

Ana Sofia Vilarica¹
Carlos Gomes²
Jaime Pina³

Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente – Epidemiologia e factores preditivos

Comparative analysis of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis – Epidemiology and predictive factors

Recebido para publicação/received for publication: 08.09.09
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.10.01

Resumo

Introdução: A tuberculose extensivamente resistente (TBXDR) define-se como uma forma de tuberculose multirresistente (TBMR) com resistências adicionais às fluoroquinolonas e, pelo menos, a um dos antibacteriais injectáveis seguintes: amicacina, canamicina e capreomicina. Foi classificada pela OMS como uma ameaça séria ao controlo da tuberculose, com consequências à escala mundial, assumindo os contornos de uma autêntica pandemia em algumas regiões do globo.

Objectivo: Comparar os doentes com TBXDR *versus* outros perfis de TBMR no que diz respeito às características demográficas e epidemiológicas, factores etiopatogénicos e evolução no internamento.

Abstract

Introduction: Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is defined as a form of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with additional resistance to fluoroquinolones and at least one of the injectable drugs used in tuberculosis treatment: amikacin, kanamycin and capreomycin. It was classified by WHO as a serious threat to tuberculosis (TB) control, with world-wide consequences, taking on the proportions of a real pandemic in some regions.

Aim: To compare patients with XDR-TB *versus* other MDR-TB profiles with regard to epidemiological and demographic characteristics, aetiopathogenic factors and in-hospital outcomes.

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia / Pulmonology resident
anasofia.vilarica@gmail.com

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia / Pulmonology consultant and specialist

³ Chefe de Serviço Hospitalar de Pneumologia e Director do Serviço de Pneumologia III do Hospital de Pulido Valente, Lisboa / Head, Hospital Pulmonology Service and Director, Hospital Pulmonology Service III, Pulido Valente Hospital, Lisbon

Serviço de Pneumologia III
Hospital de Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa
Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001Lisboa

Material e métodos: Doentes internados no Serviço de Pneumologia III do Hospital de Pulido Valente no período compreendido entre Abril de 1999 e Junho de 2007, com o diagnóstico de TBMR microbiologicamente confirmado. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, distribuição etária, raça, formas de apresentação da TB, grupos de tratamento, perfil de resistência aos antibacteriais, estatuto de imigrante, número e duração de tratamentos anteriores, classificação OMS, co-infecção VIH, alcoolismo e/ou toxicodependência, demora média do internamento e mortalidade intra-hospitalar.

A análise estatística realizou-se no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 15.0. Nas variáveis categoriais, as diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas através do teste qui-quadrado e as variáveis numéricas através do teste *t*. Para a construção do modelo preditivo da presença de TBXDR (variável dependente) foi utilizada a análise de regressão logística, tendo sido incluídas as seguintes variáveis independentes: classificação OMS, coinfeção VIH, estatuto de imigrante, alcoolismo e/ou toxicodependência e número e duração de tratamentos anteriores.

Resultados: Foram contabilizados 132 doentes com TBMR, dos quais 69 (52,3%) eram TBXDR. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas nas seguintes variáveis: raça (a raça negra esteve associada a TBXDR em 74% dos casos *versus* 46% da raça caucasiana); classificação OMS (doentes com retratamento por insucesso terapêutico, interrupção do tratamento ou recidiva constituíram 69,5% dos casos de TBXDR *versus* 44,5 % dos casos não TBXDR); duração média dos tratamentos anteriores (4,2 meses para os casos de TBXDR *versus* 2,8 meses para os casos não TBXDR); coinfeção VIH/SIDA (doentes com coinfeção VIH constituíram 65,2% dos casos de TB XDR *versus* 42,9% dos casos não TBXDR) e mortalidade (33,3% nos doentes com TBXDR *versus* 14,3% nos doentes não TBXDR).

Methods: Patients admitted to Pulido Valente Hospital (Pulmonology Service III) in the period ranging from April 1999 to June 2007 with MDR-TB diagnosis microbiologically confirmed.

The following variables were evaluated: gender, age, race, forms of TB presentation, treatment groups, resistance profile, immigrant status, number and duration of previous treatments, WHO classification, HIV co-infection, alcoholism and/or drug addiction, average length of hospital stay and inhospital mortality.

Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 15.0. In categorical variables, the statistical differences between groups were evaluated by the Chi-square test and numeric variables using the T-test. Logistical regression analysis was used to build the predictive model of XDR-TB existence (dependent variable), which included the following independent variables: WHO classification, HIV co-infection, immigrant status, alcoholism and/or drug addiction and number and duration of previous treatments.

Results: We recorded 132 patients with MDR-TB, of which 69 (52.3%) were XDR-TB. Statistically significant differences were observed in the following variables: race (black race was associated with XDR-TB in 74% of cases *versus* 46% of the Caucasian race); WHO classification (patients with retreatment for therapeutic failure, stopping treatment or relapse were 69.5% of XDR-TB cases *versus* 44.5% of Not XDR-TB cases; average duration of previous treatments (4.2 months for XDR-TB cases *versus* 2.8 months for Not XDR-TB cases); HIV co-infection (patients with HIV co-infection constituted 65.2% of XDR-TB cases *versus* 42.9% of Not XDR-TB cases), mortality (33.3% in patients with XDR-TB *versus* 14.3% in Not XDR-TB patients).

