

Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil

Mycobacterium tuberculosis drug resistance in HIV patients in Baixada Santista, São Paulo, Brazil

Luciana Martins Rozman ¹
Augusto Hasiak Santo ¹
Mauro Abrahão Rozman ²

¹ Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
² Universidade Católica de Santos, Santos, Brasil.

Correspondência

L. M. Rozman
Faculdade de Saúde Pública,
Universidade de São Paulo.
Rua Torres Homem 503,
apto. 31, Santos, SP
11025-021, Brasil.
lm.rozman@uol.com.br

Abstract

Since the early 1990s, an increase in *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance has been reported, with high prevalence among HIV+ patients. We evaluated the sensitivity patterns of *M. tuberculosis*, resistance rate, and predisposing factors among HIV+ patients in Santos, São Vicente, Cubatão, Praia Grande, and Guarujá, São Paulo State, Brazil. The medical charts of 301 patients with positive cultures for *M. tuberculosis* from 1993 to 2003 were reviewed. Resistance occurred in 57 patients (18.9%), as follows: 32 (10.6%) displayed multidrug-resistant tuberculosis (resistant to at least Rifampicin and Isoniazid); 4 (1.3%) were resistant to two or more drugs; and 21 (7%) were resistant to a single drug. Acquired resistance was observed in 70.1% of cases. Drug resistance was significantly associated with previous tuberculosis treatment, duration of HIV diagnosis, and previous hospitalization. In logistic regression analysis, only previous tuberculosis treatment adjusted by age remained as an independent risk factor (OR = 5.49; 95%CI: 2.60-11.60). Drug resistance to at least one drug in 18.9% and multidrug resistance in 10.6% of cases highlight the relevance of this problem in HIV patients in the Baixada Santista.

Tuberculosis; HIV; Drug Resistance

Introdução

A tuberculose continua sendo um importante problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento ¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que entre 2002 e 2020 aproximadamente 1 bilhão de pessoas serão infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis*, com mais de 150 milhões de doentes e 36 milhões de óbitos por tuberculose ². A incidência da doença está aumentando em várias regiões do mundo desde a década de 80 ³. O aumento no número de casos tem sido atribuído, sobretudo, à deterioração das medidas de controle, precárias condições econômicas e à epidemia da doença pelo HIV/AIDS ^{2,4,5}.

O Brasil é o 15º colocado em número de casos estimados de tuberculose ⁶, apresenta o maior número de casos da América Latina ⁷ e está entre os 22 países considerados prioritários pela OMS ⁸. O Estado de São Paulo apresenta o maior número absoluto de casos de tuberculose, com aproximadamente 21 mil notificações por ano. No Estado, os maiores coeficientes de incidência são encontrados na região da Baixada Santista ⁹.

Além do aumento da incidência da tuberculose, desde 1988 tem ocorrido aumento no número de casos de resistência bacteriana às drogas anti-tuberculose, inclusive nos países desenvolvidos, com alta prevalência entre os pacientes HIV+ ¹⁰. O aumento do número de linhagens resistentes

tem causado enorme preocupação, pois contribuiu para aumentar a proporção de mortes por tuberculose ¹¹, dificulta o tratamento e a prevenção da doença ⁷.

O presente estudo objetiva avaliar a frequência de resistência, o perfil de sensibilidade do *M. tuberculosis* às drogas antituberculose e os fatores predisponentes à resistência entre os indivíduos HIV+ nos municípios de Santos, São Vicente, Cubatão, Praia Grande e Guarujá no Estado de São Paulo.

Material e métodos

População

Foram selecionados todos os casos de tuberculose entre os pacientes HIV+ maiores de 13 anos de idade que apresentaram resultados de cultura positivos e cujas cepas isoladas e identificadas como *M. tuberculosis* foram submetidas a testes de sensibilidade pelo menos às seguintes drogas antituberculose: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol e Estreptomina. Esses casos foram selecionados no período de janeiro de 1993 a março de 2003 nas seguintes unidades de saúde: Centro de Referência em AIDS (Santos), Serviço de Atendimento de Especialidades (São Vicente), Núcleo de Vigilância à Saúde (Cubatão), Serviço de Atendimento de Especialidades (Praia Grande) e no Hospital-Dia William da Rocha (Guarujá).

