

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Tuberculose em doentes imunossuprimidos
(com e sem infeção por Vírus da
Imunodeficiência Humana) no internamento de
um hospital terciário**

João Ferreira Freitas de Oliveira e Silva

M

2019



Tuberculose em doentes imunossuprimidos (com e sem infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana) no internamento de um hospital terciário

Artigo Original

AUTOR

João Ferreira Freitas de Oliveira e Silva

Endereço de correio eletrónico: joaofreitas.oaz@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

ORIENTADORA

Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro

Assistente no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente de Doenças Infeciosas, Serviço de Urgência, Centro Hospitalar Universitário do Porto

COORIENTADOR

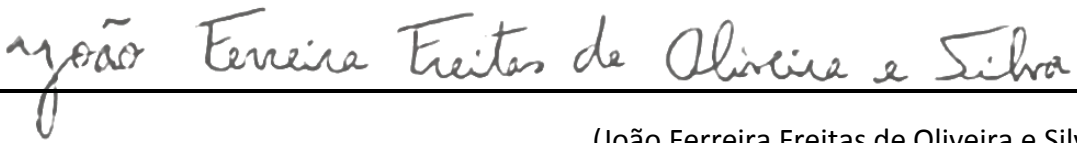
Rui Manuel do Rosário Sarmento e Castro

Professor Catedrático Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

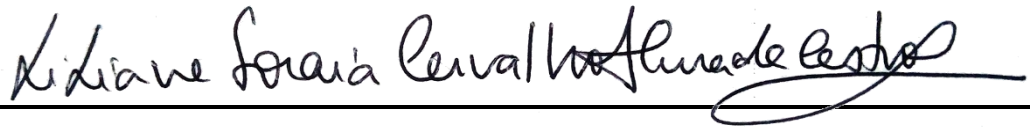
Assistente Graduado Sénior de Infeciologia, Unidade de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Junho de 2019

JUNHO DE 2019



(João Ferreira Freitas de Oliveira e Silva)



(Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro)



(Rui Manuel do Rosário Sarmiento e Castro)

Introdução: A tuberculose é das principais causas de morbidade e mortalidade a nível mundial, com destaque para os países do sudeste asiático e África. Na Europa, Portugal é dos países com maior representatividade. O sistema imunológico destes doentes desempenha um papel importante na sua forma de manifestação e consequente evolução clínica. Nos doentes imunossuprimidos, existe evidência que a infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) constitui um fator de risco para a tuberculose, mas a literatura é escassa quanto ao contributo das outras causas de imunossupressão. Neste doentes, é necessária uma abordagem individual e dirigida ainda não totalmente esclarecida pelas recomendações atuais.

Objetivos: Caracterizar a população de doentes imunossuprimidos internados num hospital central, co-infetados e não co-infetados por VIH, com tuberculose, quanto à manifestação clínica, tratamento instituído e mortalidade; Determinar os fatores de risco para a mortalidade; Estabelecer uma estratégia de abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica nestes doentes.

Metodologia: Estudo observacional transversal e de carácter retrospectivo, com análise dos processos clínicos dos doentes internados no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) com o diagnóstico final de tuberculose, entre 1 de Outubro de 2008 e 1 de Outubro de 2018. Foi realizada uma análise comparativa entre doentes com tuberculose, imunossuprimidos, co-infetados por VIH e não co-infetados por VIH, e foram avaliadas as diferenças na manifestação da doença, evolução clínica dos doentes e terapêutica instituída, bem como a presença de fatores de risco preditivos de mortalidade.

Resultados: Foram selecionados 1689 doentes internados com o diagnóstico final de tuberculose, incluindo-se 308. A maior média de idade, 66,1 anos, foi verificada na população imunossuprimida não co-infetada por VIH. O tipo de tuberculose pulmonar foi o mais prevalente (67%) e o tipo extrapulmonar foi superior nos doentes imunossuprimidos (72%). Nestes grupos, também o tratamento nas primeiras 24 horas após admissão foi significativamente diferente e os casos em que o tratamento foi mais tardio ocorreram nos doentes imunossuprimidos não co-infetados por VIH (54%).

Conclusões: O atraso no diagnóstico em doentes imunossuprimidos constitui um dos principais desafios na abordagem da população de doentes imunossuprimidos. São necessários mais estudos destes casos em doentes internados em hospitais terciários.

Palavras-chave: Tuberculose/manifestação, tuberculose/diagnóstico, tuberculose/mortalidade, doente imunossuprimido, infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), internamento, fatores de risco.

Introduction: Tuberculosis is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, especially in Southeast Asia and in Africa. In Europe, Portugal is among the countries where it mostly occurs. The patient's immune system plays an important role in the manifestation and clinical evolution. There is evidence that the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is a major risk factor for the development of tuberculosis but studies about other causes of immunosuppression are low. In these patients, an individual approach that is not fully clarified by the current recommendations is necessary.

Objectives: To characterize the HIV and non HIV co-infected immunosuppressed hospitalized patients, with tuberculosis, as for its clinical manifestation, treatment and mortality. To determine the risk factors for its mortality. To establish a strategy of clinical approach, diagnosis and treatment in these patients.

Methods: Retrospective cross-sectional observational study including patients with tuberculosis hospitalized in CHUP between October 1st, 2008 and October 1st, 2018. A comparison was made between immunosuppressed patients with tuberculosis, HIV and non HIV co-infected, and the differences in the manifestation of the disease, their clinical evolution, treatment, as well as the risk factors for mortality, were evaluated.

Results: A total of 1689 hospitalized patients with the final diagnosis of tuberculosis were selected, with 308 being included. The highest mean age, 66,1 years, was found on the immunosuppressed non HIV co-infected population. Pulmonary tuberculosis was the most prevalent type overall (67%) and the extrapulmonary type was higher on immunosuppressed patients (72%). Treatment in the first 24 hours after admission was also significantly different between groups and the highest treatment delay was found on the immunosuppressed non HIV co-infected population (54%).

Conclusions: The delay in treatment is one of the main challenges in the clinical approach of immunosuppressed patients. More studies are needed in these patients who are hospitalized in tertiary hospitals.

Keywords: Tuberculosis/manifestation, tuberculosis/diagnosis, tuberculosis/mortality, immunosuppressed patient, HIV infection, hospitalization, risk factors

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-TNF – Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral

ARN – Ácido ribonucleico

BCG – Bacilo Calmette-Guérin

CD – *Cluster of Differentiation*

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto

DGS – Direção-Geral da Saúde

ICD – *International Classification of Diseases*

IGRA – *Interferon Gamma Release Assay*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNV – Plano Nacional de Vacinação

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SIRI – Síndrome Inflamatório de Reconstituição Imunológica

TARV – Terapêutica Antirretrovírica

TB-MR – Tuberculose multirresistente

TB-MS – Tuberculose multissensível

TB-RR – Tuberculose resistente a rifampicina

TB-XR – Tuberculose extensivamente resistente

TC – Tomografia Computorizada

TL – Tuberculose Latente

TST – *Tuberculin Skin Test*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Variáveis registadas do processo clínico de cada doente.

Tabela II. Idade e grau de imunidade.

Tabela III. Tipo de tuberculose e grau de imunidade.

Tabela IV. Tratamento nas primeiras 24 horas após admissão e grau de imunidade.

Tabela V. Mortalidade no internamento e grau de imunidade.

Tabela VI. Mortalidade em internamento e sexo.

Tabela VII. Variáveis analíticas e grau de imunidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Casos de tuberculose por ano, no período de investigação.

Figura 2. Distribuição dos casos de tuberculose extrapulmonar.

Figura 3. Tipo de tuberculose e grau de imunidade.

Figura 4. Tratamento nas primeiras 24 horas após admissão e grau de imunidade.

Figura 5. Mortalidade no internamento e grau de imunidade.

Figura 6. Mortalidade em internamento e sexo.

Figura 7. Causas de imunossupressão em doentes não co-infetados por VIH.

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1. Tuberculose no mundo	1
1.2. Tuberculose em Portugal	2
1.3. Tuberculose e imunossupressão	3
1.4. Tuberculose e prevenção	4
1.5. Objetivos	4
2. Metodologia	5
2.1. Desenho do Estudo	5
2.2. Recolha de informação.....	5
2.3. Análise Estatística.....	7
3. Resultados	8
3.1. Tuberculose em doentes imunossuprimidos	8
3.1.1. Tuberculose em doentes imunossuprimidos com infeção por VIH	10
3.1.2. Tuberculose em doentes imunossuprimidos sem infeção por VIH	11
4. Discussão	12
4.1. Doentes imunossuprimidos	12
4.1.1. Doentes imunossuprimidos com infeção por VIH.....	13
4.1.2. Doentes imunossuprimidos sem infeção por VIH.....	15
4.1.2.1. Doentes com idade superior a 65 anos.....	15
4.1.2.2. Doentes com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 ou 2	15
4.1.2.3. Doentes com hepatites crónicas	16
4.1.2.4. Doentes com doença renal crónica.....	16
4.1.2.5. Doentes com neoplasias malignas	16
4.1.2.6. Doentes transplantados, com doenças auto-imunes e terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora	17
4.1.3. Estratégia de abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica	18
4.2. Limitações	20
5. Conclusão	21
6. Bibliografia	22

1. Introdução

1.1. Tuberculose no mundo

A tuberculose é, atualmente, uma das dez principais causas de morte a nível mundial, liderando as de etiologia infecciosa causadas por um único agente ^(1, 2). Globalmente, foram estimados 10 milhões de novos casos em 2017, dos quais se registaram cerca de 1,3 milhões de mortes em indivíduos não infetados por VIH e 300 mil mortes adicionais em doentes com infeção por VIH, correspondendo a cerca de 9% do número total de novos casos. Os 30 países de maior incidência de tuberculose a nível mundial, referidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente países da Ásia, África e América do Sul, são responsáveis por cerca de 87% dos casos registados a nível global e por, aproximadamente, 1,7 mil milhões de casos (cerca de 23% da população mundial) de Tuberculose Latente (TL), que correm o risco de desenvolver doença ativa durante a vida ⁽²⁾.