Conclusões: As variáveis com valor preditivo para o diagnóstico de TBXDR *versus* não TBXDR foram: presença de infecção VIH (risco relativo [RR] para TBXDR de 2,5; intervalo de confiança [IC], 1,24 - 5,05); maior duração média dos tratamentos anteriores ([RR] para TB XDR de 1,2; [IC], 1,11-2,30).

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 829-842

Palavras-chave: Tuberculose extensivamente resistente (TBXDR), tuberculose multirresistente (TBMR), epidemiologia, valor preditivo.

Conclusions: The variables with predictive value for the diagnosis of XDR-TB *vs.* Not XDR-TB were presence of HIV co-infection (odds ratio [OR] for XDR-TB 2.5; 95% confidence interval [CI], 1.24 - 5.05) and increased average duration of previous treatments ([OR] for XDR-TB 1.2; 95% [CI], 1.11 - 2.30).

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 829-842

Key-words: Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), epidemiology, predictive value.

Introdução

A tuberculose extensivamente resistente (TBXDR) é uma forma relativamente rara de tuberculose multirresistente (TBMR). Em Outubro de 2006, durante a Global Task Force sobre TBXDR que decorreu em Genebra convocada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, definiu-se TBXDR como resistência à maioria dos fármacos usados no tratamento da tuberculose (TB), incluindo os dois principais fármacos de primeira linha, isoniazida e rifampicina (que define TBMR), e fármacos de segunda linha (fluoroquinolonas e pelo menos um dos três fármacos injectáveis usados no tratamento da TB – amicacina, canamicina e capreomicina). A TBXDR foi documentada em todas as regiões do mundo, especialmente nos países com elevada prevalência de infecção VIH, e rapidamente foi classificada pela OMS como uma emergente e grave ameaça à saúde pública mundial e ao controlo eficaz da TB, dadas as graves restrições nas opções terapêuticas².

Introduction

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is a relatively rare form of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). The World Health Organization's (WHO)¹ Global Task Force on XDR-TB which met in Geneva in October 2006 defined TBXDR as a form of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with additional resistance to the majority of drugs used in tuberculosis (TB) treatment, including the two principal first-line drugs isoniazid and rifampicin (which define MDR-TB) and second-line drugs (fluoroquinolones and at least one of the injectable drugs used in TB treatment – amikacin, kanamycin and capreomycin).

MDR-TB has been documented in all regions of the world, especially in countries with a high prevalence of HIV infection. It was quickly classified by the WHO as an emerging and severe threat to world health and effective control of TB, given the severe restrictions in treatment choices².

A tuberculose extensivamente resistente é uma forma relativamente rara de tuberculose multirresistente

A emergência desta nova forma de TB, considerada virtualmente incurável, é o resultado de baixos investimentos nas actividades de diagnóstico, controlo e prevenção da TB, erros no manuseamento da terapêutica antibacilar, falha na implementação de estratégias de tratamento correctas e transmissão acrescida de estirpes resistentes aos medicamentos³. Por outro lado, a elevada prevalência da coinfeção VIH nestes doentes com TBXDR tem contribuído para elevadas taxas de mortalidade⁴.

Dada a escassez de estudos nacionais que quantificam e caracterizam o fenómeno da TBXDR^{5,6}, os autores pretenderam contribuir para o conhecimento mais aprofundado da sua magnitude, bem como para a identificação dos factores de risco associados à sua emergência. Assim, este trabalho teve como objectivos: 1) comparar os doentes com TBXDR *versus* outros perfis de TBMR no que diz respeito às características demográficas e epidemiológicas, factores etiopatogénicos e evolução no internamento; 2) identificar os factores preditivos para a presença de TBXDR *vs* não TBXDR.

Material e métodos

Os autores efectuaram um estudo retrospectivo dos doentes admitidos no Serviço de Pneumologia III do Hospital de Pulido Valente entre Abril de 1999 e Junho de 2007 com o diagnóstico de TBMR microbiologicamente confirmado. Procedeu-se à revisão dos registos clínicos destes doentes através da consulta da base de dados do Serviço de Pneumologia III, com avaliação de aspectos relativos às suas características demográficas e epidemiológicas, factores etiopatogénicos e evolução no internamento.

Relativamente às características demográficas e epidemiológicas, foram analisadas as seguintes

The emergence of this new form of TB, considered virtually incurable, is a result of the low investment in TB diagnosis, control and prevention, errors in dealing with antituberculous medication, failure to implement correct treatment strategies and the growing transmission of drug-resistant strains³. Additionally, the high prevalence of HIV co-infection in XDR-TB patients has contributed to the high mortality rates⁴.