Para obtenção dos dados laboratoriais, epidemiológicos e clínicos dos pacientes foi realizada pesquisa retrospectiva de seus prontuários por meio de formulário padronizado.

Variáveis estudadas

O desenho do estudo obedeceu aos princípios básicos de um estudo transversal, considerando a ocorrência de resistência como variável dependente e como variáveis independentes foram considerados:

- Sexo;
- Idade do paciente;
- Contagem de células CD4;
- Internação hospitalar prévia ao diagnóstico de tuberculose;
- Uso de anti-retrovirais ou de terapia anti-retroviral combinada potente (HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*);
- Consumo de bebidas alcoólicas: foram registrados como positivos os casos em que, no prontuário, havia referência a consumo de bebidas alcoólicas, ainda que sem especificação da quantidade ou regularidade;

- Situação de moradia: foram considerados como positivos os casos em que constava no prontuário endereço domiciliar definido e foram considerados como negativos os casos em que constavam referências de ser o paciente “morador de rua”;

- Uso de drogas injetáveis (UDI);
- Antecedentes de tratamento com drogas antituberculose.

Definições

Tuberculose resistente, tuberculose multirresistente, resistência secundária e resistência primária foram classificadas conforme critérios recomendados pela OMS ¹²:

- Tuberculose resistente: casos de tuberculose resistente a uma ou mais drogas;
- Tuberculose multirresistente: resistência a pelo menos Isoniazida e Rifampicina;
- Resistência primária: presença de resistência a uma ou mais drogas em pacientes que não haviam recebido medicamentos antituberculose anteriormente;
- Resistência secundária: presença de resistência a uma ou mais drogas em pacientes previamente tratados com drogas antituberculose, por um período mínimo de um mês;
- Resistência indeterminada: presença de resistência a uma ou mais drogas em pacientes sem informação em prontuário sobre tratamento anterior com drogas antituberculose.

Análise estatística

A avaliação inicial foi realizada por meio de análise univariada e pela análise estratificada utilizando os programas Epi Info 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) e STATA (Stata Corp., College Station, Estados Unidos). Para estimar o risco de desenvolver tuberculose resistente entre os pacientes HIV+ foi calculado a *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%), considerando a existência ou não de tuberculose resistente como variável dependente e as várias exposições como variáveis independentes. Para análise multivariada, utilizou-se a regressão logística não condicional ¹³. Inicialmente foram incluídas no modelo todas as variáveis selecionadas na análise univariada e aquelas que não contribuíram para a explicação da presença da resistência foram excluídas, uma a uma (*backward elimination*) do modelo inicial. A significância estatística foi avaliada usando o teste de razão de verossimilhança comparando o “*deviance*” [-2ln(verossimilhança)] entre o modelo com e sem a variável.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (Of.COEP/32/03) em 11 de fevereiro de 2003.

Resultados

Foram avaliados prontuários de 343 pacientes que no período de janeiro de 1993 a março de 2003 apresentaram culturas positivas cujas cepas foram isoladas e identificadas como *M. tuberculosis* com subsequente avaliação da sensibilidade. Desses, 42 (12,2%) foram excluídos do estudo, visto que em dois casos não foi encontrado resultado de exame anti-HIV, em seis casos não havia registro de consultas no prontuário e em 34 casos o prontuário não foi encontrado. Foram estudados, portanto, 301 casos, sendo a maioria do sexo masculino (69,1%) com média de idade de 35,5 anos (desvio padrão de 8,19 anos), sendo a idade mínima 20 anos e a idade máxima 70 anos.

Dos casos analisados, 244 (81,1%) foram sensíveis a todas as drogas testadas e 57 (18,9%) foram resistentes ao menos a uma droga, sendo 32 (10,6%) resistentes a no mínimo Isoniazida e Rifampicina (Tabela 1).

Entre os pacientes estudados, a resistência global (droga isolada e em associação) foi de: 8,6% (26 casos) para Rifampicina, 15,6% (47 ca-

sos) para Isoniazida, 6,0% (18 casos) para Pirazinamida, 2,6% (8 casos) para Estreptomicina e 1,3% (4 casos) para Etambutol.

A Tabela 2 mostra a distribuição dos casos de tuberculose resistente segundo droga e resistência primária, secundária e indeterminada. Considerando-se o total desses casos, a resistência secundária foi observada em 40 (70,2%) pacientes e resistência primária em 11 (19,3%).