O diagnóstico e tratamento precoces diminuem a mortalidade, tendo sido evitadas cerca de 54 milhões de mortes no período de 2000 a 2017 ⁽²⁾. No entanto, persistem falhas na deteção e terapêutica destes doentes, que se devem, sobretudo, à subnotificação e à ausência de diagnóstico dos casos, ou porque os doentes não recorrem aos cuidados de saúde ou por não serem diagnosticados quando o fazem. Para enfrentar estes desafios foram criadas colaborações entre a OMS e instituições como a “Stop TB Partnership” e a “Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria”, que têm como objetivos a deteção e o tratamento de cerca de 40 milhões de casos no período de 2018 a 2022 ⁽²⁾.

A tuberculose resistente é um problema de saúde pública importante e foram estimados, no ano de 2017, aproximadamente, 558 mil casos de tuberculose resistente a rifampicina (TB-RR), dos quais 82% corresponderam a tuberculose multirresistente (TB-MR) e cerca de 8,5% destes foram de tuberculose extensivamente resistente (TB-XR) ⁽²⁾.

Apesar dos progressos verificados no declínio da incidência e da mortalidade da tuberculose nos últimos anos, existem grandes desafios para que se alcancem as metas traçadas pela OMS, até 2020, no âmbito do programa “End TB Strategy”, que ambiciona a obtenção de uma taxa de redução da incidência de 4-5% de casos por ano e uma taxa de mortalidade de 10% por ano. Em 2017, estes valores corresponderam a 2% e 16%, respetivamente ⁽²⁾.

1.2. Tuberculose em Portugal

Em Portugal, a incidência de tuberculose tem diminuído significativamente, com valores abaixo dos 20 casos por 100 mil habitantes desde o ano de 2015 e, no ano de 2017, de 15,6 casos por 100 mil habitantes ⁽³⁾.

Os distritos de Porto e Lisboa representam os locais onde foram notificados 57,3% dos casos, o que mostra a elevada concentração de doentes nestas áreas do país ⁽³⁾. Existe outro grande centro urbano responsável por muitos casos de tuberculose, que é o distrito de Setúbal. Foi realizado um estudo nestas três regiões, com o intuito de analisar o impacto do perfil social nas incidências de tuberculose, no período de 2008 a 2012, tendo sido proposta a utilização de diferentes tipos de intervenções mais orientadas para a população desempregada no Porto, que registou o menor valor de força laboral, e para a população de imigrantes em Lisboa e Setúbal, sobretudo os imigrantes provenientes de países africanos com elevadas incidências de tuberculose ⁽⁴⁾.

Em 2017, foram diagnosticados 1741 casos de tuberculose, dos quais 1607 eram casos novos. A tuberculose pulmonar foi identificada em 1244 doentes, correspondendo a 71,5% dos casos em análise. No que respeita às formas extrapulmonares, as mais frequentes foram a ganglionar e a pleural ⁽³⁾.

A distribuição por sexo revelou que 64,0% dos doentes pertenciam ao sexo masculino. A distribuição etária evidenciou um envelhecimento da população doente, em que a média de idades atingiu os 50,2 anos (cerca de 71,1% dos doentes tinham idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos e 26,1% apresentaram idade superior a 65 anos).

Em relação às resistências aos antibióticos, em 2017, foram notificados 12 casos de TB-MR, um destes de TB-XR ⁽³⁾.

De acordo com os dados de 2016, o estado serológico de infeção por VIH foi conhecido em 86,7% dos doentes, dos quais 10,9% eram co-infetados por VIH ⁽³⁾.

Na tentativa de cumprir os desafios enfrentados por Portugal, a Direção-Geral da Saúde (DGS) elaborou uma lista de estratégias, em 2018, que propunha a melhoria do sistema de vigilância epidemiológica, a manutenção do sistema de alerta para o Plano Nacional de Vacinação (PNV), com o intuito de detetar falhas na vacinação com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG), a otimização do rastreio de tuberculose na população infantil, a intervenção em grupos vulneráveis, como a população de migrantes, reclusos e consumidores de substâncias psicoativas, a formação contínua de profissionais que trabalham com doentes com tuberculose e a realização de parcerias com a Comunidade Civil e intersectoriais ⁽³⁾.

1.3. Tuberculose e imunossupressão

A tuberculose em indivíduos com infecção por VIH é a principal causa de morte neste grupo de risco ⁽⁵⁾. Existem fatores que têm relevância na sua abordagem e que devem ser ponderados, como as interações medicamentosas entre a Terapêutica Antirretrovírica (TARV) e antibacilar, o aparecimento do Síndrome Inflamatório de Reconstituição Imunológica (SIRI) e o risco de recorrência de tuberculose ativa. O impacto da co-infecção por VIH, em doentes com tuberculose, na evolução clínica e no prognóstico, é bem conhecido, mas ainda se menospreza a sua importância em indivíduos imunossuprimidos não co-infetados por VIH, em que as repercussões clínicas podem ser igualmente graves, com elevada mortalidade ⁽⁶⁾.

A integridade do sistema imunológico de cada doente é fulcral para a forma de manifestação clínica de tuberculose apresentada. Os doentes imunossuprimidos possuem tendência a manifestar sintomatologia atípica, formas mais disseminadas da doença e padrões radiológicos de tuberculose primária, como linfadenopatias mediastínicas e/ou hilares, consolidação e derrame pleural ^(6, 7). Vários estudos relacionaram determinados fatores de risco com a presença deste tipo de manifestações, nomeadamente a infecção por VIH, a idade avançada, o sexo feminino, a população não nativa ou migrante e a doença renal crónica, esta última apresentando a maior variedade de apresentações clínicas ⁽⁸⁾. Estes fatores foram relacionados com elevada mortalidade, o que motiva a criação de programas especiais de monitorização destes grupos de doentes ⁽⁹⁾.

A deteção de TL na população de indivíduos imunossuprimidos por métodos de rastreio eficazes e o tratamento precoces são essenciais para a prevenção do desenvolvimento de tuberculose ativa. Apesar de existir alguma controvérsia na interpretação dos resultados e de terem limitações na identificação dos indivíduos em risco, os testes de *Tuberculin Skin Test* (TST) e *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) são recomendados, com ligeira superioridade do TST para doentes infetados por VIH e do IGRA para outras causas de imunossupressão ⁽¹⁰⁾.

A infecção por VIH, o contacto recente com doente bacilífero, as condições sociais precárias, a toxicodependência e o tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são os principais fatores de risco implicados no desenvolvimento de tuberculose ativa ⁽⁵⁾.

Em relação ao tratamento da TL, são aconselhados, de forma geral, regimes baseados em isoniazida, por nove meses. Em doentes que necessitem de terapêutica imunossupressora/imunomoduladora, esta deve ser adiada até o término do tratamento da TL, reduzindo o risco de reativação da doença ⁽¹¹⁾. O tratamento da tuberculose ativa consiste no uso de antibacilares de primeira linha, nomeadamente isoniazida, rifampicina, pirazinamida

e etambutol, salvo se presença de resistências, necessitando do uso de antibacilares de segunda linha. Os regimes devem ser ajustados consoante os doentes e suas comorbilidades, em tudo semelhante aos realizados nos doentes sem imunossupressão.

Salienta-se que o prognóstico do doente com tuberculose melhora quanto mais precocemente for instituído o tratamento antibacilar ⁽¹²⁾.

1.4. Tuberculose e prevenção

As medidas de saúde mais relevantes para a prevenção da tuberculose consistem na deteção e tratamento da TL, bem como na vacinação das crianças de risco com a vacina do BCG.

Nos países com menor incidência de tuberculose, as medidas de rastreio combinadas com a quimioprofilaxia em doentes com TL, previamente identificada, podem prevenir o desenvolvimento de tuberculose ativa ^(10, 11). A eliminação da doença deve ser prioritária, dando especial atenção aos grupos vulneráveis, com maior risco de infeção e desenvolvimento da doença ⁽²⁾.

Os desafios do futuro consistem em tomar medidas que tornem possível o acesso universal aos cuidados de saúde e que permitam enfrentar os determinantes sociais e económicos. Existe evidência na literatura que intervenções que visam reduzir a pobreza extrema e fornecer proteção social podem diminuir, significativamente, a incidência de tuberculose a nível mundial ^(13, 14).

1.5. Objetivos

Esta investigação, no contexto apresentado, tem os seguintes objetivos:

- Caracterizar a população de doentes imunossuprimidos internados num hospital central, co-infetados e não co-infetados por VIH, com tuberculose, quanto à manifestação clínica, tratamento instituído e mortalidade;
- Determinar os fatores de risco para a mortalidade;
- Estabelecer uma estratégia de abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica nestes doentes.

Os desafios no tratamento destes doentes dependerão do tipo de imunossupressão envolvido e existem estratégias que poderão facilitar as decisões clínicas na abordagem nas diferentes situações. Serão caracterizados doentes com vários tipos de imunossupressão (explicitados no capítulo “Metodologia”) e será verificada a abordagem clínica adotada.

2. Metodologia

2.1. Desenho do Estudo

A presente dissertação consiste num estudo observacional transversal e de carácter retrospectivo, com análise dos processos clínicos dos doentes internados no CHUP com o diagnóstico final de tuberculose, entre 1 de Outubro de 2008 e 1 de Outubro de 2018. Foi realizada uma análise comparativa entre doentes com tuberculose, imunossuprimidos, co-infetados por VIH e não co-infetados por VIH, e foram avaliadas as diferenças na manifestação da doença, evolução clínica dos doentes e terapêutica instituída, bem como a presença de fatores de risco preditivos de mortalidade. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital onde a investigação teve lugar e o autor assinou um termo de responsabilidade para a utilização dos dados, responsabilizando-se por manter o anonimato dos doentes estudados.

