a análise de prontuários de pacientes que participaram de dois ensaios clínicos de tuberculose sensível entre 1º de novembro de 2004 e 31 de março de 2011 no Ambulatório Prof. Newton Bethlem do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ). Os critérios de inclusão foram ter idade ≥ 18 anos, ter pesquisa direta de BAAR positiva na primeira amostra de escarro, ter cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, ter realizado testes de sensibilidade aos fármacos, ser virgem de tratamento para tuberculose e não ter história de prisão, hospitalização ou contato com caso de tuberculose resistente. **Resultados:** Foram incluídos 209 pacientes. A prevalência de resistência primária geral foi de 16,3%. A prevalência geral de resistência à isoniazida e à estreptomicina foi, respectivamente, 9,6% e 9,1%, enquanto a prevalência de monorresistência à isoniazida e à estreptomicina foi de, respectivamente, 5,8% e 6,8%. A prevalência de resistência a dois ou mais fármacos foi de 3,8%, e a prevalência de tuberculose multirresistente foi de 0,5%. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre as variáveis estudadas e resultados do teste de sensibilidade aos fármacos. **Conclusões:** Na amostra estudada, a prevalência de resistência primária foi elevada apesar da ausência de fatores de risco conhecidos.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Fatores de Risco.

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of primary resistance to the drugs in the basic treatment regimen for tuberculosis in treatment-naïve patients with pulmonary tuberculosis and no known risk factors for such resistance, as well as to identify factors potentially associated with drug resistance. **Methods:** This was an exploratory cross-sectional study. We analyzed the medical records of the subjects enrolled in two clinical trials of treatments for drug-susceptible tuberculosis between November 1, 2004 and March 31, 2011 at the Prof. Newton Bethlem Outpatient Clinic of the Federal University of Rio de Janeiro Thoracic Diseases Institute, located in the city of Rio de Janeiro, Brazil. The inclusion criteria were being ≥ 18 years of age, testing positive for AFB in the first sputum sample, having a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*, having undergone drug susceptibility testing, and being treatment-naïve. Patients with a history of imprisonment or hospitalization were excluded, as were those who had been in contact with drug-resistant tuberculosis patients. **Results:** We included 209 patients. The overall prevalence of primary drug resistance was 16.3%. The overall prevalence of resistance to isoniazid and streptomycin was, respectively, 9.6% and 9.1%, compared with 5.8% and 6.8% for single-drug resistance to isoniazid and streptomycin, respectively. The prevalence of resistance to two or more drugs was 3.8%, and the prevalence of multidrug resistance was 0.5%. No statistically significant associations were found between the variables studied and drug susceptibility testing results. **Conclusions:** In this sample, the prevalence of primary drug resistance was high despite the absence of known risk factors.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary; Tuberculosis, multidrug-resistant; Risk factors.

* Trabalho realizado no Instituto de Doenças de Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Marcus Barreto Conde. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2562-2432 ou 55 21 2562-6247. E-mail: marcusconde@hucff.ufjf.br

Apoio financeiro: Giselle M. Bastos foi bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Marcus B. Conde é pesquisador bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; 300414/2010-2) e Jovem Cientista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ; E26/101491/2010).

Recebido em 2/6/2012. Aprovado, após revisão, em 3/9/2012.

Introdução

No Brasil, o esquema básico de tratamento para todos os casos de tuberculose em adultos e adolescentes (mais de 10 anos de idade), exceto a forma meningoencefálica, consiste em dois meses de tratamento com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol seguidos de quatro meses de tratamento com rifampicina e isoniazida.⁽¹⁾ A cultura para *Mycobacterium tuberculosis* e o teste de sensibilidade aos fármacos no início do tratamento estão indicados apenas nos casos considerados como de risco para resistência primária (recidiva de tuberculose, história de internação hospitalar, ter sido preso, ser morador de rua e presença de comorbidades, como infecção pelo HIV) ou para resistência adquirida (principalmente história de problemas de adesão ao tratamento).⁽¹⁾ A não realização de cultura para *M. tuberculosis* e de testes de sensibilidade aos fármacos em pacientes virgens de tratamento tem como substrato teórico os dados dos inquéritos de resistência divulgados em nota técnica pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, assim como a premissa de que o risco de resistência primária não é significativo nos pacientes que não pertencem aos grupos descritos acima.⁽²⁾ No entanto, a limitada taxa de cura associada à elevada taxa de abandono do tratamento e a consequente baixa efetividade do tratamento em muitas regiões do Brasil, conforme demonstrado pelos dados divulgados pelo Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sugerem que casos de resistência primária possam não estar restritos aos grupos definidos como de risco.⁽³⁾

O objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência de resistência primária aos medicamentos do esquema básico de tratamento antituberculose na primeira amostra de escarro de pacientes com tuberculose pulmonar sem história conhecida de tuberculose, prisão, hospitalização por qualquer motivo ou de contato com caso de tuberculose sabidamente resistente.

Métodos

Estudo transversal exploratório de análise de prontuários de pacientes incluídos consecutivamente em dois ensaios clínicos (um já concluído e outro em andamento) em tuberculose pulmonar sensível.^(4,5) Esses estudos foram conduzidos no Laboratório de Pesquisa

Clínica em Tuberculose, localizado no Ambulatório de Tisiologia Prof. Newton Bethlem do Instituto de Doenças de Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT/UFRJ), na cidade do Rio de Janeiro (RJ), que recebe pacientes de forma proativa de unidades primárias de saúde ou de postos de atendimento médico. Os critérios de inclusão no presente estudo foram ter idade ≥ 18 anos, ter pesquisa direta de BAAR positiva no escarro, ter cultura positiva para *M. tuberculosis*, ter realizado testes de sensibilidade aos fármacos e ser virgem de tratamento para tuberculose. Os critérios de exclusão foram ter prontuário com dados incompletos, história de prisão, hospitalização prévia ou contato com caso de tuberculose sabidamente resistente.

A rotina de atendimento para os referidos estudos incluiu a realização de anamnese padrão, exame físico, radiografia de tórax em incidência posteroanterior e em perfil, além da realização de pesquisa de BAAR, cultura para *M. tuberculosis* e teste de sensibilidade aos fármacos em todas as amostras de escarro (espontâneo ou induzido) da avaliação inicial.⁽⁶⁾ As amostras de escarro foram encaminhadas para o Laboratório de Micobacteriologia do IDT/UFRJ para a realização dos exames. O resultado do BAAR era disponibilizado após 24 h. O resultado da cultura era disponibilizado em até 60 dias, enquanto o teste de sensibilidade aos fármacos era disponibilizado em até 90 dias. A técnica utilizada para baciloscopia direta foi a de Ziehl-Neelsen, e a cultura foi realizada em meio sólido de Löwenstein-Jensen seguindo o protocolo padronizado.⁽⁷⁾ Todas as amostras com cultura positiva para *M. tuberculosis* foram submetidas a testes bioquímicos de forma a distinguir os casos do complexo *M. tuberculosis* de outras micobactérias não tuberculosas.

O teste de sensibilidade aos fármacos foi realizado pelo método das proporções com base no método indireto conforme descrito por Canetti et al.⁽⁸⁾ Foi testada a susceptibilidade para isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina e etionamida, cujas concentrações finais no meio Löwenstein-Jensen foram de, respectivamente, 0,2 mg/mL, 40,0 mg/mL, 2,0 mg/mL, 4,0 mg/mL e 20 mg/mL. Os antibióticos foram obtidos na forma pura em pó (Sigma-Aldrich Chemie BV, Zwijndrecht, Holanda). As técnicas utilizadas seguiram as normas preconizadas pelo MS.⁽⁹⁾

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado especificamente para o presente estudo, testado e corrigido em um piloto utilizando os dados de 15 prontuários (que não foram incluídos no estudo). Uma só pessoa treinada para esse fim realizou a revisão dos prontuários e o preenchimento desse instrumento. Variáveis descritas na literatura como possivelmente associadas à resistência em tuberculose (extensão radiológica de doença, etilismo, residência em comunidade carente, desemprego, diabetes melito, tabagismo, uso prévio de antibióticos e uso de drogas ilícitas) foram registradas no instrumento de coleta de dados. Foi definida como lesão extensa a lesão radiológica cuja soma da área total de alteração ultrapassou um lobo ou na presença de cavitação com diâmetro igual ou superior a 1 cm. Etilismo foi definido pelo questionário CAGE, cujo nome é um acrônimo de suas quatro questões,⁽⁶⁾ e foi considerado tabagista o paciente fumante de qualquer carga tabágica ou ex-fumante com carga tabágica igual ou superior a 15 maços-ano. Esses dados foram transportados para uma planilha do programa Excel para a posterior análise dos dados.