A análise estatística de potenciais fatores de risco associados à tuberculose resistente em pacientes HIV+ é mostrada na Tabela 3. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis: sexo, situação de moradia, consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas injetáveis e uso de medicamentos anti-retrovirais ou HAART e tuberculose resistente. A variável tratamento anterior com drogas antituberculose mostrou a maior associação (OR = 4,93; IC95%: 2,27-10,94), seguido pela tempo de evolução do HIV e hospitalização prévia ao diagnóstico de tuberculose.

Ajustando-se todas as variáveis testadas por faixa etária, o desenvolvimento de tuberculose resistente mostrou-se independentemente e de forma significativa associada à história de tratamento anterior com drogas antituberculose (OR = 5,49; IC95%: 2,60-11,60). As variáveis: tempo de evolução do HIV e hospitalização prévia não mostraram associação significativa mesmo

Tabela 1

Distribuição da população estudada segundo perfil de sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas. Baixada Santista, São Paulo, Brasil, 1993-2003.

Padrão de sensibilidade	n	%
Sensíveis	244	81,1
Resistentes		
Rifampicina	6	2,0
Isoniazida	11	3,6
Pirazinamida	1	0,3
Etambutol	0	0,0
Estreptomicina	3	1,0
Rifampicina + Isoniazida	14	4,7
Rifampicina + Estreptomicina	2	0,7
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	12	4,0
Rifampicina + Isoniazida + Etambutol	3	1,0
Rifampicina + Isoniazida + Estreptomicina	1	0,3
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Estreptomicina	2	0,7
Isoniazida + Pirazinamida	1	0,3
Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol	1	0,3
Subtotal	57	18,9
Total	301	100,0

Tabela 2

Distribuição dos casos de tuberculose resistente segundo padrão de resistência às drogas antituberculose. Baixada Santista, São Paulo, Brasil, 1993-2003.

Perfil de resistência	Resistência primária		Resistência adquirida		Resistência indeterminada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	Rifampicina	1	16,7	5	83,3	0	0,0	6
Isoniazida	3	27,3	8	72,7	0	0,0	11	100,0
Pirazinamida	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Etambutol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Estreptomicina	2	66,7	0	0,0	1	33,3	3	100,0
Rifampicina + Isoniazida	1	7,1	11	78,6	2	14,3	14	100,0
Rifampicina + Estreptomicina	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	100,0
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	4	33,3	7	58,3	1	8,4	12	100,0
Rifampicina + Isoniazida + Etambutol	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3	100,0
Rifampicina + Isoniazida + Estreptomicina	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Estreptomicina	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	100,0
Isoniazida + Pirazinamida	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Total	11	19,3	40	70,2	6	10,5	57	100,0

quando ajustadas por faixa etária e foram excluídas do modelo final (Tabela 4).

Discussão

O presente estudo mostrou uma prevalência de 18,9% de resistência às drogas antituberculose nos pacientes HIV+ estudados. Estes dados não diferem muito dos relatados na literatura. Em estudo realizado com 431 pacientes com AIDS atendidos em Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS em São Paulo, encontrou-se resistência em 19% dos casos¹⁴. Em outro estudo, no Rio de Janeiro, a prevalência encontrada entre 127 casos atendidos em hospital de referência para AIDS foi de 16,6%¹⁵.

A taxa de resistência primária esperada para países em desenvolvimento é de 15%¹⁶, enquanto a encontrada no presente estudo foi de 19,3%. Esta frequência foi também maior que a encontrada em outros inquéritos realizados no Brasil^{17,18}.

Ao contrário do que foi demonstrado em vários estudos^{19,20}, nesta casuística a frequência de monorresistência a Rifampicina foi maior que a verificada para a Estreptomicina. A monorresistência adquirida a Rifampicina vem sendo referida como um aspecto peculiar dos casos de tuberculose/AIDS²¹. Várias hipóteses foram aventadas para explicar este fenômeno sem que haja, entretanto, demonstração definitiva que fa-

voreça algum aspecto em particular. Alguns autores relatam a não-adesão ao tratamento como a explicação mais plausível para estes casos²².