Given the lack of national studies quantifying and characterising the XDR-TB phenomenon^{5,6}, we wished to add to a deeper knowledge of its magnitude and the identification of risk factors associated to its emergence. Accordingly, this study aims to compare patients with XDR-TB *versus* other MDR-TB profiles with regard to epidemiological and demographic characteristics, aetiopathogenic factors and inhospital outcomes and identify the variables with predictive value for the diagnosis of XDR-TB *vs*. Not XDR-TB.

Methods

The authors undertook a retrospective study into patients admitted to Pulido Valente Hospital (Pulmonology Service III) in the period ranging from April 1999 to June 2007 with MDR-TB diagnosis microbiologically confirmed. These patients' clinical records were reviewed through consulting the Pulmonology Service III data base and aspects pertaining to their demographic and epidemiological characteristics, aetiopathogenic factors and inhospital outcomes were evaluated.

In terms of demographic and epidemiological characteristics, we evaluated gender,

variáveis: sexo, distribuição etária, raça, formas de apresentação da TB, grupos de tratamento e perfil de resistência aos antibacteriais. Em relação às formas de apresentação da TB, foram consideradas: TB pulmonar, extrapulmonar e disseminada. Quanto aos grupos de tratamento, foram assumidos os seguintes: caso novo, retratamento e recidiva. Os padrões de resistência foram agrupados segundo estes conjuntos de fármacos: isoniazida e rifampicina (HR); isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina (HRZES); isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e quinolona (HRZE+Qui); isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina e antibacterial injectável (HRZES+Inj); e XDR.

No que concerne aos factores etiopatogénicos, consideraram-se relevantes os seguintes: estatuto de imigrante, número e duração de tratamentos anteriores; classificação OMS, coinfeção VIH/SIDA, alcoolismo e/ou toxicodependência. Segundo a classificação OMS, distinguem-se os grupos a seguir enunciados: caso novo, insucesso terapêutico, interrupção do tratamento, TB crónica e tratamento por recidiva.

Quanto à evolução no internamento, foram avaliados dois parâmetros: demora média e mortalidade intra-hospitalar.

A análise estatística realizou-se no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 15.0. Os doentes foram divididos em dois grupos: TBXDR e não TBXDR. Nas variáveis categoriais, as diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas através do teste qui-quadrado e as variáveis numéricas através do teste *t*. A análise de regressão logística foi utilizada para a construção do modelo preditivo da presença de TBXDR (variável dependente), tendo sido incluídas as seguintes variáveis independentes: classificação OMS,

age, race, forms of TB presentation, treatment groups and resistance profile. In terms of form of TB presentation, we considered pulmonary, extra-pulmonary and disseminated TB. Treatment groups were new case, retreatment and relapse. Resistance profiles were grouped into these sets of drugs: isoniazid and rifampicin (HR); isoniazid, rifampicin, pirazinamide, ethambutol and streptomycin (HRZES); isoniazid, rifampicin, pirazinamide, ethambutol and quinolone (HRZE+Qui); isoniazid, rifampicin, pirazinamide, ethambutol, streptomycin and injectable drug (HRZES+Inj) and XDR.

Aetiopathogenic factors considered were immigrant status, number and duration of previous treatments, WHO classification, HIV co-infection and alcoholism and/or drug addiction. The WHO divides groups into new case, therapeutic failure, stopping treatment, chronic TB and treatment for relapse. In terms of inhospital outcome, we considered average length of hospital stay and inhospital mortality.

Statistical analysis was performed using the SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), version 15.0. Patients were divided into two groups: XDR-TB and Not XDR-TB. In categorical variables, the statistical differences between groups were evaluated by the Chi-square test and numeric variables through the T-test. Logistical regression analysis was used to build the predictive model of XDR-TB presence (dependent variable), which included the following independent variables: WHO classification, HIV co-infection, immigrant status, alcoholism and/or drug addiction and number and duration of previous treatments.

coinfecção VIH, estatuto de imigrante, alcoolismo e/ou toxicodependência e número e duração de tratamentos anteriores.

Resultados

Os doentes internados neste serviço apresentaram uma alta prevalência de multirresistência. Do total de doentes avaliados, foram identificados 132 com TBMR, dos quais mais de metade (69 doentes – 52,3%) tinham TBXDR, seguido do grupo de resistência à isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina (17,4%) (Quadro II).

A maioria dos doentes com TBXDR e não TBXDR pertenciam ao sexo masculino (85,5% e 71,4%, respectivamente). A maior parte dos doentes de ambos os grupos encontrava-se na faixa etária entre os 20 e os 49 anos, com média etária de 41,03 anos para os doentes com TBXDR e 40,02 anos para o grupo de doentes não TBXDR. Relativamente à raça, constatou-se que 74,1% dos doentes de raça negra e apenas 46,7% dos caucasianos apresentavam TBXDR, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$).

