

## Resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em Moçambique\*

*Mycobacterium tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs in Mozambique

Germano Manuel Pires, Elena Folgosa, Ndlovu Nquobile, Sheba Gitta, Nureisha Cadir

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em Moçambique. **Métodos:** Foram analisados dados secundários do Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose, em Maputo, Moçambique, e do Laboratório Regional de Referência da Tuberculose, na Beira, Moçambique. Os dados foram relativos a amostras positivas à cultura e submetidas ao teste de sensibilidade aos tuberculostáticos de primeira linha durante o período de janeiro a dezembro de 2011. Os resultados do teste de sensibilidade foram analisados, e sua frequência foi comparada com o tipo de paciente e sua proveniência. **Resultados:** Foram analisadas 641 cepas, isoladas em cultura e submetidas ao teste de sensibilidade. Das 641 cepas, 374 (58,3%) foram resistentes a pelo menos um tuberculostático e 280 (43,7%) revelaram-se multirresistentes. Dos 280 casos de tuberculose multirresistente, 184 (65,7%) eram pacientes com tratamento prévio, a maioria dos quais era oriunda da zona sul do país. Confirmou-se que 2 (0,71%) dos casos de tuberculose multirresistente eram casos de tuberculose extensivamente resistente a drogas. O sexo masculino foi o mais afetado, particularmente na faixa etária de 21 a 40 anos. **Conclusões:** A resistência de *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos é elevada em Moçambique, especialmente em indivíduos com tratamento prévio. A resistência de *M. tuberculosis* à combinação de isoniazida, rifampicina e estreptomicina foi elevada, especialmente em amostras provenientes de indivíduos com tratamento prévio.

**Descritores:** Tuberculose extensivamente resistente a drogas; Tuberculose; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

### Abstract

**Objective:** To determine the drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in Mozambique. **Methods:** We analyzed secondary data from the National Tuberculosis Referral Laboratory, in the city of Maputo, Mozambique, and from the Beira Regional Tuberculosis Referral Laboratory, in the city of Beira, Mozambique. The data were based on culture-positive samples submitted to first-line drug susceptibility testing (DST) between January and December of 2011. We attempted to determine whether the frequency of DST positivity was associated with patient type or provenance. **Results:** During the study period, 641 strains were isolated in culture and submitted to DST. We found that 374 (58.3%) were resistant to at least one antituberculosis drug and 280 (43.7%) were resistant to multiple antituberculosis drugs. Of the 280 multidrug-resistant tuberculosis cases, 184 (65.7%) were in previously treated patients, most of whom were from southern Mozambique. Two (0.71%) of the cases of multidrug-resistant tuberculosis were confirmed to be cases of extensively drug-resistant tuberculosis. Multidrug-resistant tuberculosis was most common in males, particularly those in the 21-40 year age bracket. **Conclusions:** *M. tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs is high in Mozambique, especially in previously treated patients. The frequency of *M. tuberculosis* strains that were resistant to isoniazid, rifampin, and streptomycin in combination was found to be high, particularly in samples from previously treated patients.

**Keywords:** Extensively drug-resistant tuberculosis; Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant.

\*Trabalho realizado no Instituto Nacional de Saúde do Ministério da Saúde de Moçambique, Maputo, Moçambique.

Endereço para correspondência: Germano Manuel Pires. Instituto Nacional de Saúde, Ministério da Saúde de Moçambique, Av. Salvador Allende/Eduardo Mondlane, 1008, Caixa Postal 264, Maputo, Moçambique.

Fax: 258 2131-1038. E-mail: germapi@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Treinamento em Epidemiologia de Campo e Laboratório de Moçambique.

Recebido para publicação em 21/1/2013. Aprovado, após revisão, em 20/1/2014.