As maiores taxas encontradas de resistência global se relacionam às duas principais drogas do esquema de tratamento: Isoniazida (15,6%) e Rifampicina (8,6%). A multirresistência foi observada em 10,6% dos casos avaliados. Entre os pacientes HIV+ a multirresistência provoca aumento da mortalidade além de tratamento mais caro e tóxico²³. Enquanto o tratamento com esquema básico de drogas custa US\$ 20,00, o tratamento para casos multirresistentes pode custar entre US\$ 4.000,00 e US\$ 6.000,00⁹.

O percentual de multirresistência verificado neste trabalho foi semelhante ao encontrado em estudos realizados com pacientes HIV+ no Brasil^{14,15,24,25}.

A taxa de resistência secundária aqui apresentada (70,2%) foi maior que a registrada em outros estudos. Baptista et al.²⁶ encontraram taxa de 33,4%; Pinto¹⁴, taxa de 45% e no estudo de Fandinho et al.¹⁵, 13,3% dos pacientes HIV+ foram tratados anteriormente com drogas antituberculose.

Alguns estudos têm sugerido que a infecção pelo HIV parece favorecer a resistência secundária^{27,28}. Várias hipóteses, como falhas no tratamento, reinfecção exógena²⁹, interação medicamentosa com drogas para tratamento de AIDS³⁰ e má-absorção às drogas antituberculose, têm sido associados à resistência de *M. tuber-*

Tabela 3

Análise univariada para avaliação da associação entre tuberculose resistente e as variáveis de estudo.
Baixada Santista, São Paulo, Brasil, 1993-2003.

Variável	Sensível (n = 244)	Resistente (n = 57)	Valor de p	OR (IC95%)
Sexo				
Masculino	168	40	0,8457	1,00
Feminino	76	17		0,94 (0,47-1,85)
Faixa etária (anos)				
20-30	62	20		1,00
31-34	59	12	0,258	0,63 (0,28-1,40)
35-49	52	14	0,648	0,83 (0,38-1,81)
50-70	71	11	0,076	0,48 (0,21-1,08)
Domicílio				
Não	30	5	0,4550	1,00
Sim	214	52		1,46 (0,50-4,55)
Consumo de álcool				
Não	50	11	0,4997	1,00
Sim	83	24		1,31 (0,55-3,17)
Uso de droga injetável				
Não	138	29	0,3113	1,00
Sim	95	27		1,35 (0,72-2,54)
Uso de anti-retrovirais				
Não	195	42	0,2640	1,00
Sim	44	14		1,48 (0,70-3,11)
HAART				
Não	178	40	0,6401	1,00
Sim	61	16		1,17 (0,58-2,35)
Hospitalização prévia				
Não	168	33	0,0497	1,00
Sim	51	19		1,90 (0,94-3,82)
Tempo de evolução do HIV (anos)				
Até 4	176	31	0,01258	1,00
5 ou mais	67	25		2,12 (1,11-4,04)
Linfócitos CD4+ (por mm ³)				
500 ou mais	21	22		1,00
200-499	55	19	0,510	1,45 (0,81-3,27)
0-199	104	22	0,830	0,88 (0,30-2,61)
Tratamento anterior				
Não	118	11	0,0000	1,00
Sim	87	40		4,93 (2,27-10,94)

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*.

culosis durante ou logo após o tratamento em pacientes HIV+ ³¹.

Embora a taxa de resistência secundária aqui apresentada tenha sido alta não foi possível detectar associação entre resistência e fatores considerados predisponentes ao abandono do tratamento tais como uso de drogas injetáveis, alcoolismo e falta de moradia.

A internação anterior mostrou associação com a resistência em análise univariada, no en-

tanto, essa associação não foi confirmada em análise multivariada. A qualidade da informação dos prontuários e inexistência de informação a respeito do tempo de hospitalização, duração e tipo de isolamento e outros parâmetros especificamente vinculados à estrutura hospitalar e à assistência em cada local dificultaram uma análise pormenorizada e mais adequada.

Tabela 4

Análise multivariada segundo variáveis explicativas da resistência às drogas antituberculose, ajustada por faixa etária. Baixada Santista, São Paulo, Brasil, 1993-2003.