A forma de apresentação clínica mais frequente em ambos grupos foi a TB pulmonar. Dos doentes com TBXDR, 75,4% apresentava TB pulmonar, 17,4% TB extrapulmonar e 7,2% TB disseminada. Dos doentes não TBXDR, 82,5% tinham TB pulmonar; 14,3% TB extrapulmonar e 3,2% TB disseminada (Fig. 1).

No que respeita aos grupos de tratamento (Fig. 2), constatou-se uma diferença significativa nos doentes com TBXDR (26,1% de casos novos; 47,8% de retratamentos e 26,1% de recidivas) *vs* grupo não TBXDR

Results

The patients hospitalised in this unit had a high prevalence of multi-drug resistance. We recorded 132 patients with MDR-TB, of which over half (69 patients, 52.3%) were XDR-TB, followed by the group resistant to isoniazid, rifampicin, pirazinamide, ethambutol and streptomycin (17.4%) (Table II).

The majority of XDR-TB and Not XDR-TB were male (85.5% and 71.4% respectively). The greater part of patients in both these groups was aged 20 – 49 years old, with mean age 41.03 years old for XDR-TB patients and 40.02 years old for Not XDR-TB patients. In terms of race, the black race was associated with XDR-TB in 74.1 % of cases *versus* 46.7% of the Caucasian race. This difference was statistically significant ($p=0.01$).

The most frequent clinical presentation in both groups was pulmonary TB. 75.4% of XDR-TB patients had pulmonary TB, 17.4% extra-pulmonary TB and 7.2% disseminated TB. 82.5% of Not XDR-TB patients had pulmonary TB, 14.3% extra-pulmonary TB and 3.2% disseminated TB (Fig. 1).

In terms of treatment groups (Fig. 2), there was a statistically significant difference between XDR-TB patients (26.1% of new cases, 47.8% of retreatment cases and 26.1% of relapses) *vs.* the Not XDR-TB patients (47.6% of new cases; 34.9% of retreatment cases and 17.5% of relapses) ($p=0.04$).

Duration of previous treatments was significantly different between XDR-TB and Not XDR-TB cases: 4.2 months *versus* 2.8 months respectively ($p=0.03$). There was a wide spread of numbers of previous treatments (0 – 9), with no statistically signifi-

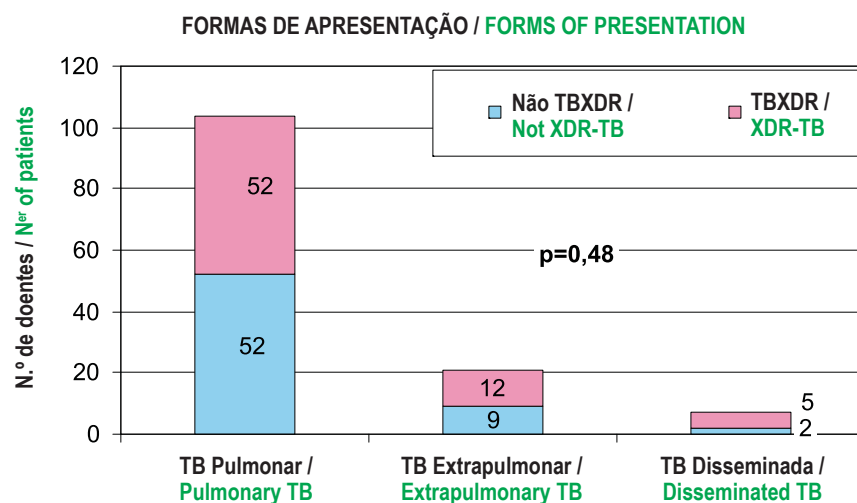


Fig. 1 – Formas de apresentação clínica da TB

Fig. 1 – Clinical forms of TB presentation

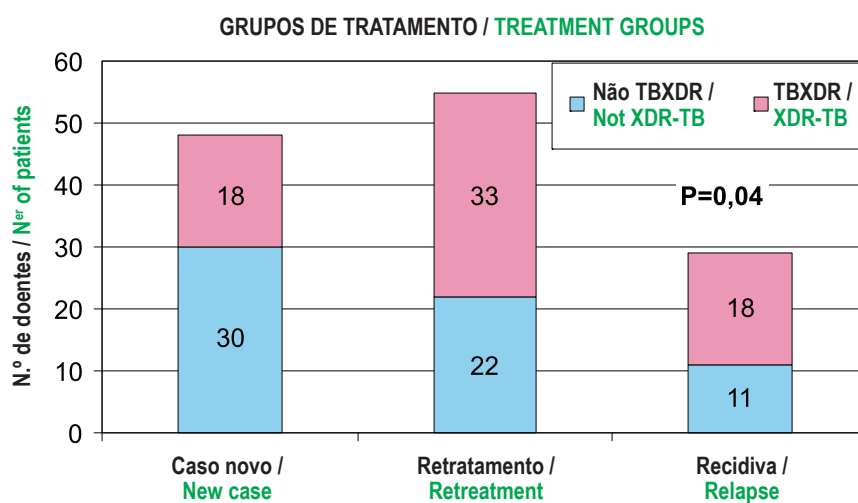


Fig. 2 – Grupos de tratamento

Fig. 2 – Treatment groups

(47,6% de casos novos; 34,9% retratamentos e 17,5% recidivas) ($p=0,04$).