2.2. Recolha de informação

Foi feito um pedido de intervenção com o intuito de obter os processos clínicos de todos os doentes internados no CHUP com o diagnóstico de tuberculose (independentemente da localização, em fase de doença ativa ou tardia), entre 1 de Outubro de 2008 e 1 de Outubro de 2018, com recurso às listas de codificação da *International Classification of Diseases* (ICD9 e ICD10, esta última usada apenas para os dois últimos anos do período de investigação). Os critérios de exclusão foram: a ausência de internamento no período de investigação (A) e a idade inferior a 18 anos ou ausência de diagnóstico laboratorial de tuberculose (B).

O investigador utilizou as plataformas *Sclínico*[®] e *Alert*[®] para aceder às informações pretendidas dos participantes da investigação, nomeadamente: dados demográficos (sexo e idade), presença de comorbilidades prévias crónicas, manifestações clínicas apresentadas, data de diagnóstico de tuberculose ativa, método de identificação do agente infeccioso, tipo de tuberculose diagnosticada, meios complementares de diagnóstico (analíticos e imagiológicos), data de início e duração da terapêutica antibacilar, esquema de tratamento efetuado e cumprimento do mesmo, local e duração do internamento, mortalidade intra-hospitalar, e desfecho após a alta do internamento hospitalar (verificação ou não de óbito).

Após uma primeira avaliação de todos os parâmetros referidos anteriormente dos doentes internados com o diagnóstico de tuberculose, aplicaram-se os seguintes critérios de imunossupressão para a caracterização da população de doentes alvo desta dissertação:

- Doentes com idade superior a 65 anos;

- Doentes com *Diabetes mellitus* tipo 1 ou 2;
- Doentes com hepatites crónicas;
- Doentes com doença renal crónica;
- Doentes com neoplasias malignas;
- Doentes transplantados;
- Doentes com patologias auto-imunes;
- Doentes medicados com prednisolona ou equivalente (dose ≥ 15 mg/dia por 4 semanas ou mais), imunossuppressores (por 4 semanas ou mais) ou modificadores biológicos.

As variáveis colhidas foram agrupadas em “Clínicas” e “Analíticas” (Tabela I).

A sintomatologia foi categorizada em três grupos, de modo a averiguar se a manifestação clínica à admissão foi devida ou não à presença de tuberculose e a sistematizar o tipo de apresentação, típico ou atípico, de cada doente. As categorias admitidas foram as seguintes: “FESTA”, acrónimo para a sintomatologia tuberculosa típica, nomeadamente febre vespertina, emagrecimento, sudorese, tosse e astenia/anorexia; “Outros”, onde se incluía sintomatologia não relacionada com a doença e formas de apresentação atípica da mesma; “Não relatados”, para os casos em que não houve registo dos sintomas manifestados no processo clínico eletrónico.

Os exames imagiológicos investigados consistiram na radiografia torácica, Tomografia Computorizada (TC), ecografia, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e ecocardiograma transtorácico ou transesofágico. A descrição dos achados nos dois primeiros foi mais detalhada, uma vez que são os mais utilizados para diagnóstico e caracterização da tuberculose. Foi utilizada uma classificação para este efeito na radiografia torácica e TC, com a inclusão das variáveis “Adenomegalias”, “Consolidação”, “Cavitação”, “Derrame pleural”, “Outros achados” e “Não relatados”. No caso dos outros exames imagiológicos, a classificação utilizada foi mais simplista, na medida em que se descreveu a presença de alterações de relevo, sem as caracterizar ou especificar, com aplicação dos critérios “Com alterações de relevo”, “Sem alterações de relevo” e “Não Aplicável”. No caso do ecocardiograma, foi dada importância a alterações específicas, como o derrame pericárdico, e não a alterações estruturais cardíacas.

Os dados referentes ao tratamento no internamento foram obtidos através da plataforma “Circuito do Medicamento”, disponível no Processo Clínico Eletrónico de cada

doente. A altura em que este foi instituído foi determinada pela diferença entre a data de admissão ao internamento e a data de início de terapêutica antibacilar.

2.3. Análise Estatística

As variáveis categóricas são apresentadas em percentagem e número absoluto. Utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson para as comparar. Relativamente às variáveis quantitativas, as comparações entre grupos foram realizadas pelo teste não paramétrico correspondente, o teste de Kruskal Wallis, e foi utilizada a média e desvio padrão numa das variáveis. Definiram-se valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significativos, sendo que nos anexos foram utilizadas três casas decimais. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS, v.25.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL).

3. Resultados

3.1. Tuberculose em doentes imunossuprimidos

Foram selecionados 1689 processos correspondentes a doentes internados com diagnóstico final de tuberculose. Após aplicação dos critérios de exclusão, 1381 foram excluídos, dos quais 247 corresponderam ao critério de exclusão A e 1134 corresponderam ao critério de exclusão B, sendo incluídos 308 processos. Destes, 34% (n=105) dos doentes eram imunocompetentes e 66% (n=203) imunossuprimidos, em que 23% (n=72) tinham co-infecção por VIH e 43% (n=131) tinham outra causa de imunossupressão.

A média de idade foi de 52,9 anos na amostra global, tendo sido superior na amostra de doentes imunossuprimidos sem infeção por VIH, 66,1 anos, relativamente às médias das idades verificadas nos grupos de doentes imunocompetentes e imunossuprimidos com infeção por VIH, de 43,6 anos e 42,3 anos, respetivamente, resultados estes com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela II).

Quanto ao sexo, 30% (n=60) dos doentes eram do sexo feminino e 70% (n=143) do sexo masculino, não se encontrando significado estatístico entre os grupos de imunossuprimidos e destes com os imunocompetentes.

Os locais de referenciação dos doentes foram o domicílio em 71% (n=145) dos casos, os Cuidados de Saúde Primários em 10% (n=20), a consulta externa em 10% (n=20) e as instituições hospitalares em 9% (n=18) da amostra, após admissão ou internamento prévio nas mesmas.

A distribuição de casos por ano, em que no primeiro e último foram apenas incluídos os casos dos meses estipulados no período de investigação, evidencia que 84% (n=259) de todos os casos de tuberculose ocorreram desde 2011 (Figura 1), tendo sido internados 56% (n=145) nos serviços de Infeciologia e Pneumologia, dos quais 66% (n=96) corresponderam a doentes imunossuprimidos e destes, 54% (n=52) tinham infeção por VIH, dos quais 100% (n=52) ficaram internados no serviço de Infeciologia. De todos os casos de doentes co-infetados por VIH, 88% (n=63) ocorreram a partir de 2011.

Em relação à sintomatologia, 73% (n=149) dos casos foram incluídos na categoria “FESTA”, 15% (n=30) na categoria “Outros” e 12% (n=24) na categoria “Não relatados”, sem significado estatístico em relação à população de imunocompetentes e entre os dois grandes grupos de imunossuprimidos, com e sem infeção por VIH.

A insuficiência respiratória tipo 1 e tipo 2 foi documentada em 16% (n=33) e em 3% (n=5) dos doentes, respetivamente. 81% (n=165) dos casos não apresentavam insuficiência

respiratória, por não ter sido realizada gasimetria arterial ou por ausência dessa informação no processo clínico do doente, não se tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas nas diferentes amostras.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes imunossuprimidos, co-infetados por VIH e sem infeção por VIH, e imunocompetentes, nos níveis de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, aspartato aminotransferase (TGO), alanina aminotransferase (TGP), gama glutamiltransferase, ureia, creatinina, glicose e proteína C reativa. A média dos níveis de linfócitos foi superior nos doentes imunocompetentes, 1355,24 (Tabela VII).

Relativamente às alterações encontradas na radiografia torácica e TC, a presença de “Adenomegalias” documentou-se em 26% (n=52) dos casos, a “Consolidação” em 32% (n=65), a “Cavitação” em 10% (n=21), o “Derrame pleural” em 21% (n=43), “Outros achados” em 36% (n=73) e em 21% (n=42) dos casos, os achados não foram relatados. A maioria dos doentes, 68% (n=138), apresentaram uma destas alterações, 22% (n=45) apresentaram duas e 10% (n=20) apresentaram três ou mais. Nos restantes exames imagiológicos, 32% (n=64) dos casos incorporaram o critério “Com alterações de relevo” na ecografia, 2% (n=5) na RMN e 3% (n=7) no ecocardiograma.

O método direto foi positivo em 52% (n=106) dos casos e o método de identificação por biologia molecular em 48% (n=97), nos doentes em que o método direto foi negativo.

Em relação ao tipo de tuberculose, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos de doentes imunossuprimidos e imunocompetentes. O tipo mais frequente na amostra global foi o pulmonar, em 67% dos casos (n=207). Destes, ocorreram 63% (n=130) e 37% (n=77) nos respetivos grupos. Do tipo extrapulmonar, foram diagnosticados 72% (n=73) dos casos em doentes com fator de imunossupressão e 28% (n=28) na população de imunocompetentes, tendo sido a tuberculose ganglionar a mais prevalente, com 88% dos casos (n=23) nos doentes imunossuprimidos e 12% (n=3) nos doentes sem imunossupressão (Tabela III e figuras 2 e 3).

Relativamente às resistências aos antibacilares, 98% (n=199) de casos eram de tuberculose multissensível (TB-MS), 2% (n=4) de TB-MR e não ocorreram casos de TB-XR. Dos casos de TB-MR de todos os grupos (n=6), 67% (n=4) ocorreram em doentes imunossuprimidos. Todos os casos de TB-MR do estudo apenas realizaram tratamento dirigido após saída do resultado do exame cultural.