Variável	OR	IC95%
Tratamento anterior		
Não	1,00	
Sim	5,49	2,60-11,60
Faixa etária (anos)		
20-30	1,00	
31-34	0,46	0,18-1,15
35-49	0,50	0,20-1,22
50-70	0,29	0,11-0,75

A contagem de células CD4+ em pacientes HIV+ tem sido considerada um bom marcador para progressão da doença, uma vez que existe uma correlação inversa entre contagem de CD4 e desenvolvimento de infecções oportunistas e óbito^{32,33}. Estudos em países desenvolvidos têm demonstrado que, embora a tuberculose seja diagnosticada em pacientes HIV+ com diferentes contagens de CD4+, a incidência de tuberculose é maior naqueles com contagem de linfócitos abaixo de 200/mm³^{34,35}. Neste estudo não houve associação entre resistência e contagem de CD4+, resultado concordante com o encontrado na literatura³⁶.

Estudos recentes têm demonstrado redução da incidência de doenças oportunistas, incluindo a tuberculose, após a introdução de HAART^{37,38}. No entanto, não foi possível analisar o efeito protetor de HAART para o desenvolvimento de tuberculose resistente. O curto período de seguimento de pacientes que receberam a medicação e o relativamente pequeno número de pacientes tratados com HAART podem ter influenciado na análise de tal associação.

O maior tempo de diagnóstico de HIV esteve associado à tuberculose resistente em análise univariada, porém a variável não se mostrou estatisticamente associada em análise multivariada.

A única variável que se mostrou independentemente associada à tuberculose resistente em HIV+ foi tratamento anterior com drogas antituberculose, resultado concordante com a literatura^{20,39}.

A importância da co-infecção pelo HIV na determinação da resistência deve ser analisada pela comparação com a ocorrência de resistência em soronegativos. Diversos estudos têm demonstrado que a co-infecção do *M. tuberculosis* com o

HIV é um fator de risco independentemente associado à tuberculose resistente^{40,41,42,43}. Outros autores não encontraram associação entre HIV e resistência às drogas antituberculose^{19,20,44,45,46}.

Os estudos que mostraram associação foram realizados em locais em que as taxas de resistência eram crescentes^{41,42}. Segundo os autores, essa associação pode ser entendida com base nos conhecimentos da história natural da tuberculose. O intervalo entre a infecção e o desenvolvimento da doença nos indivíduos imunocompetentes pode ser de anos ou décadas; os casos atuais de tuberculose nesses indivíduos refletem o padrão de resistência de um período em que estas taxas eram baixas, anos ou décadas antes do aparecimento da doença ativa. Nos indivíduos HIV+, a progressão da infecção para doença é muito mais rápida e os casos atuais refletem um padrão de resistência mais recente, com taxas maiores. Os padrões de resistência dos indivíduos HIV+ refletiriam as tendências recentes na comunidade^{42,47}. Outras hipóteses foram apresentadas para explicar uma maior ocorrência de casos resistentes em indivíduos HIV+: (a) as cepas resistentes se mostraram, *in vitro*, menos viáveis que as sensíveis e menos virulentas; cepas que somente seriam capazes de provocar doença em indivíduos imunodeprimidos; (b) podem existir fatores de risco comuns para co-infecção e resistência às drogas antituberculose, como uso de drogas injetáveis e hospitalização; (c) o tratamento de pacientes imunodeprimidos pode falhar porque esses pacientes possuem maior número de bacilos e podem ter maior diversidade genética dos microorganismos; (d) os indivíduos co-infectados podem estar sujeitos mais frequentemente a monoterapia funcional. Enquanto a replicação bacteriana é suprimida em pacientes HIV negativos logo após os dois primeiros meses de tratamento com três drogas, o mesmo pode não acontecer nos indivíduos HIV+. Em função da meia-vida mais curta da Isoniazida o bacilo pode ficar exposto apenas à Rifampicina, já que na segunda fase o esquema de tratamento é composto especificamente por essas duas drogas²³.

Ainda que alguns trabalhos indiquem elevada proporção de resistência às drogas antituberculose em indivíduos HIV negativos^{25,48}, a Vigilância de Resistência às Drogas Antituberculose da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo mostra prevalências de resistência às drogas, no total de indivíduos com tuberculose, muito inferiores às encontradas nos estudos realizados em indivíduos HIV+: a resistência global a qualquer droga e a multirresistência foram, respectivamente, de 1,3 e 9% para o Brasil, 2,4 e 6,4% para o interior do Estado de São Paulo, 3,9 e 14% para o litoral e 3,1 e 9,5% para a Grande São Paulo⁹.