## Introdução

A tuberculose (TB) ainda é um sério problema de saúde pública em muitos países de baixa e média renda na África, na Ásia e na antiga União Soviética.<sup>(1)</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde, são registrados cerca de 9 milhões de novos casos de TB a cada ano no mundo, dos quais 4 milhões são casos de TB infecciosa. Em muitos países, o número de casos de TB quadruplicou, não obstante a implantação de estratégias eficazes para combater a doença.<sup>(2)</sup>

Aumentou não só o número de estudos sobre a resistência aos tuberculostáticos (de 1 em 2008 para 10 em 2011) como também o número de países que forneceram dados representativos sobre a resistência a medicamentos (de 19 para 22), Moçambique inclusive.<sup>(3)</sup> A falha de tratamento, a baixa adesão ao tratamento e mutações espontâneas em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* têm contribuído para o surgimento de novos casos de TB multirresistente, que pode posteriormente evoluir para TB extensivamente resistente.<sup>(4-6)</sup> Estudos recentes sobre a resistência a medicamentos identificaram altos índices de TB multirresistente no sul da África, e, até o final de 2010, 69 países (Moçambique inclusive) relataram pelo menos um caso de TB extensivamente resistente.<sup>(2,7,8)</sup> Em Moçambique, a TB resistente a medicamentos é um grande problema. A pesquisa nacional sobre a resistência aos tuberculostáticos em Moçambique em 2008 mostrou que, de todos os casos de TB multirresistente, 3,5% eram casos de TB recentemente diagnosticada e 11,2% ocorreram em indivíduos que já haviam recebido tratamento antituberculose; em 2011, foram detectados 47.452 casos de todas as formas de TB,<sup>(3)</sup> embora nenhum deles fosse de TB extensivamente resistente.

Em virtude do crescente número de casos de TB multirresistente<sup>(4)</sup> e do surgimento da TB extensivamente resistente em Moçambique, buscamos avaliar a resistência de *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos em pacientes com TB previamente tratados e não tratados em Moçambique. Buscamos também determinar a magnitude da resistência aos tuberculostáticos no país, a fim de informar o Programa Nacional de Controle da Tuberculose a respeito da eficácia das medidas de controle da TB e do tratamento antituberculose e elaborar esquemas e estratégias eficazes de tratamento para todos os pacientes com TB no país.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal baseado em dados laboratoriais secundários relativos ao período de janeiro a dezembro de 2011. Os dados foram relativos a 641 culturas positivas para TB provenientes do Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose, na cidade de Maputo, em Moçambique, e do Laboratório Regional de Referência da Tuberculose em Beira, Moçambique. Esses dois laboratórios servem a todas as 11 províncias de Moçambique.

Foram considerados casos de TB multirresistente todos os indivíduos infectados por um isolado resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina; casos confirmados de TB extensivamente resistente foram excluídos.<sup>(9-11)</sup> Foram considerados casos de TB extensivamente resistente os casos de TB multirresistente resistentes a uma fluoroquinolona e a um medicamento injetável de segunda linha que não a estreptomicina.<sup>(12-15)</sup> Pacientes com TB multirresistente ou extensivamente resistente registrados para receber tratamento sem nunca ter recebido tratamento antituberculose durante mais de 4 semanas foram considerados casos de resistência primária. Pacientes com TB multirresistente/extensivamente resistente em retratamento cujo primeiro episódio de TB ocorrera antes de 2011 foram considerados casos de resistência adquirida.

Todas as amostras foram submetidas a baciloscopia e cultura. Todas as amostras positivas à cultura foram submetidas ao teste de sensibilidade aos medicamentos de primeira linha, realizado por meio do método da razão. Das amostras de TB multirresistente, 71 foram enviadas ao Laboratório Supranacional de Referência da TB em Milão, na Itália, para o teste de sensibilidade aos medicamentos de segunda linha.

Os dados secundários do Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose (dados demográficos e resultados do teste de sensibilidade) provieram de um banco de dados WixDisa, versão 04.16.04.652 (Disa, África do Sul), e do livro de registros do laboratório, ao passo que os do Laboratório Regional de Referência da Tuberculose em Beira provieram de um banco de dados Microsoft Excel. Todos os resultados positivos de cultura e do teste de sensibilidade foram inseridos em um banco de dados Epi Info 3.5.1 e analisados. Calculamos as OR e seus IC95% para determinar a relação de pacientes previamente tratados e não tratados com os resultados do teste de sensibilidade.