No que diz respeito ao tratamento, 83% (n=169) dos casos foram tratados no respetivo internamento, 7% (n=15) no internamento seguinte, 5% (n=9) não realizaram tratamento e 5% (n=10) não tinham essa informação disponível. A terapêutica antibacilar foi instituída nas

primeiras 24 horas após admissão do doente em internamento em 36% (n=73), dos quais 15% (n=11) morreram, e depois das primeiras 24 horas após a admissão em 53% (n=110), dos quais 10% (n=11) morreram. A instituição da terapêutica antibacilar nos doentes imunossuprimidos sem infeção por VIH após as 24 horas da admissão foi mais frequente do que nos restantes grupos, correspondendo a 54% (n=80) dos casos, dados com significado estatístico ($p < 0.05$) (Tabela IV e Figura 4).

Quanto ao local de internamento, 94% (n=190) dos doentes foram internados em Enfermaria Geral, 4% (n=8) em Unidade de Cuidados Intermédios e 2% (n=5) em Unidade de Cuidados Intensivos.

A mortalidade na amostra global (imunossuprimidos e imunocompetentes) foi de 11% (n=34). Nos doentes com fatores de imunossupressão, a mortalidade intra-hospitalar, no internamento, foi de 12% (n=25) e após a alta do mesmo foi de 20% (n=40). A mortalidade destes doentes no internamento em Enfermaria Geral foi de 9% (n=18), na Unidade de Cuidados Intermédios foi de 25% (n=2) e na Unidade de Cuidados Intensivos foi de 100% (n=5). Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os diferentes grupos e entre o sexo (Tabelas V-VI, Figuras 5-6).

3.1.1. Tuberculose em doentes imunossuprimidos com infeção por VIH

Dos doentes imunossuprimidos com infeção por VIH (n=72), 21% (n=15) dos doentes tinham infeção por VIH há menos de 10 anos e 58% (n=42) tinham há 10 ou mais anos. Em 21% (n=15) dos casos, esta informação não foi relatada.

Do ponto de vista imunológico, 50% (n=36) tinham menos de 200 linfócitos T *Cluster of Differentiation* (CD) CD4 por milímetro cúbico, e em termos virológicos, 64% (n=46) apresentavam mais de 20 cópias de Ácido Ribonucleico (ARN) viral por mililitro. Dos doentes com mais de 200 linfócitos T CD4 por milímetro cúbico (n=36), 61% (n=22) tinham menos de 20 cópias de ARN viral por mililitro.

Quanto à TARV, 58% (n=42) tinham registo de cumprimento terapêutico e 42% (n=30) não tinham esta informação.

Dos doentes suprimidos virológicamente (n=26), 92% (n=24) estavam em regime de TARV e 8% (n=2) não tinham este registo.

Em 43% (n=31) dos doentes, havia referência a internamentos prévios, dos quais 11% (n=8) já tinham manifestações clínicas de tuberculose, com diagnóstico apenas no internamento posterior. Em relação a outras doenças oportunistas, foram confirmadas em 4% (n=12) dos doentes (3 de toxoplasmose, 6 de pneumocistose, 4 de candidose esofágica e 2 de

criptococose), sendo que 3 doentes apresentaram 2 infecções oportunistas. Foi reportado o surgimento do SIRI em apenas um doente. Dos 6 casos de TB-MR, 33% (n=2) foram de doentes com infecção por VIH.

3.1.2. Tuberculose em doentes imunossuprimidos sem infecção por VIH

Dos 131 doentes imunossuprimidos sem infecção por VIH, a maioria dos casos, 56% (n=73), ocorreu em doentes com idade superior a 65 anos, 29% (n=38) em doentes com *Diabetes mellitus* tipo 1 ou 2, 21% (n=28) em doentes com neoplasias) e 19% (n=25) em transplantados, com patologias auto-imunes ou medicados com prednisona ou equivalente, com dose ≥ 15 mg/dia por 4 semanas, imunossuppressores por 4 semanas ou mais ou modificadores biológicos (Figura 7).

Em relação aos critérios de imunossupressão, 65% (n=85) dos doentes tinham apenas um critério, 30% (n=39) dois e 5% (n=7) três ou mais.

Na população com idade superior a 65 anos, 62% (n=45) dos doentes manifestaram sintomatologia compatível com o acrónimo “FESTA”. Na população com idade inferior ou igual a 65 anos, 82% (n=193) manifestaram esta sintomatologia.

A tuberculose extrapulmonar ocorreu em 78% (n=7) dos casos de doentes com doença renal crónica, tendo este sido o grupo com maior prevalência deste tipo de tuberculose, em que a pleural foi a mais frequente, seguido do grupo de doentes transplantados, com doenças auto-imunes, terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora, em que a tuberculose extrapulmonar foi verificada em 52% (n=13) dos casos.

Dos doentes com neoplasias (n=28), 36% (n=10) apresentaram neoplasias hematológicas malignas. A mortalidade em internamento destes doentes foi de 14% (n=4).

A descompensação dos doentes diabéticos foi verificada em 3% (n=1) dos casos.

Foram colhidos relatos de ajuste do tratamento da tuberculose em doentes com doenças auto-imunes na investigação, em que os principais consistiram na mudança de classe farmacológica dos imunossuppressores, redução da dose da corticoterapia ou da terapêutica imunomoduladora por pancitopenias e efeitos laterais severos, evicção de rifamicinas ou decisão ponderada de manutenção da terapêutica previamente instituída por boa adesão e tolerância do doente.

As amostras de doentes destes grupos são reduzidas, pelo que não foi investigada a presença de diferenças estatisticamente significativas.

4. Discussão

A média de idades dos doentes investigados, de 52,9, foi semelhante à obtida no país, em 2017, de 50,2. O tipo de tuberculose mais frequente no período de investigação foi o pulmonar, em 67% dos casos, próximo dos 71,5% registados em todo o país no ano de 2017. Dos casos extrapulmonares, o tipo mais frequente foi a ganglionar, à semelhança do que se verificou em território nacional. De modo a otimizar decisões na requisição de exames analíticos, pode ser dada prioridade a leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, aspartato aminotransferase (TGO), alanina aminotransferase (TGP), gama glutamiltransferase, ureia, creatinina, glicose e proteína C reativa, visto que foram significativamente diferentes entre doentes imunocompetentes, imunossuprimidos co-infetados por VIH e imunossuprimidos não co-infetados por VIH, com destaque para os níveis de linfócitos, que podem estar mais reduzidos nos doentes imunossuprimidos⁽¹⁵⁾, o que se verificou no estudo.

4.1. Doentes imunossuprimidos

Foram apresentados achados importantes que nos permitem comparar os vários grupos de doentes, imunossuprimidos co-infetados ou não por VIH, e imunocompetentes, quanto à apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e mortalidade, o que pode ter um papel na otimização da sua abordagem em contexto de internamento hospitalar.

A população de doentes imunossuprimidos não co-infetados por VIH apresentou uma média de idades superior em relação às dos outros grupos, com diferença estatisticamente significativa, podendo ter contribuído um dos fatores de imunossupressão incluído, nomeadamente a idade superior a 65 anos, o que está de acordo com a literatura⁽¹⁶⁾.

Os serviços de Infeciologia e de Pneumologia do Hospital Joaquim Urbano foram integrados no CHUP em 2011, ano a partir do qual foram notificados 84% (n=259) dos casos. O facto de todos os casos de internamento nos serviços de Infeciologia e Pneumologia ocorrerem a partir de 2011 corrobora a integração destes no CHUP nesse ano. Desses internamentos, dos quais 66% (n=96) corresponderam a doentes imunossuprimidos, 54% (n=52) tinham infeção por VIH, o que constitui uma referenciação para o internamento desses doentes nos serviços citados, equipados com quartos de pressão negativa. O facto de os fármacos biológicos terem sido introduzidos em 2011 pode ter aumentado os casos de tuberculose a partir dessa data.

A apresentação atípica e inespecificidade de sintomas dificultam o diagnóstico em doentes imunossuprimidos. O facto de 75% (n=110) dos doentes tratados depois das 24 horas após admissão serem imunossuprimidos corrobora esta evidência. A baixa prevalência de

tosse pode explicar este atraso, visto que é uma condição importante para muitos profissionais considerarem a hipótese diagnóstica de tuberculose. Estas condições, aliadas a uma mortalidade elevada, apoiam o desafio no diagnóstico e tratamento eficaz destes doentes ⁽¹⁶⁾, no entanto, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às manifestações clínicas.

A maioria dos casos de TB-MR ocorreu em doentes imunossuprimidos (67%, n=4), à semelhança do que está descrito na literatura, que refere que a TB-MR e TB-XR são mais comuns nesta população de doentes ⁽⁵⁾.

A mortalidade foi crescente de acordo com o local de internamento, tendo sido maior nos doentes internados em Unidade de Cuidados Intensivos, em 100% (n=5) dos casos, o que pode ser um bom preditor da gravidade do quadro clínico dos doentes em causa.

O contributo na mortalidade, dos doentes internados com tuberculose, dos fatores como a tuberculose prévia, pelo risco de multirresistência em quadros posteriores, e o exame direto de expectoração negativo, por contribuir para o atraso no diagnóstico, foram estudados, mas carecem ainda de comprovação em estudos de larga escala ⁽¹⁷⁾. Existe evidência de que, apesar de se iniciar tratamento com antibióticos nas primeiras 24 horas após admissão hospitalar, não se evitou a elevada mortalidade dos doentes, o que sugere que tenham recorrido aos serviços de saúde em fases avançadas da doença ⁽¹²⁾. O nosso estudo corrobora esta evidência, visto que a percentagem de doentes que morreram não foi inferior nos casos tratados nas primeiras 24 horas após admissão. A evidência descreve a importância dos Cuidados de Saúde Primários no reconhecimento precoce das manifestações da doença e implementação de estratégias de vigilância na comunidade ⁽¹²⁾. Na investigação, não foram mencionados fatores preditivos de mortalidade por ausência de significado estatístico nos resultados obtidos, o que pode ser explicado pelo facto de os casos de mortalidade no internamento serem reduzidos.