Os resultados foram analisados através do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste do qui-quadrado foi usado para analisar as variáveis dicotômicas. Foi calculada a OR e o IC95% para o desfecho resistência. Os resultados foram considerados significativos

quando o $p < 0,05$. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o número 596/08 em 22/08/2008.

Resultados

Foram incluídos no estudo os prontuários de 211 pacientes, sendo 2 excluídos por dados incompletos. Assim, 209 prontuários de pacientes com tuberculose pulmonar foram considerados elegíveis para a análise dos dados. Desses pacientes, 34 (16%) apresentaram resistência primária a pelo menos um dos cinco fármacos testados na amostra inicial de escarro. Na Tabela 1, são apresentados o gênero e a idade dos 209 pacientes com tuberculose pulmonar estratificados pelo resultado do teste de sensibilidade aos fármacos. Não houve diferenças significativas em relação a essas variáveis.

Na Tabela 2, pode ser visto o perfil da resistência nos 34 pacientes. A prevalência total de resistência à isoniazida (sozinha ou em associação com outro fármaco) foi de 9,6%. A prevalência de resistência à estreptomicina (sozinha ou em associação a outro fármaco) foi de 9,1%.

Na Tabela 3, são apresentadas e analisadas as possíveis variáveis associadas à resistência na amostra estudada. Nenhuma das variáveis estudadas se mostrou estatisticamente associada à resistência.

Tabela 1 – Dados demográficos dos 209 pacientes com tuberculose pulmonar.

Dados demográficos	Resultado do teste de sensibilidade a antibióticos (n = 209)		p
	Sensível a todos os fármacos testados ^a (n = 175)	Resistente a ≥ 1 dos fármacos testados (n = 34)	
Gênero			
Masculino, n (%)	113 (64,6)	18 (52,9)	0,1
Feminino, n (%)	62 (35,4)	16 (47,1)	
Idade, anos ^b	35 $\pm$ 13 [32 (25-45)]	39 $\pm$ 14 [37 (25-50)]	0,07

^aIsoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina e etionamida. ^bValores expressos como média $\pm$ dp [mediana (intervalo interquartilico)].

Tabela 2 – Prevalência de resistência por fármaco isolado ou em associação na amostra estudada.

Resistência aos fármacos	Prevalência, %
Isoniazida (monorresistência)	5,8
Isoniazida + rifampicina	0,5
Isoniazida + etionamida	0,9
Isoniazida + estreptomicina	0,9
Isoniazida + estreptomicina + etambutol	0,9
Isoniazida + estreptomicina + etionamida	0,5
Estreptomicina (monorresistência)	6,8

Tabela 3 – Medidas de associação entre a presença de resistência a pelo menos um fármaco e as variáveis testadas.

Variáveis	Sensível aos medicamentos testados	Resistente a ≥ 1 medicamento testado	p	OR (IC95%)
	(n = 175)	(n = 34)		
Presença de lesão radiológica extensa, sim/não	122/53	27/7	0,2	1,6 (0,6-4,0)
Morador de comunidade carente, sim/não	127/48	24/10	0,8	0,9 (0,4-2,0)
Situação profissional, empregado/desempregado	89/86	23/11	0,07	2,0 (0,9-4,3)
Presença de comorbidades, ^a sim/não	22/153	6/28	0,4	1,4 (0,5-4,0)
Tabagismo, sim/não	46/129	11/23	0,4	1,3 (0,6-2,9)
Etilismo, sim/não	45/130	8/26	0,7	0,8 (0,3-2,1)
Uso prévio de antibiótico, ^b sim/não	21/154	4/30	0,9	0,9 (0,3-3,0)

^aComorbidades (n pacientes): leucemia (n = 3) e diabetes melito (n = 26). ^bUso prévio de antibióticos (n pacientes): amoxicilina (n = 13), amoxicilina + clavulanato (n = 6), levofloxacina (n = 1), amoxicilina + clavulanato + cefalexina (n = 2), amoxicilina + clavulanato + claritromicina (n = 1), amoxicilina + clavulanato + ciprofloxacina (n = 1) e amoxicilina + clavulanato + azitromicina (n = 1).

Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre as variáveis estudadas e resultados do teste de sensibilidade aos fármacos. Nenhum dos pacientes relatou o uso de imunossupressores.

Discussão

A taxa de resistência à isoniazida na amostra estudada (9,6%) foi mais de 40% superior àquela referida pelo MS como a encontrada no II Inquérito Nacional de Resistência (6%), enquanto a taxa de resistência à rifampicina sozinha (nenhum caso vs. 0,5%) e a de tuberculose multirresistente (0,5% vs. 1,4%) foram inferiores.⁽²⁾ A nota técnica publicada pelo MS não descreve a metodologia utilizada para a realização do II Inquérito Nacional e nem o indica em sua lista de referências bibliográficas.⁽²⁾ Uma busca nas bases de dados SciELO e PubMed, a partir de publicações desde 2008 em português e inglês, também não identificou essa referência, o que não permitiu a discussão de possíveis diferenças ou semelhanças entre as amostras ou metodologias. A surpreendentemente elevada taxa de resistência à estreptomicina (9,1%) encontrada na amostra do presente estudo pode sugerir que, no Brasil, esteja ocorrendo a reativação endógena por cepas anteriores aos anos da década de 1980, visto que a estreptomicina não é utilizada em casos novos a não ser em casos de tuberculose multirresistente e nos casos de intolerância medicamentosa à isoniazida ou rifampicina.^(1,10) Por outro lado, a ausência de resistência à rifampicina difere tanto dos dados citados pela nota técnica do MS

quanto da situação mundial, pois esse fármaco ocupa o terceiro lugar no *ranking* de resistência.⁽¹¹⁾ De fato, mesmo na Europa Central e Ocidental, onde o nível de resistência é menor, a resistência à rifampicina alcança 1,1%.⁽¹¹⁾

Em um estudo realizado no estado do Mato Grosso do Sul com 645 amostras de casos novos coletadas entre 2000 e 2006, as taxas de resistência primária foram de 3,4% para estreptomicina, 2,9% para isoniazida e 1,7% para o etambutol,⁽¹²⁾ ou seja, a prevalência de resistência primária foi aproximadamente a metade da encontrada na nossa amostra. Como no nosso estudo, aqueles autores também não encontraram resistência à rifampicina. Chama a atenção a taxa de 1,7% de resistência ao etambutol (recentemente incorporado ao esquema básico em função da crescente taxa de resistência à isoniazida), que na nossa amostra foi de 0,9% em associação com isoniazida e estreptomicina (Tabela 2). Uma vez que aquele estudo se baseou em uma revisão de dados do SINAN, não houve avaliação de possíveis fatores de risco para resistência ou informações mais detalhadas sobre características da amostra.

Em um estudo prospectivo realizado na cidade do Cabo de Santo Agostinho (área urbana do Nordeste do Brasil) em 174 amostras no período entre 2000 e 2003, a prevalência de resistência primária a pelo menos um fármaco foi 14%, enquanto aquela para tuberculose multirresistente foi 8,3%.⁽¹³⁾ No entanto, na amostra daquele estudo, foram identificados o tratamento prévio e o abandono como variáveis associadas ao risco de resistência. A prevalência de tuberculose multirresistente primária foi maior do que a

descrita pela Nota Técnica do MS⁽²⁾ e na nossa amostra. De fato, a taxa foi comparável com a de países com elevada prevalência de tuberculose multirresistente, como Moçambique, Colômbia, Lituânia e Uzbequistão.⁽¹¹⁾ Chama a atenção que a taxa de abandono de tratamento da região foi superior a 10%, ou seja, pouco acima da média nacional.⁽³⁾