O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde, em Maputo, Moçambique. Não foi necessária a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido, pois o estudo baseou-se em dados secundários e não tivemos acesso a nenhuma informação que permitisse a identificação dos pacientes.

## Resultados

Durante o período de estudo, foram analisadas 641 amostras positivas à cultura para TB (561 amostras do Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose e 80 do Laboratório Regional de Referência da Tuberculose em Beira). A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes com TB multirresistente e extensivamente resistente de acordo com o gênero e a faixa etária.

Das 641 amostras, 430 (67,1%) provieram de pacientes com TB previamente tratados e 280 (43,7%) provieram de pacientes com TB multirresistente (Tabela 2). Dessas 280 amostras, 148 (53%) provieram de homens e 191 (68,2%) provieram de indivíduos na faixa etária de 21-40 anos. Houve 2 pacientes com TB extensivamente resistente, ambos na faixa etária de 21-40 anos.

Confirmou-se que, das amostras de TB multirresistente enviadas ao Laboratório Supranacional de Referência da TB para a realização do teste de sensibilidade aos medicamentos de segunda linha, 2 eram de TB extensivamente resistente, das quais 1 provinha de um paciente que já havia recebido tratamento e 1 provinha de um paciente que nunca havia recebido tratamento (Figura 1).

Dentre as 641 amostras avaliadas, o padrão mais comum de resistência a medicamentos foi monorresistência a isoniazida (em 5,8%), seguido de monorresistência a rifampicina (3,4%). A Tabela 3 mostra a distribuição dos padrões de resistência a medicamentos específicos de acordo com a história de tratamento antituberculose.

A Tabela 4 mostra a distribuição dos padrões de resistência a múltiplos medicamentos de acordo com a história de tratamento antituberculose. A maioria das amostras de *M. tuberculosis*, particularmente aquelas provenientes de pacientes previamente tratados, apresentou resistência à combinação de isoniazida, rifampicina e estreptomicina.

## Discussão

A maioria dos pacientes com TB multirresistente era do sexo masculino e estava na faixa etária

**Tabela 1** - Distribuição de pacientes com tuberculose multirresistente e extensivamente resistente de acordo com o gênero e a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Pacientes com TB multirresistente			Pacientes com TB extensivamente resistente		
	(n = 280)			(n = 2)		
	Gênero		Total	Gênero		Total
	F	M		F	M	
(n)	(n)		(n)	(n)		
0-20	16	3	19			
21-40	92	99	191	1	1	2
41-60	20	36	56			
> 60	1	4	5			
Dados incompletos	3	6	9			
Total	132	148	280	1	1	2

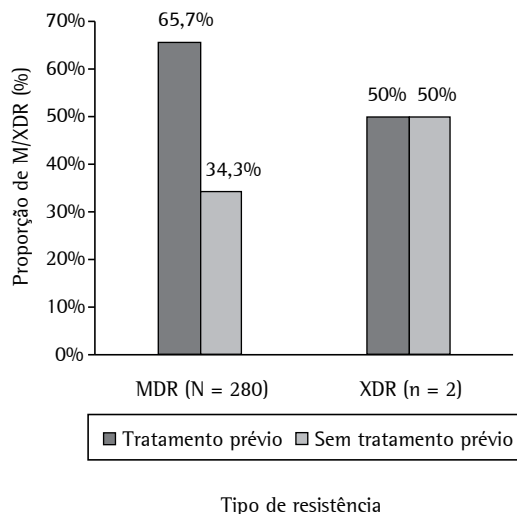
TB: tuberculose; F: feminino; e M: masculino.

**Tabela 2** - Distribuição de pacientes com tuberculose multirresistente e não multirresistente de acordo com a história de tratamento antituberculose.