4.1.1. Doentes imunossuprimidos com infeção por VIH

Mais de metade dos doentes com valores séricos superiores a 200 linfócitos T CD4 por milímetro cúbico estavam suprimidos virologicamente, o que mostra a vertente cumpridora de TARV dos doentes e a possibilidade de ocorrência da doença, independentemente do estágio imunológico, tal como a bibliografia documenta ⁽⁵⁾. Do grupo de doentes com menos de 20 cópias de ARN viral por mililitro, o facto de 92% (n=24) cumprirem TARV pode corroborar o supra-citado. Por outro lado, 8% (n=2) não a fazia ou não tinha registo deste cumprimento, o

que pode sugerir que pertençam a um grupo especial de indivíduos em que a carga viral se encontra suprimida sem tratamento, os chamados “controladores de elite” ⁽¹⁸⁾.

Os doentes com infeção por VIH contribuíram com 33% (n=2) dos casos de TB-MR. A literatura afirma que a TB-MR e a TB-XR são mais comuns em doentes infetados por VIH, pelo facto de a doença não ser reconhecida ou por ser inadequadamente tratada, promovendo a seleção de estirpes multirresistentes. Existe outro efeito que pode explicar este facto, que consiste na reduzida absorção de antibacilares, mais comum nos doentes com infeção por VIH sob TARV, que se aplica aos dois casos em causa, o que torna as suas concentrações plasmáticas insuficientes para um tratamento eficaz ⁽⁵⁾.

Dos doentes com infeção por VIH que desenvolveram tuberculose (n=72), metade tinha níveis séricos de linfócitos T CD4 abaixo de 200 por milímetro cúbico. O papel dos linfócitos T CD4 assume uma importância fundamental no sistema imunológico do hospedeiro e os seus níveis foram outrora considerados como diretamente relacionados com a prevenção de tuberculose ativa ou reativação de TL. Porém, o risco de desenvolver doença ativa está aumentado, quer em fases precoces de infeção por VIH, quer em doentes a cumprir TARV, o que implica a existência de outro mecanismo. Estudos recentes reforçam a importância dos macrófagos neste contexto e chegam a propor que o *turnover* aumentado de monócitos circulantes seja responsável por esta ineficácia macrofágica no combate à infeção ⁽¹⁹⁾.

O risco de reativação da tuberculose está aumentado no primeiro ano após o cumprimento do plano terapêutico e este pode ser devido a reinfeção ou recidiva. A evidência sugere que a infeção por VIH aumenta o risco da primeira situação, o que requer vigilância adequada e intervenção, se tal se justificar ⁽⁵⁾. Na investigação, não foi possível a obtenção de dados destas variáveis por falta de registos no processo clínico dos doentes.

Como referido anteriormente, foi apenas reportado um caso de SIRI, num doente com tuberculose pulmonar. Esta é uma entidade que pode surgir em doentes infetados por VIH ou não infetados por VIH, embora de forma menos frequente, com incidências, em estudos de caso-controlo, de 28-36% e 7-10%, respetivamente. A principal manifestação clínica destes casos é a linfadenopatia, que o doente manifestava, e, geralmente, não são necessárias intervenções adicionais ao tratamento realizado. Em algumas situações, podem estar recomendados regimes de corticoterapia, por vezes de forma prolongada, particularmente se o SNC estiver envolvido ^(5, 20). Este não foi, porém, o caso em causa. A abordagem a esta situação não se encontra relatada no processo clínico do doente.

4.1.2. Doentes imunossuprimidos sem infeção por VIH

Existe escassez de estudos publicados em relação a fatores de imunossupressão para além da infeção por VIH. No entanto, em alguns realizados neste grupo de doentes, com o diagnóstico intra-hospitalar de tuberculose, foram obtidos achados pertinentes do ponto de vista clínico, diagnóstico, terapêutico e prognóstico. Existe evidência que a incidência de tuberculose extrapulmonar é ligeiramente superior à pulmonar neste grupo, o que se verificou no estudo efetuado, e que, no primeiro ano após o diagnóstico de tuberculose, a sobrevida é maior nos doentes imunocompetentes, comparativamente aos imunossuprimidos ⁽¹⁶⁾, o que não foi abordado nesta dissertação.

4.1.2.1. Doentes com idade superior a 65 anos

As alterações fibróticas/atelectiásicas em radiografias de tórax e a dispneia estão descritas como sendo mais frequentes na população idosa ^(16, 21). Por outro lado, a febre é menos frequente neste grupo de doentes, o que pode ser explicado pela menor resposta pirogénica. Estes fatores não foram explorados de forma específica na investigação, mas 62% (n=45) dos doentes idosos manifestaram sintomatologia compatível com o acrónimo “FESTA”, inferior à população não idosa, o que pode apoiar o facto de a sintomatologia ser menos específica ou estar menos relatada em doentes com idade mais avançada, à semelhança do publicado na literatura ⁽¹⁶⁾. Para isto, podem ainda contribuir fatores como a hipoalbuminémia, presente em situações de défices nutricionais, e a linfocitopenia, à semelhança do que acontece na infeção por VIH, particularmente mais comum em faixas etárias mais elevadas ⁽¹⁵⁾.

4.1.2.2. Doentes com Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2

A relação particular entre a diabetes e a mortalidade em doentes com tuberculose em regime de tratamento antibacilar tem vindo a ser, progressivamente, demonstrada em algumas populações ^(22, 23).

Existem tentativas de explicação do mecanismo envolvido, que sugerem que alterações no metabolismo da glicose causam disfunções nos fagócitos, células *natural killer* e células dendríticas, culminando em desequilíbrios na imunidade mediada por células T, que possuem um papel importante no controlo de infeções intracelulares, como acontece na tuberculose. Outra razão que sustenta esta relação consiste no facto de a rifampicina aumentar o metabolismo dos antidiabéticos orais, o que dificulta o controlo glicémico nestes doentes. Em estudos que averiguaram o impacto dos produtos finais de glicosilação avançada, compostos heterogéneos presumivelmente envolvidos em disfunções celulares e complicações

diabéticas, na imunidade mediada por linfócitos T CD4, não foi evidenciada, contudo, qualquer relação estatisticamente significativa, com a ressalva de as amostras utilizadas serem de tamanho reduzido ⁽²⁴⁾.

Por desafios inerentes a repercussões no quadro clínico, evicção de toxicidade medicamentosa, interações entre fármacos e outros, os regimes de tratamento da tuberculose em doentes diabéticos merecem especial ajuste, tanto ao nível da insulina, como dos antidiabéticos orais ⁽²⁵⁾. Por ausência de informação sobre esta alteração de fármacos e insulina na maioria dos casos de doentes diabéticos na investigação realizada, este aspeto não foi avaliado. Porém, foi verificada descompensação destes doentes em 3% (n=1) dos casos, o que pode ter sido causado por interações medicamentosas visto que o doente realizava medicação com antidiabéticos orais e rifampicina.

4.1.2.3. Doentes com hepatites crónicas

Na investigação, o facto de serem apenas 12 casos torna a população com pouco significado na análise estatística, pela sua dimensão. Este grupo de doentes merece cuidados especiais na eleição do tratamento pelo risco de hepatotoxicidade e agravamento da viabilidade hepática, à semelhança do que será descrito para os doentes candidatos a transplante hepático ^(26, 27). Não houve relato de nenhum doente que tenha tido necessidade de suspensão da terapêutica antibacilar por toxicidade hepática.

4.1.2.4. Doentes com doença renal crónica

A amostra de doentes com doença renal crónica é também reduzida e, por isso, não existe possibilidade de realizar comparações com significado estatístico elevado. Como referido anteriormente, estes doentes são dos principais doentes imunossuprimidos que manifestam tuberculose extrapulmonar ⁽²⁸⁾. A investigação apoia esta evidência, já que 78% (n=7) dos doentes pertencentes a este grupo apresentaram este tipo de tuberculose.

4.1.2.5. Doentes com neoplasias malignas

Na literatura, a presença de neoplasias malignas foi associada a elevada mortalidade intra-hospitalar em doentes com tuberculose, situação que pode ser explicada pelo estado de imunossupressão devido às ações locais ou sistémicas da própria neoplasia e dos regimes de tratamento que têm repercussões ao nível do sistema imunitário. A incidência de tuberculose é superior em doentes com neoplasias hematológicas e é inferior em doentes com tumores sólidos, apesar de ser significativa em tumores da cabeça e pescoço ⁽²⁹⁻³¹⁾. A percentagem considerável de neoplasias hematológicas malignas, de 36% (n=10), apoia esta evidência. A

apresentação clínica atípica contribui para que haja um atraso no diagnóstico da doença, o que pode aumentar ainda mais a taxa de mortalidade ⁽¹⁷⁾. No entanto, a mortalidade em internamento destes doentes foi de apenas 14% (n=4).

4.1.2.6. Doentes transplantados, com doenças auto-imunes e terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora

Foi tomada a opção de englobar estes três critérios num grupo porque todos estes doentes investigados realizaram tratamento imunossupressor ou imunomodulador.