Não existem informações sobre a evolução temporal da resistência na Baixada Santista. Caso se confirme a maior prevalência de resistência em indivíduos HIV+, a tuberculose nesse grupo deve contribuir para o aumento da proporção de tuberculose resistente na Baixada Santista e em outras regiões.

Considerando a elevada proporção de resistência secundária na região entre os pacientes HIV+ encontrada nesse estudo, é de fundamental importância a intensificação das ações que visam à redução do abandono de tratamento nos doentes com co-infecção.

Resumo

No início dos anos 90, observou-se aumento da resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas antituberculose, com alta prevalência entre pacientes HIV+. Neste estudo, foram avaliados a frequência de resistência, o perfil de sensibilidade do M. tuberculosis às drogas e os fatores predisponentes à resistência entre indivíduos HIV+ nos municípios de Santos, São Vicente, Cubatão, Praia Grande e Guarujá, Estado de São Paulo, Brasil. Foram pesquisados os prontuários de 301 pacientes com resultado de cultura positivo entre 1993 e 2003. A resistência ocorreu em 57 (18,9%) pacientes com a seguinte distribuição: 32 (10,6%) apresentaram tuberculose multirresistente (resistência ao menos à Rifampicina e Isoniazida); 4 (1,3%) casos apresentaram resistência a duas ou mais drogas e 21 (7%) à monorresistência. Observou-se resistência secundária em 70,2% dos casos. Estatisticamente associadas à tuberculose resistente foram: tratamento anterior com drogas antituberculose, tempo de diagnóstico de HIV e hospitalização prévia. Em análise multivariada, apenas tratamento anterior, ajustado por faixa etária, mostrou-se associado (OR = 5,49; IC95%: 2,60-11,60). A ocorrência de resistência em 18,9% dos casos e multirresistência em aproximadamente 10% confirmam a relevância deste problema entre pacientes HIV+ na Baixada Santista.

Tuberculose; HIV; Resistência a Drogas

Colaboradores

L. M. Rozman redigiu o artigo. A. H. Santo realizou a revisão de todo o artigo. M. A. Rozman auxiliou na análise estatística dos dados e nas respostas aos pareceres.

Referências

- Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 5ª Ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002.
- World Health Organization. Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2002. (Fact Sheet, 104).
- Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries; epidemiology and strategies for prevention. *Tuber Lung Dis* 1992; 73:311-21.
- Catwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994; 272:535-9.
- García-García MR, Valdespino-Gómez JL, García-Sancho MC, Salcedo-Álvarez RA, Zacarias F, Sepulveda-Amor JS. Epidemiology of AIDS and tuberculosis. *Bull Pan Am Health Organ* 1995; 29:37-58.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report. Geneva: World Health Organization; 2003.
- Rossetti MLR, Valim ARM, Silva MSN, Rodrigues VS. Tuberculose resistente: revisão molecular. *Rev Saúde Pública* 2002; 36:525-32.
- Natal S, Valente JG, Sánchez AR, Penna MLR. Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose. *Cad Saúde Pública* 2003; 19:1277-81.
- Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado da Saúde. A tuberculose no Estado de São Paulo. <http://www.cve.saude.sp.gov.br> (acessado em 24/Out/2006).
- Schwoebel V, Dicludt B, Binoist A, Haeghebaert S, Torrea G, Vincent V, et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies. *BMJ* 1998; 317:630-1.
- Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 32:106-10.
- Vareldzis BP, Grosset J, Kantos I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuber Lung Dis* 1994; 75:1-7.
- Hosmer JR, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons; 1989.
- Pinto WP. Tuberculose e resistência a drogas em pacientes atendidos em um centro de referência para síndrome da imunodeficiência adquirida em São Paulo – Brasil [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.
- Fandinho FCO, Kritski AL, Hofer C, Conde Jr. H, Ferreira RMC, Silva MG, et al. Drug resistance patterns among hospitalized tuberculous patients in Rio de Janeiro, Brazil, 1993-1994. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94:543-7.
- Toman K. Tuberculosis, detección de casos y quimioterapia. Preguntas y respuestas. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1980. (Publicación Científica, 392).
- Barreto AM, Martins FM. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. *Bol Campanha Nac Tuberc* 1988; 2:21-5.
- Silva EAM, Sato DN, Telles MAS, Martins MC, Palaci M, Ueki SYM. Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de São Paulo, 1986 a 1990. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1992; 52:37-40.
- Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1:121-30.
- Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fuscheng Z, Kim SJ, Tladi RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:885-6.
- Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S. Risk factors for rifampin-mono-resistant tuberculosis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:468-72.
- Munsiff SS, Joseph S, Ebrahimzadeh A, Frieden TR. Rifampin-mono-resistant tuberculosis in New York city, 1993-1994. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1465-7.
- Dye C, Watt, CJ, Bleed D. Low access to a highly effective therapy: a challenge for international tuberculosis control. *Bull World Health Organ* 2002; 80:437-44.
- Machado ES, Cruz ML, Souza MJ, Ribeiro S, Silva MG, Giordani ML, et al. Drug-resistant tuberculosis in HIV+ and HIV- patients. In: International Conference on AIDS, 10; International Conference on STD, 5. Abstracts. Yokohama: International AIDS Society; 1994. p. 168.
- Almeida-da-Silva PE, Osório M, Reinhardt MC, Fonseca LS, Delladostin AO. Drug resistance of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Brazil. *Microbes Infect* 2001; 3:1111-3.
- Baptista IMFD, Oelemann MC, Opromolla DVA, Suffys PN. Drug resistance and genotypes of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from human immunodeficiency virus-infected and non-infected tuberculosis patients in Bauru, São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97:1147-52.
- March F, Garriga X, Rodríguez P, Moreno C, Garrigó M, Coll P, et al. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered from compliant patients with human immunodeficiency virus – associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1044-7.
- Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, Schecter GE, Hopewell PC, Small PM. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* 1996; 348:928-31.
- Small PM, Shafer RW, Hopewell PC. Exogenous reinfection with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1137-44.
- Lee BL, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14:773-9.
- Peloquim CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329:1122-3.
- Nunn P, Elliott AM, McAdam KP. Impact of human immunodeficiency virus on tuberculosis on developing countries. *Thorax* 1994; 49:511-8.
- Ackah A, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter K, Coulibaly I, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345:607-10.