Dois estudos realizados no Brasil^(14,15) em amostras de pacientes internados em um hospital referência para tuberculose e AIDS no Rio de Janeiro (amostras coletadas entre 2001 e 2005) e em um hospital terciário no Rio Grande do Sul (amostras coletadas entre 1997 e 2003) encontraram prevalências de resistência primária a pelo menos um fármaco de, respectivamente, 16% e 18% e prevalências de tuberculose multirresistente de 4,3% e 2,0%, ou seja, as amostras desses grupos (com fator de risco para resistência conhecido) tiveram a mesma prevalência de resistência a pelo menos um fármaco que a nossa amostra, constituída de indivíduos sem nenhum fator de risco conhecido ou demonstrado para resistência.

Entre 2000 e 2002, um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro em um grupo de 75 pacientes que viviam no Complexo de Manguinhos diagnosticados com tuberculose pulmonar encontrou resistência a pelo menos um fármaco em 10,6% dos casos novos de tuberculose.⁽¹⁶⁾ A prevalência de monorresistência à isoniazida foi de 2,6% e aquela à estreptomicina foi de 4%. Nenhuma cepa monorresistente à rifampicina ou etionamida foi detectada. Embora as amostras não sejam comparáveis, o fato de o Complexo de Manguinhos se localizar próximo ao Ambulatório de Tisiologia do IDT/UFRJ e de a prevalência de resistência registrada ter sido praticamente a metade daquela verificada na nossa amostra uma década depois deve ser motivo de reflexão.

Em nosso estudo, não identificamos uma associação entre a variável cavitação na radiografia inicial e a taxa de resistência. No entanto, um estudo realizado em um centro de referência de doenças infectocontagiosas no estado de Minas Gerais no período entre setembro de 2000 e janeiro de 2004 identificou que pacientes com cavitações maiores que 4 cm de diâmetro e com um ou mais tratamentos prévios para tuberculose tiveram um risco maior de tuberculose multirresistente.⁽¹⁷⁾

Um estudo caso-controle (134 casos e 185 controles) de base populacional realizado no Ceará

no período entre 1990 e 1999 avaliou também somente casos de tuberculose multirresistente e verificou que cinco variáveis (falta de esgoto no domicílio, alcoolismo mais tabagismo, número de tratamentos anteriores, tratamentos irregulares e cavidades pulmonares) estavam associadas à resistência.⁽¹⁸⁾ Em nossa amostra, avaliamos apenas casos de resistência primária e não identificamos alcoolismo ou tabagismo como fatores de risco. Embora já tenha sido demonstrada a associação entre tuberculose e tabagismo, bem como o aumento da infectividade, da morbidade e da mortalidade da tuberculose em pacientes fumantes ativos ou passivos, até agora não foi descrita a associação entre tabagismo e resistência.⁽¹⁹⁾

A elevada taxa de resistência primária em pacientes sem fatores de risco conhecido ou em pacientes provenientes de áreas com elevada taxa de incidência e de abandono deve ser motivo de reflexão pelas autoridades no Brasil. A rotina atual de somente considerar necessária a cultura e o teste de sensibilidade aos fármacos em casos com fatores de risco conhecidos não se justifica nem do ponto de vista médico e nem do ponto de vista econômico. Apesar da acertada medida tomada pelo MS do Brasil em 2009 de acrescentar um quarto fármaco (o etambutol) ao esquema triplice utilizado até então, reduzindo os riscos de recidiva de doença nos casos com resistência à isoniazida, não foi considerada a possibilidade do surgimento de resistência ao próprio etambutol.⁽²⁾ Adicionalmente, a elevada prevalência de resistência à estreptomicina faz com que a sua utilização nos casos que apresentam intolerância medicamentosa ou monorresistência (a um dos fármacos do esquema básico) seja um fator de risco para a recidiva de doença ou mesmo a falência de tratamento.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A amostra estudada não foi aleatória, é pequena e é proveniente, na sua maior parte, de uma área programática do município do Rio de Janeiro e, com isso, pode não ter tido poder para identificar associações estatisticamente significativas, nem representar outras regiões. Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em dados obtidos de prontuários, com um possível viés de informação. Entretanto, isso pode ter sido minimizado pela coleta sistemática de dados, que foi realizada em um ambulatório com uma rígida rotina de atendimento em pesquisa clínica.