Os doentes transplantados merecem especial consideração pelas particularidades implicadas na sua abordagem. De acordo com as recomendações internacionais, o tratamento de TL em doentes transplantados deve ser realizado antes do transplante, em situação de lista de espera, se possível, à exceção dos casos de transplante hepático, em que se preconiza o tratamento após o transplante devido à hepatotoxicidade da medicação e risco de hepatite fulminante, caso o tratamento seja iniciado previamente. As interações medicamentosas devem ser tidas em consideração e, neste contexto, é aconselhável a evicção de rifamicinas, à semelhança do que é recomendável em casos de infeção por VIH, por interacção com inibidores da calcineurina e inibidores da protease ⁽¹¹⁾. No estudo, em nenhum doente foi referido o tratamento de TL.

Existe controvérsia quanto ao motivo do risco acrescido de tuberculose em doentes com doenças auto-imunes, pois pode ser devido ao estado imunossupressor da doença de base ou à terapêutica farmacológica imunossupressora. Muitos estudos tentaram averiguar a etiologia, mas não foi fornecida evidência sustentada às suas conclusões. Visto que as doenças auto-imunes irão continuar a aumentar por diversos fatores, esta é uma área de aposta crescente na investigação futura. Se existir possibilidade, o diagnóstico de TL nesta população deverá ser feito antes do início da terapêutica imunossupressora, pelos desafios explorados anteriormente, a nível dos métodos de diagnóstico recomendados ⁽³²⁾. Novamente, salientamos a ausência de registo desta informação no processo clínico eletrónico do doente.

A literatura demonstra que estes doentes, apesar dos efeitos laterais da medicação imunossupressora, cumprem, com sucesso, o regime de tratamento antibacilar proposto, o que pode sugerir que estão mais informados acerca da severidade da doença, relativamente à população geral ⁽³³⁾. A tuberculose extrapulmonar foi ligeiramente mais prevalente que a pulmonar neste grupo, com 52% (n=13) dos casos, o que é sustentado na literatura ⁽¹⁶⁾.

4.1.3. Estratégia de abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica

Na literatura, existem recomendações portuguesas e internacionais, quer para a abordagem dos doentes com infeção por VIH, quer para os doentes imunossuprimidos com necessidade de tratamento das doenças inflamatórias articulares com fármacos anti-TNF, escasseando dados para os restantes grupos de doentes. Tendo em conta os resultados deste estudo, aproveita-se para sistematizar as principais recomendações para estes grandes grupos, inferindo-se uma eventual estratégia semelhante para os restantes ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

A todos os doentes deve ser colhida uma história clínica completa, com a avaliação do contexto epidemiológico e dos fatores de risco para tuberculose, e deve ser realizado o rastreio de TL e doença ativa. Torna-se imprescindível a realização de meios complementares de diagnóstico, como TST, IGRA e radiografia de tórax, o mais precocemente possível, preferencialmente, no momento do diagnóstico da doença ou condição causadoras de imunossupressão. Recomenda-se a referência dos doentes com doença ativa e latente para Centros de Diagnóstico Pneumológico para a sua gestão e respetiva orientação clínica, diagnóstica e terapêutica. O tratamento para TL, se tiver sido cumprido corretamente, geralmente com isoniazida durante nove meses, é efetuado apenas uma vez, já que o seu efeito se prolonga por mais de 20 anos, admitindo-se mesmo que se mantenha durante toda a vida. Os esquemas e duração da terapêutica da TL são idênticos para doentes imunocompetentes e imunossuprimidos. Os doentes com tuberculose ativa devem iniciar o tratamento padrão com os antibacilares de primeira linha, rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, durante 2 meses, seguidos de rifampicina e isoniazida durante 4 meses. A escolha dos fármacos e a duração do tratamento dependem da sua suscetibilidade e do local de infeção.

Todos os doentes co-infetados por VIH e com tuberculose ativa devem iniciar TARV, independentemente da contagem de linfócitos T CD4. No entanto, face à possibilidade de SIRI nos indivíduos com contagens baixas de células CD4, inferiores a 50 linfócitos T CD4, recomenda-se o início de TARV nas primeiras duas semanas e quando o tratamento antibacilar estiver a ser tolerado. Quando for superior a 50 linfócitos T CD4, a sua instituição pode ser adiada até à 8^a-12^a semanas do tratamento antibacilar, particularmente quando existam dificuldades relacionadas com toxicidades, interações medicamentosas e adesão. A combinação de TARV de primeira linha para usar com tratamento antibacilar é o tenofovir/emtricitabina e raltegravir ou tenofovir/emtricitabina e efavirenz. Quando as combinações não estão recomendadas ou têm de ser usadas com cuidado por resistência e/ou intolerância, deve-se recorrer à opinião de especialista. As interações medicamentosas devem

ser tidas em consideração. Se for recomendado um inibidor da transcriptase reversa, a rifabutina é a rifamicina de eleição. A supervisão do tratamento e a avaliação da adesão são de extrema importância ⁽³⁴⁾.

Nos doentes sob corticoterapia, na suspeita de tuberculose, o seu uso deve ser ponderado, tendo em conta o risco e o benefício, e a TL deve ser tratada com terapêutica antibacilar adequada, concomitantemente. Está descrito um aumento do risco de infeção para doses superiores a 10 mg/dia de prednisolona, podendo ocorrer reativação de TL ⁽³⁵⁾. Apesar de não ser consensual, é aconselhável que todos os doentes com TL realizem profilaxia. Se um doente necessitar de tratamento com imunossupressor ou imunomodulador (leflunomida, sais de ouro, azatioprina, metotrexato) e, se tiver critérios para tal, deve fazer tratamento da TL, após exclusão de doença ativa, com isoniazida 1 mês antes do início da terapêutica ⁽³⁵⁾.

A ciclofosfamida predispõe, pela neutropenia e linfopenia, bem como pela disfunção celular, à reativação de infeções latentes, e deve ser suspensa aquando de infeção ativa grave ⁽³⁵⁾.

A terapêutica com fármacos biológicos, nomeadamente com fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab) apresenta um risco elevado de reativação de tuberculose com doença disseminada e maior percentagem de doença extrapulmonar. A percentagem de tuberculose em doentes sob infliximab ou adalimumab é três a quatro vezes superior do que com etanercept, pelo que este deve ser preferido na TL ⁽³⁵⁾. O tratamento da tuberculose deve ser feito antes de iniciar estes fármacos, pelo que deve ser ponderado, consoante a atividade da doença inflamatória, o seu início após, pelo menos, 2 meses de antibacilares ⁽³⁵⁾.

Durante o tratamento com estes fármacos, recomenda-se o rastreio anual de TL. O contacto com doente com tuberculose bacilífero obriga sempre a início de terapêutica preventiva com isoniazida e realização posterior de TST e IGRA, com decisão posterior de quimioprofilaxia ou tratamento de TL. Na presença de tuberculose ativa, deve-se suspender de imediato o fármaco anti-TNF e iniciar tratamento dirigido com antibacilares. O seu reinício do tratamento nunca deve ser feito antes de 2 meses de tratamento com antibacilares, mantendo-os em terapêutica continuada, o que implica uma discussão permanente de forma multidisciplinar. Num doente imunossuprimido, um teste de TST negativo não exclui a doença e, por este motivo, se foi realizado apenas em fase de imunossupressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica com estes fármacos, mesmo que a prova seja negativa. Estes doentes, face ao contacto com os serviços de saúde, tornam-se suscetíveis a infeção de novo, pelo que se recomenda vigilância clínica durante todo o período

de administração de fármacos imunossupressores ou imunomoduladores e nos 6 meses após a sua suspensão ^(35, 36).

4.2. Limitações

A valorização desta dissertação deve levar em conta as suas limitações.

Existem limitações inerentes ao desenho do estudo, particularmente por ser retrospectivo, em que as informações são menos precisas e, em muitas ocasiões, menos esclarecedoras do que as prospetivas. O levantamento de informação, a partir de registos de terceiros, numa plataforma de registo livre não uniformizado, contribui para um viés de informação, pela ausência ou inconsistência dos dados registados em muitos casos na população de doentes estudados, bem como a indisponibilidade de informação nas plataformas usadas. Para além disto, a investigação foi realizada num único Centro Hospitalar do distrito e, por isso, não permite a sua generalização para diferentes contextos.

No que diz respeito à investigação propriamente dita, pode ter havido erro na codificação do diagnóstico, o que constitui um viés de amostragem. Este viés é acentuado pelo atraso na codificação da lista da ICD10, evidenciado pelo facto de existir apenas um caso no ano de 2018.

Os dados referentes aos exames de rastreio de tuberculose, nomeadamente o TST e o IGRA, não foram incluídos na investigação por falta de relatos dos resultados.

Dado o desfasamento considerável entre as datas de saída do diagnóstico e as datas de início de tratamento antibacilar, esta variável não foi investigada, por oposição à altura em que foi iniciado o tratamento após admissão.

Na elaboração de comparações entre grupos, considerou-se a infeção por VIH como a única causa de imunossupressão desses doentes, embora houvesse casos com outros fatores de imunossupressão para além deste, o que envia os resultados obtidos em algumas das comparações. Existem ainda vieses na comparação de alguns parâmetros entre grupos, de que é exemplo a mortalidade no internamento, visto que o grau de gravidade da doença, aquando a admissão de um doente, não é classificado em escalas próprias para o efeito e, por isso, esta variável não foi convenientemente ajustada. A amostra reduzida de alguns grupos não permite, por outro lado, a obtenção de resultados estatisticamente significativos em determinadas comparações.

5. Conclusão

A pandemia da tuberculose ainda tem um impacto muito significativo em Portugal, particularmente nos seus maiores centros urbanos, o que reforça a importância da realização de estudos multicêntricos, para melhor esclarecimento dos principais desafios que a doença nos coloca, principalmente na população com fatores de imunossupressão.