A duração dos tratamentos anteriores foi significativamente diferente entre os casos TBXDR e não TBXDR (4,2 meses *versus* 2,8 meses, respectivamente) ($p=0,03$). No que concerne ao número de tratamentos anteriores, verificou-se uma grande amplitude (de 0 a 9), não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos, com uma média de 1,2 para os doentes TBXDR e 1,1 para os não TBXDR (Quadro II). Em ambos os grupos, predominavam os doentes com estatuto de não imigrante.

Os doentes com retratamentos (por insucesso terapêutico, interrupção do tratamento, TB crónica ou recidiva) constituíram 69,5% dos casos com TBXDR e 44,5% dos não TBXDR (Fig.3).

Em relação à presença de coinfeção VIH/SIDA, observaram-se diferenças estatisticamente significativas, sendo que a maioria dos casos de TBXDR apresentava coinfeção

can differences seen between the two groups, with an average of 1.2 for XDR-TB patients and 1.1 for the Not XDR-TB patients (Table II). Non-immigrant status patients predominated in both groups.

Retreatment patients (for therapeutic failure, stopping treatment, chronic TB or relapses) constituted 69.5% of XDR-TB cases and 44.5% of Not XDR-TB patients (Fig. 3).

There were statistically significant differences in terms of presence of HIV/AIDS co-infection; the majority of XDR-TB cases had co-infection (65.2%), *versus* 42.9% of Not XDR-TB cases ($p=0.01$). In terms of risk factors for non-compliance with treatment, the XDR-TB patient group contained a higher proportion of cases of alcoholism and drug addiction ($p=0.01$) (Table I).

The average overall hospital stay was 24 days, and it was higher for XDR-TB cases (57.8 *vs.* 42.3).

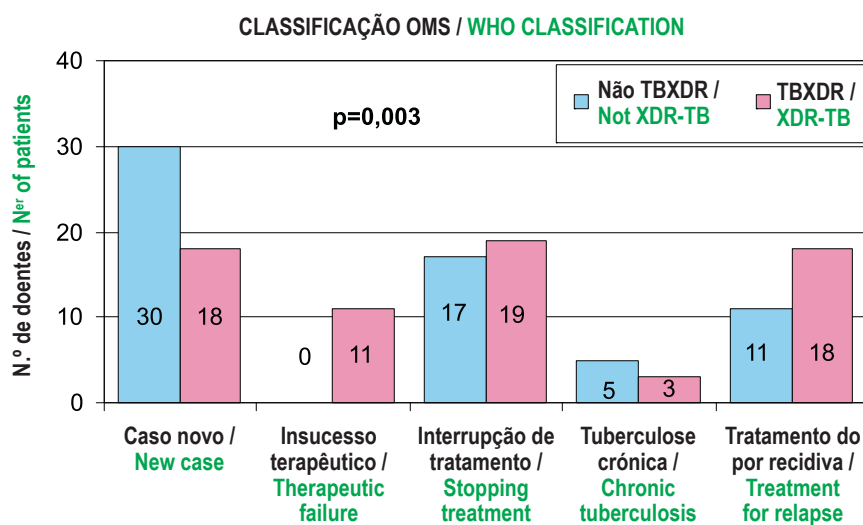


Fig. 3 – Classificação OMS

Fig. 3 – WHO classification

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE E TUBERCULOSE EXTENSIVAMENTE RESISTENTE – EPIDEMIOLOGIA E FACTORES PREDITIVOS

Ana Sofia Vilariça, Carlos Gomes, Jaime Pina

Quadro I – Distribuição dos doentes de acordo com idade, sexo, raça, coinfeção VIH, alcoolismo/toxicodependência

		TBXDR (n=69)	Não TBXDR (n=63)	Valor p
Idade média (anos)		41,03	40,02	0,63
Sexo	Masculino	59	45	0,60
	Feminino	10	18	
Raça	Negra	20	7	0,01
	Caucasiana	49	56	
Coinfecção VIH		45	27	0,01
Alcoolismo / Toxicodependência	Alcoolismo	7	4	0,08
	Toxicodependência	29	22	
	Alcoolismo e toxicodependência	33	24	

Table I – Patient distribution by age, gender, race, HIV co-infection, alcoholism/drug addiction

		XDR-TB (n=69)	Not XDR-TB (n=63)	p value
Average age (years)		41.03	40.02	0.63
Gender	Male	59	45	0.60
	Female	10	18	
Race	Black race	20	7	0.01
	Caucasian	49	56	
HIV co-infection		45	27	0.01
Alcoholism / Drug addiction	Alcoholism	7	4	0.08
	Drug addiction	29	22	
	Alcoholism and drug addiction	33	24	

(65,2%), *versus* 42,9% dos casos não TBXDR (p=0,01). No que diz respeito aos factores de risco para não adesão ao tratamento, constatou-se que o grupo dos doentes com TBXDR apresentava a maior proporção de casos de alcoolismo e toxicodependência (p=0,01) (Quadro I).