História de tratamento	Pacientes com TB multirresistente	Pacientes com TB não multirresistente	OR	p
	n (%)	n (%)		
Tratamento prévio	184 (65,7)	172 (47,6)	2,06 (1,47-2,88)	< 0,001
Sem tratamento prévio	96 (34,3)	185 (51,2)		
Dados incompletos		4 (1,1)		
Total	280 (100)	361 (100)		

TB: tuberculose.

de 21-40 anos (Tabela 1). A elevada ocorrência de TB multirresistente em homens e indivíduos



**Figura 1** - Proporção de casos com tuberculose multirresistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR) de acordo com a história de tratamento antituberculose.

em idade produtiva provavelmente se deve ao elevado número de homens moçambicanos que trabalham nas minas sul-africanas, as quais constituem um ambiente de alto risco de TB e outras doenças infecciosas. Esses homens muitas vezes retornam a seu país de origem sempre que adoecem, aumentando assim o risco de infecção em suas esposas e contatos próximos. O fato de que a faixa etária mais afetada é a dos indivíduos em idade produtiva deve-se ao fato de que muitos desses indivíduos, em busca de melhores salários e, conseqüentemente, melhores condições de vida, trabalham confinados nas minas supracitadas. Nossos resultados vão ao encontro daqueles relatados em outros estudos.<sup>(3,16-21)</sup>

A proporção de amostras de TB multirresistente foi maior que a de amostras de TB não multirresistente, e a diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A maioria das amostras de TB multirresistente proveio de pacientes previamente tratados, e as 2 amostras de TB extensivamente resistente mostram que pode haver mais casos de TB extensivamente resistente não

**Tabela 3** - Distribuição dos padrões de resistência a medicamentos específicos de acordo com a história de tratamento antituberculose.

Droga	Monorresistência		História de tratamento				OR (IC95%)	p
	n	%	Sem tratamento prévio (n = 211)		Tratamento prévio (n = 430)			
			n	%	n	%		
H	37	56,9	17	53,1	20	60,6	1,36 (0,45-4,09)	0,720
R	22	33,8	10	31,3	12	36,4	1,26 (0,40-4,00)	0,862
S	2	3,1	1	3,1	1	3,0	0,97 (0,03-37,42)	1,000
E	4	6,2	4	12,5	0	0,0	-	0,053
Total	65	100,0	32	100,0	33	100,0		

H: isoniazida; R: rifampicina; S: estreptomicina; e E: etambutol.

**Tabela 4** - Distribuição dos padrões de resistência a múltiplos medicamentos de acordo com a história de tratamento antituberculose.

Associação medicamentosa	Multirresistência		História de tratamento				OR (IC95%)	p
	n	%	Sem tratamento prévio (n = 211)		Tratamento prévio (n = 430)			
			n	%	n	%		
R+S	3	1,0	1	0,9	2	1,0	0,26 (0,08-0,78)	0,011
H+S	18	6,0	12	11,0	6	3,1	1,14 (0,08-32,04)	1,000
H+R	58	19,3	19	17,4	39	20,3	1,21 (0,63-2,32)	0,647
H+R+S	139	46,2	50	45,9	89	46,4	1,02 (0,62-1,68)	0,968
H+R+E	19	6,3	7	6,4	12	6,3	0,97 (0,34-2,83)	0,851
H+R+S+E	64	21,3	20	18,3	44	22,9	1,32 (0,71-2,49)	0,432
Total	301	100,0	109	100,0	192	100,0		

H: isoniazida; R: rifampicina; S: estreptomicina; e E: etambutol.

diagnosticados como tal. Portanto, são necessários mais esforços para melhorar o diagnóstico e o tratamento.