A tuberculose em doentes imunossuprimidos apresenta-se de forma mais atípica, nomeadamente na população de doentes não co-infetados por VIH, o que pode contribuir para o atraso na instituição de tratamento antibacilar, sendo o seu reconhecimento precoce e a suspeição clínica fundamentais para o diagnóstico. Nos doentes em estudo, salienta-se que a mortalidade entre os grupos é semelhante, podendo traduzir o recurso aos cuidados hospitalares em fases avançadas da doença. Surge, então, a necessidade de otimizar as estratégias de monitorização e orientação clínicas dos diferentes grupos de doentes nos Cuidados de Saúde Primários.

O rastreio de tuberculose latente nos doentes imunodeprimidos é fulcral para evitar o desenvolvimento da doença e permitir, que em tempo útil, se façam terapêuticas imunossupressoras/imunomoduladoras ou ajustes terapêuticos com menor risco para o doente.

A tuberculose resistente é outro dos desafios nesta população, pelo que se torna importante incentivar à adesão, identificar precocemente interações medicamentosas e sua toxicidade e otimizar os antibacilares de acordo com as comorbilidades e terapêutica de base dos doentes.

Na literatura, escasseiam dados para a população de imunossuprimidos, principalmente para os não co-infetados por VIH, sendo premente a formação de equipas multidisciplinares e multicêntricas que atuem na referenciação, na prevenção, na gestão de fármacos, no controlo das respetivas comorbilidades de base e tomadas de decisão em grupo para melhor gestão destes doentes.

Existem séries de casos efetuadas em hospitais terciários, com o propósito de caracterizar esta população de doentes, em contexto de internamento, cujos resultados obtidos suportam estas estratégias. Porém, ainda são escassos e necessitam de mais evidência.

Em suma, sugere-se uma maior suspeição clínica para diagnóstico e instituição terapêutica mais precoces, aliadas a medidas de prevenção eficazes com referenciação de todos os doentes para consultas de imunossupressão criadas para esse efeito.

6. Bibliografia

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*. 2018.
3. Programa Nacional para a Tuberculose. *Tuberculose em Portugal | Desafios e Estratégias 2018*. Direção-Geral da Saúde. 2018.
4. Franco I, Sousa P, Gomes M, Oliveira A, Gaio AR, Duarte R. Social profile of the highest tuberculosis incidence areas in Portugal. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2016;22(1):50-2.
5. Tiberi S, Carvalho AC, Sulis G, Vaghela D, Rendon A, Mello FC, et al. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection. *Presse Med*. 2017;46(2 Pt 2):e23-e39.
6. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, et al. Clinical features of immunocompromised and nonimmunocompromised patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Chemother*. 2007;13(6):405-10.
7. Mathur M, Badhan RK, Kumari S, Kaur N, Gupta S. Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis - A Comparative Study between Immunocompromised and Immunocompetent Patients. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):TC06-TC9.
8. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, Albers AE, Bi X, Graviss EA. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):102.
9. Hannah HA, Miramontes R, Gandhi NR. Sociodemographic and Clinical Risk Factors Associated With Tuberculosis Mortality in the United States, 2009-2013. *Public Health Rep*. 2017;132(3):366-75.
10. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1168-76.
11. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022445.
12. Silva DR, Silva LP, Dalcin Pde T. Tuberculosis in hospitalized patients: clinical characteristics of patients receiving treatment within the first 24 h after admission. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):279-85.
13. Carter DJ, Glaziou P, Lonnroth K, Siroka A, Floyd K, Weil D, et al. The impact of social protection and poverty elimination on global tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5):e514-e22.
14. Auer C, Bosch-Capblanch X. Taking tuberculosis seriously requires that we take poverty seriously: reinstating the ethics of public health. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1390-1.
15. Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. *Intern Med*. 2013;52(4):439-44.
16. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin Pde T. Clinical characteristics and evolution of non-HIV-infected immunocompromised patients with an in-hospital diagnosis of tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):475-84.
17. de Almeida CPB, Ziegelmann PK, Couban R, Wang L, Busse JW, Silva DR. Predictors of In-Hospital Mortality among Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):7230.
18. Shasha D. [Elite controllers and the mechanisms behind spontaneous control of HIV]. *Harefuah*. 2013;152(8):481-5, 98.
19. Khan N, Divangahi M. Mycobacterium tuberculosis and HIV Coinfection Brings Fire and Fury to Macrophages. *J Infect Dis*. 2018;217(12):1851-3.

20. Hristea A, Munteanu D, Jipa R, Mihăilescu R, Manea E, Hrișcă R, et al. IRIS associated with tuberculosis of CNS in HIV and non-HIV infected patients: how long do we need to use steroids. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(Suppl 7):P42.
21. Garcia-Fernandez C, Vera Lopez I, Jaen Herreros F, Sanz-Gallardo MI, Palenque Mataix E, de Juanes Pardo JR. [Tuberculosis in the elderly in a general hospital in the Region of Madrid, 1994-2003]. *An Med Interna*. 2006;23(4):161-5.
22. Nguyen CH, Pascopella L, Barry PM. Association between diabetes mellitus and mortality among patients with tuberculosis in California, 2010-2014. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(11):1269-76.
23. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
24. Widjaja SS, Rusdiana, Savira M. CD4 and Its Relevance to Advanced Glycation End Products in Tuberculosis Patients with Co-morbidity Diabetes. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(11):2115-8.
25. van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1404-10.
26. Chua AP, Lim LK, Gan SH, Chee CB, Wang YT. The role of chronic viral hepatitis on tuberculosis treatment interruption. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1486-94.
27. Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, Kempker RR, et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83892.
28. Lund RJ, Koch MJ, Oldemeyer JB, Meares AJ, Dunlay RW. Extrapulmonary tuberculosis in patients with end stage renal disease--two case reports and a brief review. *Int Urol Nephrol*. 2000;32(2):181-3.
29. Ganzel C, Silverman B, Chemtob D, Ben Shoham A, Wiener-Well Y. The risk of tuberculosis in cancer patients is greatest in lymphoma and myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm: a large population-based cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(3):720-5.
30. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1592-5.
31. Silva FA, Matos JO, de QMFC, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2005;90(8):1110-5.
32. Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon gamma release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71(1):64-72.
33. Pinto BM, Gama L, Miranda C, Vargas R, Santos AP, Costa W, et al. Immunosuppressant Drugs and Tuberculosis: Patient's Features in a University Hospital. *C58 TUBERCULOSIS INFECTION AND DISEASE2016*. p. A5524-A.
34. European AIDS Clinical Society Guidelines. v9.0; October 2017.
35. Carlos Vasconcelos IA, Raquel Faria. Fármacos nas Doenças Autoimunes. In: Porto CHUd, editor. *Manual Prático da Unidade de Imunologia Clínica*. Porto, 2013.
36. Fonseca JE, Lucas H, Canhao H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. [Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors]. *Acta Reumatol Port*. 2006;31(3):237-45.

Tabela I. Variáveis registadas do processo clínico de cada doente.

Clínicas	<p>Em todos os doentes:</p> <p>Idade, Sexo</p> <p>Data de admissão ao internamento</p> <p>Motivo de admissão ao internamento</p> <p>Proveniência</p> <p>Comorbilidades prévias</p> <p>Sintomatologia e sinais ao exame objetivo</p> <p>Data de diagnóstico de tuberculose ativa</p> <p>Tipo de tuberculose assumido</p> <p>Data de início e duração da terapêutica antibacilar em internamento</p> <p>Outra terapêutica efetuada de forma regular</p> <p>Local e duração do internamento</p> <p>Mortalidade no internamento e após alta do internamento</p> <p>Nos doentes imunossuprimidos:</p> <p>Tipo e etiologia da imunossupressão</p> <p>- Nos doentes imunossuprimidos com infeção por VIH:</p> <p>Data de diagnóstico da infeção por VIH, realização de TARV (e qual, se aplicável), infeções oportunistas, internamentos prévios, diagnóstico prévio de tuberculose, diagnóstico de SIRI</p>
Analíticas	<p>Em todos os doentes:</p> <p>Hemograma (leucócitos e contagem diferencial, hemoglobina, plaquetas)</p> <p>Gasimetria arterial (lactatos e critérios de insuficiência respiratória)</p> <p>Bioquímica (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total, bilirrubina direta, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, lactato desidrogenase, ureia, creatinina, glicose, proteína C reativa)</p> <p>Produto, método de isolamento do agente infeccioso e teste de sensibilidade aos antibacilares</p> <p>Exames imagiológicos (radiografia torácica, TC, ecografia, RMN e ecocardiograma)</p> <p>Nos doentes imunossuprimidos:</p> <p>- Nos doentes imunossuprimidos com infeção por VIH:</p> <p>Níveis séricos de linfócitos T CD4 por milímetro cúbico, carga viral por mililitro</p>

Tabela II. Idade e grau de imunidade.

Ranks

	Imunidade	N	Mean Rank
Idade	Imuno Comp.	105	113.48
	Imuno Sup. VIH	72	102.09
	Imuno Sup. N/ VIH	131	216.19
	Total	308	

Test Statistics^{a,b}

	Idade
Kruskal-Wallis H	110.113
df	2
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Imunidade

Tabela III. Tipo de tuberculose e grau de imunidade.

Tipo de tuberculose * Grupos Imuno Crosstabulation

		Grupos Imuno		
		Imuno Comp.	Imuno Sup. VIH	
Tipo de tuberculose	Pulmonar	Count	77	54
		% within Grupos Imuno	73.3%	75.0%
	Extrapulmonar	Count	28	18
		% within Grupos Imuno	26.7%	25.0%
Total		Count	105	72
		% within Grupos Imuno	100.0%	100.0%

Tipo de tuberculose * Grupos Imuno Crosstabulation

		Grupos Imuno		
		Imuno Sup. N/ VIH	Total	
Tipo de tuberculose	Pulmonar	Count	76	207
		% within Grupos Imuno	58.0%	67.2%
	Extrapulmonar	Count	55	101
		% within Grupos Imuno	42.0%	32.8%
Total		Count	131	308
		% within Grupos Imuno	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.794 ^a	2	.012
Likelihood Ratio	8.760	2	.013
Linear-by-Linear Association	6.602	1	.010
N of Valid Cases	308		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 23.61.