34. Di Perri G, Vento S, Cruciani M, Micciolo R, Concia E, Bassetti D. Tuberculosis and HIV infection. *N Engl J Med* 1991; 325:1882-3.
35. Antonucci G, Girardi E, Raviglione M, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV persons. A prospective cohort study. *JAMA* 1995; 274:143-8.
36. Murray J, Sonnenberg P, Shearer S, Godfrey-Faussett P. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a cohort of southern African goldminers with a high prevalence of HIV infection. *S Afr Med J* 2000; 90:381-6.
37. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:2059-64.
38. Santoro-Lopes G, Pinho AMF, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:543-6.
39. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-tuberculous drug resistance surveillance. Report 2: prevalence and trends. Geneva: World Health Organization; 2000.
40. Frieden TR, Sterling T, Mendez AP, Kilburn JO, Caughen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328:521-6.
41. Salomon N, Perlman DC, DePalo VA, Kolokathis A, Wilets I. Drug-resistant tuberculosis: factors associated with rise in resistance in an HIV-infected urban population. *Mt Sinai J Med* 1994; 61:341-8.
42. Gordin FM, Nelson ET, Matts JP, Cohn PL, Ernest J, Benator D, et al. The impact of human immunodeficiency virus infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1478-83.
43. Liu Z, Shilkret KL, Finelli L. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in New Jersey from 1991 to 1995. *Int J Epidemiol* 1998; 27:121-6.
44. Wilkinson D, Pillay M, Davies G, Sturn A. Resistance to antituberculosis drugs in rural South Africa: rates, patterns, risks, and transmission dynamics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90:692-5.
45. Boudville I, Wong S, Snodgrass I. Drug resistant tuberculosis in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26:549-56.
46. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Sousa ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Pneumol* 2003; 29:89-97.
47. Kochi A, Vareldzis B, Styblo K. Multidrug-resistant tuberculosis and its control. *Res Microbiol* 1993; 144:104-10.
48. Barroso EC, Rodrigues JLN, Pinheiro VGE, Camello CL. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. *J Pneumol* 2001; 27:310-4.

Recebido em 14/Out/2005

Versão final reapresentada em 31/Out/2005

Aprovado em 18/Dez/2006