Apesar das limitações, o presente estudo demonstrou uma alta prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar, virgens de tratamento e sem fatores de risco conhecidos. Esse achado demonstra a importância da realização da cultura para *M. tuberculosis* e de testes de sensibilidade aos fármacos na amostra estudada e enfatiza a necessidade da realização desses em todos os portadores de tuberculose pulmonar no Brasil. Embora sejam poucos os serviços que realizem cultura em meio sólido para *M. tuberculosis* e raros sejam os serviços que façam testes de sensibilidade, esses são métodos de baixo custo que poderiam ser implementados universalmente, ficando os métodos mais modernos, rápidos e caros, como os métodos automatizados, reservados para os casos com fatores de risco conhecidos.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe do Laboratório de Tuberculose do IDT/UFRJ e ao Professor José Roberto Lapa e Silva.

Referências

- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. PMID:19918635.
- Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2012 May 10]. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. [Adobe Acrobat document, 6p.]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf
- Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2011 Nov 21]. TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>
- Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1183-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60333-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60333-0)
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [cited 2012 May 10]. Rifapentine Plus Moxifloxacin for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00728507?term=tuberculosis&entry=1=SA%3ABR&rank=2>
- Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res*. 1983;16(3):215-8. PMID:6652293.
- Kent PT, Kubica GP; Centers for Disease Control (U.S.). Public Health Mycobacteriology. A Guide for the level III Laboratory. Atlanta: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1985.
- Canetti G, Froman S, Grosset J, Hauduroy P, Langerova M, Mahler HT, et al. Mycobacteria: Laboratory Methods For Testing Drug Sensitivity And Resistance. *Bull World Health Organ*. 1963;29:565-78. PMID:14102034 PMCID:2555065.
- Centro de Referência Professor Helio Fraga. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. Rio de Janeiro: Fundação Nacional de Saúde; 1994.
- Fiúza FA, Afiune J, Ribeiro L, Felice E, Castelo A. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol*. 1996;22(1):3-8.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2012 Jan 5]. MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007-2008. [Adobe Acrobat document, 52p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/2007/mdr_xdr_global_response_plan.pdf
- Marques M, Cunha EA, Ruffino-Netto A, Andrade SM. Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2006. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):224-31. PMID:20485944.
- Baliza M, Bach AH, Queiroz GL, Melo IC, Carneiro MM, Albuquerque Mde F, et al. High frequency of resistance to the drugs isoniazid and rifampicin among tuberculosis cases in the city of Cabo de Santo Agostinho, an urban area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(1):11-6. PMID:18368264. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000100003>
- Aguiar F, Vieira MA, Staviack A, Buarque C, Marsico A, Fonseca L, et al. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in an HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(1):54-61. PMID:19105879.
- Wolfart M, Barth AL, Willers D, Zavascki AP. Mycobacterium tuberculosis resistance in HIV-infected patients from a tertiary care teaching hospital in Porto Alegre, southern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(5):421-5. PMID:18394664. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.02.017>
- Mendes JM, Lourenço MC, Ferreira RM, Fonseca Lde S, Saad MH. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from sputum samples from symptomatic outpatients: Complexo de Mangueiros, Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):579-82. PMID:18026657. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000500014>
- de Souza MB, Antunes CM, Garcia GF. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis at a referral center for infectious diseases in the state of Minas Gerais, Brazil: sensitivity profile and related risk factors. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):430-7. PMID:17268747.
- Barroso EC, Mota RM, Santos RA, Souza AL, Barroso JB, Rodrigues JL. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Pneumol*. 2003;29(2):89-97. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000200008>
- Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2007;4(1):e20. PMID:17227135 PMCID:1769410. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020>

Sobre os autores

Giselle Mota Bastos

Mestranda. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Michelle Cailleaux Cezar

Doutoranda. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

Professora Associada. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Marcus Barreto Conde

Professor Associado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.