A demora média de internamento global foi de 24 dias, sendo superior para os casos com TBXDR (57,8 *vs* 42,3).

Segundo a análise de regressão logística, as variáveis com valor preditivo para o diagnóstico de TBXDR / não TBXDR foram a pre-

According to logistical regression analysis, the variables with predictive value for the diagnosis of XDR-TB *vs.* Not XDR-TB were presence of HIV co-infection (odds ratio [OR] for XDR-TB 2.5; 95% confidence interval [CI], 1.24 – 5.05) and increased average duration of previous treatments ([OR] for XDR-TB 1.2; 95% [CI], 1.11 – 2.30) (Fig. 4).

Statistically relevant differences were seen in terms of inhospital mortality; 33.3% for the XDR-TB group and 14.3% for the Not XDR-TB group (p=0.01) (Table III).

Quadro II – Distribuição dos doentes de acordo com perfil de resistência, grupos de tratamento, forma de apresentação e estatuto de imigrante

		TBXDR (n=69)	Não TBXDR (n=63)	Valor p
Perfil de resistência aos antibacilares	HR	-	3	-
	HRZES	-	23	
	HRZE+Quinolona	-	4	
	HRZES+Injectável	-	3	
	XDR	69	-	
Grupos de tratamento	Caso novo	18	30	0,04
	Retratamento	33	22	
	Recidiva	18	11	
Forma de apresentação da TB	TB pulmonar	52	52	0,48
	TB extrapulmonar	12	9	
	TB disseminada	5	2	
Estatuto de imigrante	Não imigrante	59	54	0,47
	Imigrante	10	9	
Classificação OMS	Caso novo	18	30	0,003
	Insucesso terapêutico	11	0	
	Interrupção do tratamento	19	17	
	TB crónica	3	5	
	Tratamento por recidiva	18	11	
Nº de tratamentos anteriores	(valor médio)	1,2	1,08	0,60
Duração dos tratamentos anteriores	(meses)	4,22	2,78	0,03

sença de infecção VIH (risco relativo [RR] para TBXDR de 2,5; intervalo de confiança [IC], 1,24 – 5,05) e a maior duração média dos tratamentos anteriores ([RR] para TB XDR de 1,2; [IC], 1,11-2,30) (Fig. 4).

Quanto à mortalidade no internamento, observaram-se diferenças estatisticamente relevantes, sendo de 33,3% para o grupo de TBXDR e 14,3% para o grupo não TBXDR (p=0,01) (Quadro III).

Discussão e considerações finais

A ameaça global que a TBXDR representa para a saúde pública traduz enormes insuficiências nos mecanismos de luta antituberculosa, nomeadamente no que concerne ao

Discussion and final considerations

The global threat which XDR-TB poses to public health shows the severe lacks in the means to fight tuberculosis, particularly in terms of early diagnosis and the need for resistance and the implementation of adequately monitored efficacious treatment regimes. Consequently, incorrect regimes trigger the emergence and proliferation of resistant strains and this cycle repeats itself after the inclusion of second-line treatment drugs, promoting the spread to close contacts who will go on to develop primary XDR-TB⁷. There is widespread proof that the XDR-TB phenomenon reflects the failure to implement the measures recommended in the WHO “Stop TB Strategy”⁸.

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE E TUBERCULOSE EXTENSIVAMENTE RESISTENTE – EPIDEMIOLOGIA E FACTORES PREDITIVOS

Ana Sofia Vilariça, Carlos Gomes, Jaime Pina

Table II – Patient distribution by drug resistance profile, treatment groups, forms of presentation and immigrant status

		XDR-TB (n=69)	Not XDR-TB (n=63)	p value
Drug resistance profile	HR	-	3	-
	HRZES	-	23	
	HRZE+Quinolone	-	4	
	HRZES+Injectable	-	3	
	XDR	69	-	
Treatment groups	New case	18	30	0.04
	Retreatment	33	22	
	Relapse	18	11	
Forms of TB presentation	Pulmonary TB	52	52	0.48
	Extrapulmonary TB	12	9	
	Disseminated TB	5	2	
Immigrant status	Non immigrant	59	54	0.47
	Immigrant	10	9	
WHO classification	New base	18	30	0.003
	Therapeutic failure	11	0	
	Stopping treatment	19	17	
	Chronic TB	3	5	
	Treatment for relapse	18	11	
No. of previous treatments	(average value)	1.2	1.08	0.60
Duration of previous treatments	(months)	4.22	2.78	0.03

diagnóstico precoce e preciso da resistência e à implementação de regimes terapêuticos eficazes adequadamente supervisionados. Consequentemente, regimes incorrectos acarretam a emergência e proliferação de estirpes resistentes, ciclo este que se repete posteriormente após a inclusão de antibacteriais de segunda linha, promovendo a disseminação a contactos próximos que irão adquirir TBXDR primária⁷. Assim, existem inúmeras provas de que o fenómeno da TBXDR reflecte a falência da implementação das medidas recomendadas na estratégia da OMS (“Stop TB Strategy”)⁸. Múltiplos estudos têm apontado os factores de risco responsáveis pela origem e amplificação da epidemia de TB-XDR em algumas zonas do globo⁹.