Os resultados do presente estudo mostram que a monorresistência de *M. tuberculosis* a isoniazida e rifampicina foi mais comum em amostras provenientes de pacientes previamente tratados, assim como o foi a resistência de *M. tuberculosis* à combinação de isoniazida, rifampicina e estreptomicina. Embora o tratamento prévio possa influenciar o aparecimento de resistência à combinação de isoniazida, rifampicina e estreptomicina, não observamos diferença estatisticamente significativa entre pacientes previamente tratados e não tratados no que tange à resistência a essa associação medicamentosa. Esse resultado vai ao encontro dos de estudos semelhantes realizados no Brasil, em Portugal e na Turquia,<sup>(21-24)</sup> bem como dos de estudos realizados em Moçambique, na África do Sul, na Tanzânia, no Irã e em Nova Déli.<sup>(6,13,25-27)</sup>

A falha de tratamento, a baixa adesão ao tratamento e mutações espontâneas em cepas de *M. tuberculosis* provavelmente desempenharam um papel importante no surgimento da TB multirresistente, que pode evoluir para TB extensivamente resistente.<sup>(4,5,14,15,28)</sup> Isso poderia explicar por que o número de casos de TB multirresistente foi maior entre os pacientes previamente tratados e mostra que são necessários mais esforços para assegurar o diagnóstico rápido de TB multirresistente ou extensivamente resistente e o acesso ao tratamento com medicamentos de segunda linha em Moçambique. Para lidar com as formas resistentes da TB e prevenir novos casos de TB multirresistente e extensivamente resistente, é necessária uma abordagem abrangente semelhante àquela empregada em casos de TB sensível a medicamentos para garantir rápida detecção e tratamento adequado, assim como o são medidas de saúde pública para curar os pacientes e prevenir maior transmissão da doença,<sup>(12,13,29,30)</sup> já que a epidemia de TB resistente a medicamentos se espalhou.<sup>(13,15,28)</sup>

A classificação da resistência a medicamentos em primária ou adquirida é usada como um indicador da eficácia dos programas nacionais de controle da tuberculose e na elaboração e adaptação de tais programas. O tratamento não supervisionado pode levar a um aumento dos casos de TB multirresistente em pacientes previamente tratados. Embora a estratégia de

tratamento diretamente observado tenha sido adotada em Moçambique, sua eficácia precisa ser avaliada. Os casos de TB multirresistente e extensivamente resistente devem ser efetivamente tratados, sendo os medicamentos de segunda linha usados com cautela a fim de reduzir a morbidade, mortalidade e transmissão da TB multirresistente e prevenir o surgimento da TB extensivamente resistente.<sup>(12,15,29)</sup> Além disso, uma maior integração das atividades do Programa Nacional de Controle da Tuberculose a atividades como o aconselhamento e o cuidado domiciliar poderia ajudar a controlar a TB no país.

Em suma, a resistência aos tuberculostáticos é elevada em casos de TB confirmados laboratorialmente em Moçambique, especialmente em pacientes previamente tratados. É possível que cepas de TB extensivamente resistente estejam circulando na população, já que foram identificados 2 casos de TB extensivamente resistente no presente estudo (1 em um paciente previamente tratado e 1 em um paciente sem tratamento prévio). A resistência à combinação de isoniazida, rifampicina e estreptomicina foi elevada, particularmente em pacientes previamente tratados.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à equipe do Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose e à equipe do Laboratório Regional de Referência da Tuberculose em Beira o fornecimento dos dados para análise.

## Referências

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: WHO; 2010.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: WHO; 2011.
3. Mozambique National Control Program of Tuberculosis. Annual report. Maputo: Mozambique NCPT; 2011.
4. Chonde TM, Basra D, Mfinanga SG, Range N, Lwilla F, Shirima RP, et al. National anti-tuberculosis drug resistance study in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(8):967-72.
5. Sharma SK, Kaushik G, Jha B, George N, Arora SK, Gupta D, et al. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among newly diagnosed cases of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2011;133:308-11.
6. Samo Gudo P, Cuna Z, Coelho E, Maungate S, Borroni E, Miotto P, et al. Is MDR-TB on the rise in Mozambique? Results of a national drug resistance survey. *Eur Respir J*. 2011;38(1):222-4. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00182010>

7. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006 Feb;61(2):158-63. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.045963>
8. USAID (United States Agency for International Development) [homepage on the Internet]. Washington, DC: USAID [cited 2013 Jan 21] Mozambique: Tuberculosis Profile 2009. Available from: [http://www.usaid.gov/our\\_work/global\\_health/id/tuberculosis/countries/africa/mozambique\\_profile.html](http://www.usaid.gov/our_work/global_health/id/tuberculosis/countries/africa/mozambique_profile.html)
9. Rocha JL, Dalcolmo MP, Borga L, Fedele D, Marques MG. Tuberculose multiresistente. *Pulmão RJ*. 2008;17(1):27-32.
10. Arora VK, Sarin R, Singla R, Khalid UK, Mathuria K, Singla N, et al. DOTS-plus for patients with multidrug-resistant tuberculosis in India: early results after three years. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2007;49(2):75-80.
11. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120(4):354-76.
12. Raviglione M, Smith IM. XDR Tuberculosis--implications for global public health. *N Engl J Med*. 2007;356(7):656-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp068273>
13. Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, et al. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000351. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000351>
14. Moodley P, Shah NS, Tayob N, Connolly C, Zetola N, Gandhi N, et al. Spread of extensively drug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal province, South Africa. *PLoS One*. 2011;6(5):e17513. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017513>
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
16. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci*. 2008;33(4):605-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s12038-008-0078-8>
17. Anaga M, Anand SI, Nanadal PH, GokulShankar RM. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB) - a potential threat. *J Basic Clin Pharm*. 2011;2(1):27-32.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012. p. 1-28.
19. Nunes EA, De Capitani EM, Coelho E, Panunto AC, Joaquim OA, Ramos Mde C. *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacterial isolates among patients with recent HIV infection in Mozambique. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):822-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000011>
20. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000100003>
21. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis management: Evidences and controversies. *Lung India*. 2012;29(2):154-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.95321>
22. Mac-Arthur A, Gloyd S, Perdigão P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):894-902.
23. Natal S, Valente JG, Sánchez AR, Penna ML. Isoniazid and rifampicin resistance and prior treatment for tuberculosis [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2003;19(5):1277-81. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000500006>
24. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Anti-tuberculosis drug-resistance in the world. Fourth global report--drug resistance surveillance 2002-2007. Geneva: WHO; 2008.
25. Qi YC, Ma MJ, Li DJ, Chen MJ, Lu QB, Li XJ, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in multi-ethnic region, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. *PLoS One*. 2012;7(2):e32103. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032103>
26. Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, Kazempour M, Esmaeili M, Farnia P, et al. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the national TB referral center in Iran--eight years of surveillance. *Int J Infect Dis*. 2009;13(5):e236-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.11.027>
27. Otsuka A. Determinação da faixa etária com maior incidência de tuberculose em Sorocaba - SP nos anos de 2004 e 2005. *Rev Eletronica Biologia*. 2008;1(1):62-76.
28. Ahmad MS, Muayad AM. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis: a review. *Duhok Med J*. 2010;4(2):1-7.
29. Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Registro de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid-1996; 1998.
30. Lambregts-van Weezenbeek CS. Drug-resistant tuberculosis. In: European Respiratory Society. Tuberculosis. *Eur Respir Monograph* vol 8; 1997. p. 298-326.

## ***Sobre os autores***

### ***Germano Manuel Pires***

Jovem Pesquisador. Instituto Nacional de Saúde, Ministério da Saúde de Moçambique, Maputo, Moçambique.

### ***Elena Folgosa***

Diretora Pedagógica. Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, Moçambique.

### ***Ndlovu Nquobile***

Diretor. *African Field Epidemiology Network*, Kampala, Uganda.

### ***Sheba Gitta***

Diretora Suplente. *African Field Epidemiology Network*, Kampala, Uganda.

### ***Nureisha Cadir***

Gestora de Biossegurança. Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose, Maputo, Moçambique.