O estudo retrospectivo sobre tuberculose multirresistente no Serviço de Pneumologia III do

Several studies have noted the risk factors responsible for the origin and amplification of the XDR-TB epidemic in several areas of the globe⁹.

The retrospective study into multi-drug resistant tuberculosis at the Pulido Valente Hospital III 1999-2004 found that the MDR strains were resistant on average to seven antituberculosis drugs, with 37% resistant to all first-line antituberculosis drugs and at least two second-line drugs. It discovered in addition that 12% of patients were foreigners or immigrants, 45% were carriers of the HIV infection and 30% were drug addicts. Further, of the 58 confirmed secondary multidrug-resistant TB cases, 41 were retreatment cases (70%)⁵.

Another retrospective study performed in Portugal described XDR-TB cases seen in

Quadro III – Evolução dos doentes no internamento

	TBXDR (n=69)	Não TBXDR (n=63)	Valor p
Demora média (dias)	57,8	42,3	0,11
Mortalidade (nº e %)	23 (33,3%)	9 (14,3%)	0,01

Table III – Patients' inhospital outcomes

	XDR-TB (n=69)	Not XDR-TB (n=63)	p value
Average stay (days)	57.8	42.3	0.11
Mortality (no. and %)	23 (33.3%)	9 (14.3%)	0.01

HPV, durante o período de 1999-2004, constatou que as estirpes MDR eram resistentes, em média, a 7 antibacilares, sendo 37% resistentes a todos os antibacilares de primeira linha e a pelo menos dois fármacos de segunda linha. Verificou-se ainda que 12% dos doentes eram estrangeiros ou imigrantes, 45% portadores de infecção VIH e 30% referiram toxicod dependência. De salientar que, dos 58 casos confirmados de tuberculose multirresistente secundária, 41 correspondiam a retratamentos (70%)⁵. Um outro estudo retrospectivo realizado em Portugal descreveu os casos observados de TBXDR no serviço de doenças infecciosas do Hospital Curry Cabral, durante um período de 5 anos. O estudo englobou 595 doentes com TB bacteriologicamente confirmada, entre 2003 e 2007, dos quais 68 (11,4%) tiveram TBMR e 17 (2,9%) apresentaram TBXDR. Dos 17 casos de TBXDR, 65% eram seropositivos para o VIH, sendo 82% homens, com uma média de 41,7 anos; 65% eram caucasianos e 35% negros. A duração média da hospitalização foi de 61 dias. Verificou-se a existência de antecedentes de TB em 64% dos casos e em 63% existia um diagnóstico anterior de TBMR. Todos os doentes tiveram manifestações pulmonares e

the infectious diseases unit of the Curry Cabral Hospital over a five year period. The study had a population of 595 patients with TB diagnosis microbiologically confirmed between 2003 and 2007, of which 68 (11.4%) had MDR-TB and 17 (2.9%) had XDR-TB. 65% of the 17 XDR-TB cases were seropositive for HIV. 82% of these were male, with average age 41.7 years old. 65% were Caucasian and 35% were of the black race. Average hospital stay was 61 days. TB antecedents were seen in 64% of cases and 63% had a previous diagnosis of MDR-TB. All patients had pulmonary manifestations and two had extra-pulmonary manifestations (ganglionic). In terms of resistance to first-line drugs, 82% were resistant to all four drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and pirazinamide), 12% to three of these drugs and 6% to two. Over half were resistant to all second-line injectable drugs and the fluoroquinolones. Two deaths were registered. Half the patients (53%) were discharged from hospital following persistent negative culture samples. The researchers concluded that the XDR-TB was an infection related to HCV as well as HIV, intravenous drug addiction and low socio-economic levels⁶.

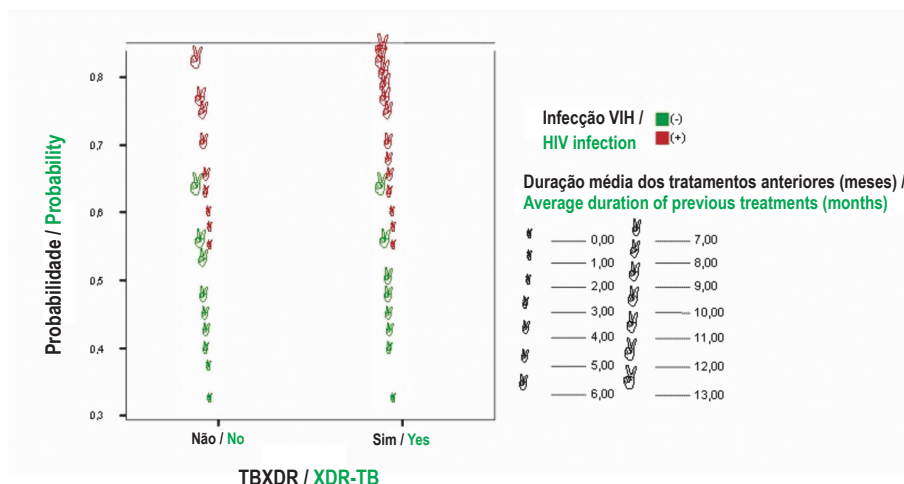


Fig. 4 – Análise de regressão logística

Fig. 4 – Logistical regression analysis

dois tinham manifestações extrapulmonares (ganglionares). Quanto à resistência a medicamentos de primeira linha, 82% eram resistentes a todos os quatro medicamentos (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida), 12% a três destes medicamentos e 6% a dois. Mais de metade eram resistentes a todos os medicamentos injectáveis de segunda linha e às fluoroquinolonas. Registaram-se duas mortes. Metade dos doentes (53%) teve alta após amostras persistentes de culturas negativas. Os investigadores concluíram que a TBXDR foi uma infecção relacionada não só com o VIH, mas também com o VHC, abuso de drogas intravenosas e também com más condições socioeconómicas⁶.

No presente estudo, os doentes do grupo TBXDR distinguiram-se por apresentar maior prevalência de retratamentos, maior duração média dos tratamentos anteriores, elevada taxa de coinfeção VIH/SIDA e de mortalidade. Estes achados confirmam os estudos nacionais referidos, nomeadamente o papel de destaque da associação TBXDR-

In our study, patients from the XDR-TB group had a higher retreatment rate, longer average duration of previous treatments, higher rate of HIV/AIDS co-infection and mortality. These findings confirm the national studies referred to above, particularly the leading role played by the XDR-TB-HIV association. On the other hand, in our study it was possible to identify the importance of retreatment and the duration of previous treatments, as was corroborated by the predictive value of the HIV/AIDS infection variables and longer average duration of the previous treatments (the probability of XDR-TB was 2.5 and 1.2 times higher respectively).

Similarly, and in comparison with the review studies performed in medium/high income countries (Europe and America), we found that the outbreak of XDR-TB was associated with the cumulative duration of previous antituberculosis treatments^{10,11}. However, the epidemiological profile of these patients seems to be modified in these

-infecção VIH. Por outro lado, neste trabalho foi possível identificar a importância dos tratamentos e duração dos tratamentos anteriores, como foi corroborado pelo valor preditivo das variáveis infecção VIH/SIDA e maior duração média dos tratamentos anteriores (probabilidade para TBXDR foi maior 2,5 vezes e 1,2 vezes, respectivamente).

De modo análogo, e comparando com os estudos de revisão efectuados em países de médios / elevados recursos económicos (Europa e América), verificamos que a eclosão de casos de TBXDR esteve associada à duração cumulativa dos tratamentos antibacilares prévios^{10,11}. No entanto, as características epidemiológicas destes doentes parecem estar a modificar-se nestes países, uma vez que a taxa de casos coinfectados pelo VIH tem vindo a diminuir, relativamente à proporção de imigrantes cuja prevalência tem vindo a crescer^{12,23},

countries as the rate of HIV co-infected cases has been decreasing relative to the proportion of immigrants, whose prevalence has been increasing^{12,13}.

Bibliografia / Bibliography

1. World Health Organization. "WHO Global Task Force outlines measures to combat XDR-TB worldwide". – Geneva, Switzerland, 9-10 October 2006
2. Migliori GB; Besozzi G, Girardi E, *et al.* Clinical and operational value of extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30(4): 623-6.
3. The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan 2007-2008.
4. Neel RG, Mol A, Sturm A, *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 38 (4): 1575-80.
5. Mota P, Diogo N, Pina J. Multi-drug resistant tuberculosis in a respiratory infectious diseases unit – Results from five years. *Rev Port Pneumol* 2005; 11(6 Suppl 1): 44-5
6. Maltez F, *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis – case analysis 2003-2007. 17th International AIDS Conference, Mexico City, abstract MOPDB207, 2008.
7. Raviglione MC. Facing Extensively drug-resistant tuberculosis- A hope and a challenge. *N Engl J Med* 2008; 359(6): 636-8.
8. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367: 952-5.
9. Caminero J. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under National Tuberculosis Control Programme Implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(8):869-77.
10. Blaas SH, Mutterlein R, Weig J, Neher A, Salzberger B, Lehn N, Naumann L. Extensively drug resistant tuberculosis in a high income country: a report of four unrelated cases. *BMC Infect Dis* 2008; 2 (8):60.
11. Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, Nitta A, Royce S, Flood J. Extensively drug-resistant tuberculosis- California, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4):450.
12. Jeon CY, Hwang SH, *et al.* Extensively drug-resistant in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis* 2008; 46(1):42-9.
13. CDC. extensively drug-resistant tuberculosis – United States, 1993-2006. *MMWR* 2007; 56:250-3.