Tabela IV. Tratamento nas primeiras 24 horas após admissão e grau de imunidade.

Tratamento após * Grupos Imuno Crosstabulation

		Grupos Imuno		
		Imuno Comp.	Imuno Sup. VIH	
Tratamento após	Sim	Count	54	38
		% within Grupos Imuno	59.3%	55.9%
	Não	Count	37	30
		% within Grupos Imuno	40.7%	44.1%
Total		Count	91	68
		% within Grupos Imuno	100.0%	100.0%

Tratamento após * Grupos Imuno Crosstabulation

		Grupos Imuno		
		Imuno Sup. N/ VIH	Total	
Tratamento após	Sim	Count	36	128
		% within Grupos Imuno	31.0%	46.5%
	Não	Count	80	147
		% within Grupos Imuno	69.0%	53.5%
Total		Count	116	275
		% within Grupos Imuno	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	19.587 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	19.939	2	.000
Linear-by-Linear Association	17.180	1	.000
N of Valid Cases	275		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 31.65.

Tabela V. Mortalidade no internamento e grau de imunidade.

Mortalidade hospitalar (S/N) * Grupos Imuno Crosstabulation

			Grupos Imuno	
			Imuno Comp.	Imuno Sup. VIH
Mortalidade hospitalar (S/N)	S	Count	9	6
		% within Grupos Imuno	8.6%	8.3%
	N	Count	96	66
		% within Grupos Imuno	91.4%	91.7%
Total	Count	105	72	
	% within Grupos Imuno	100.0%	100.0%	

Mortalidade hospitalar (S/N) * Grupos Imuno Crosstabulation

			Grupos Imuno	Total
			Imuno Sup. N/ VIH	
Mortalidade hospitalar (S/N)	S	Count	19	34
		% within Grupos Imuno	14.5%	11.0%
	N	Count	112	274
		% within Grupos Imuno	85.5%	89.0%
Total	Count	131	308	
	% within Grupos Imuno	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.789 ^a	2	.248
Likelihood Ratio	2.754	2	.252
Linear-by-Linear Association	2.207	1	.137
N of Valid Cases	308		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.95.

Tabela VI. Mortalidade no internamento e sexo.

Sexo (M/F) * Mortalidade hospitalar (S/N) Crosstabulation

		Mortalidade hospitalar (S/N)			
		S	N	Total	
Sexo (M/F)	F	Count	7	82	89
		% within Sexo (M/F)	7.9%	92.1%	100.0%
	M	Count	27	192	219
		% within Sexo (M/F)	12.3%	87.7%	100.0%
Total		Count	34	274	308
		% within Sexo (M/F)	11.0%	89.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.284 ^a	1	.257		
Continuity Correction ^b	.870	1	.351		
Likelihood Ratio	1.362	1	.243		
Fisher's Exact Test				.318	.176
N of Valid Cases	308				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.82.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabela VII. Variáveis analíticas e grau de imunidade.

Test Statistics^{a,b}

	Leucócitos (/µL)	Neutrófilos (/µL)	Linfócitos (/µL)	Monócitos (/µL)	Hb (g/dL)
Kruskal-Wallis H	29.999	28.695	12.476	30.148	4.208
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.000	.000	.002	.000	.122

Test Statistics^{a,b}

	Plaquetas (/µL)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina direta (mg/dL)
Kruskal-Wallis H	36.950	18.342	16.590	2.197	2.823
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.000	.000	.000	.333	.244

Test Statistics^{a,b}

	Fosfatase alcalina (U/L)	Gama-GT (U/L)	DHL (mg/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
Kruskal-Wallis H	3.598	10.942	1.078	54.135	45.740
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.165	.004	.583	.000	.000

Test Statistics^{a,b}

	Glicose (mg/dL)	Proteína C reativa (mg/L)
Kruskal-Wallis H	16.620	10.311
df	2	2
Asymp. Sig.	.000	.006

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Imunidade

		NÚMERO DE REGISTOS	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
Linfócitos (/µL)	Imuno Comp.	103	1355.24	698.919
	Imuno Sup. VIH	71	1193.38	747.816
	Imuno Sup. N/ VIH	129	1092.56	751.887
	Total	303	1205.48	739.832

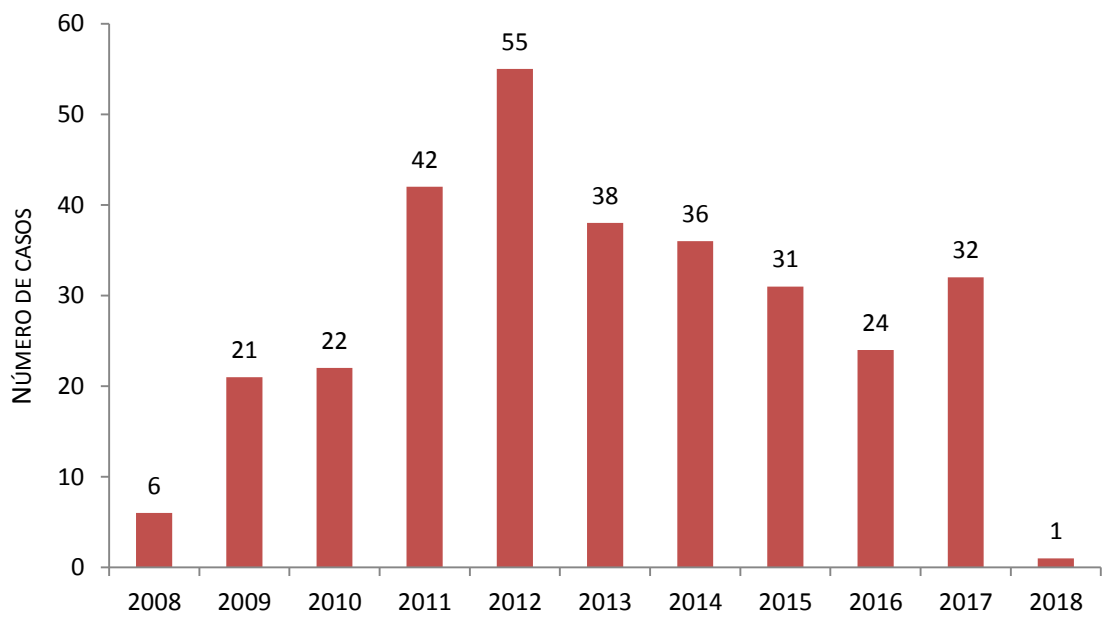


Figura 1. Casos de tuberculose por ano, no período de investigação.

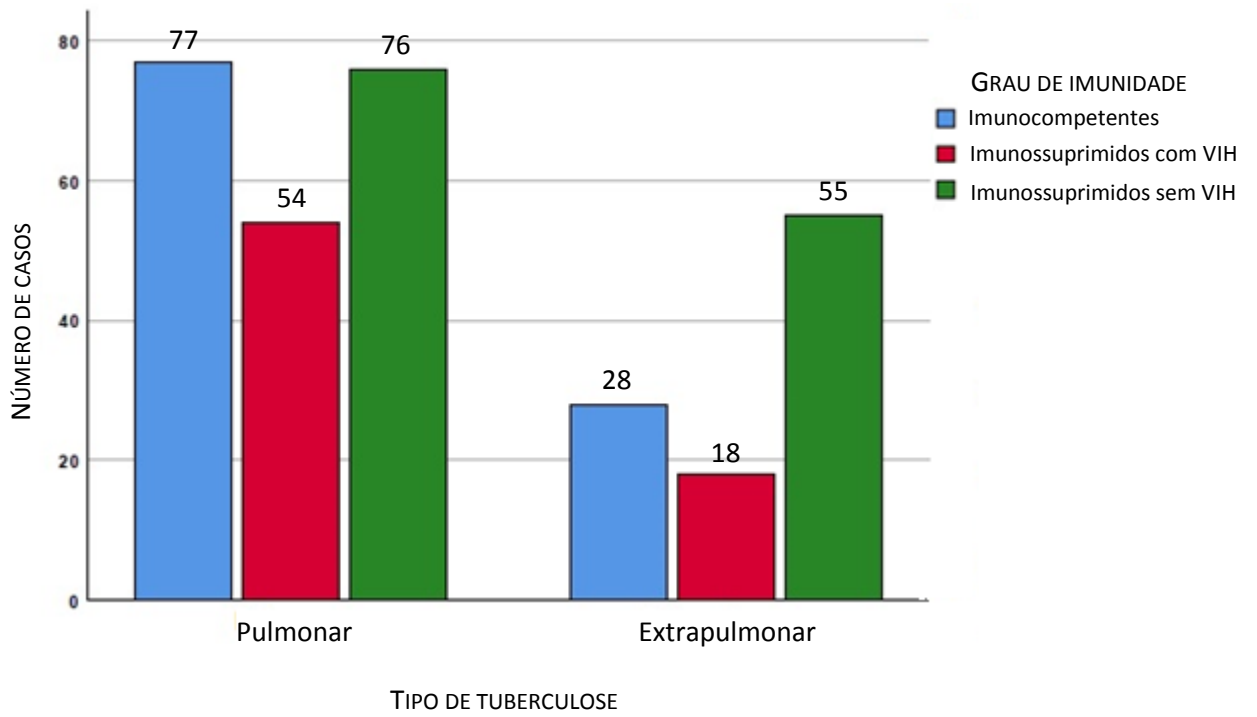


Figura 2. Tipo de tuberculose e grau de imunidade.

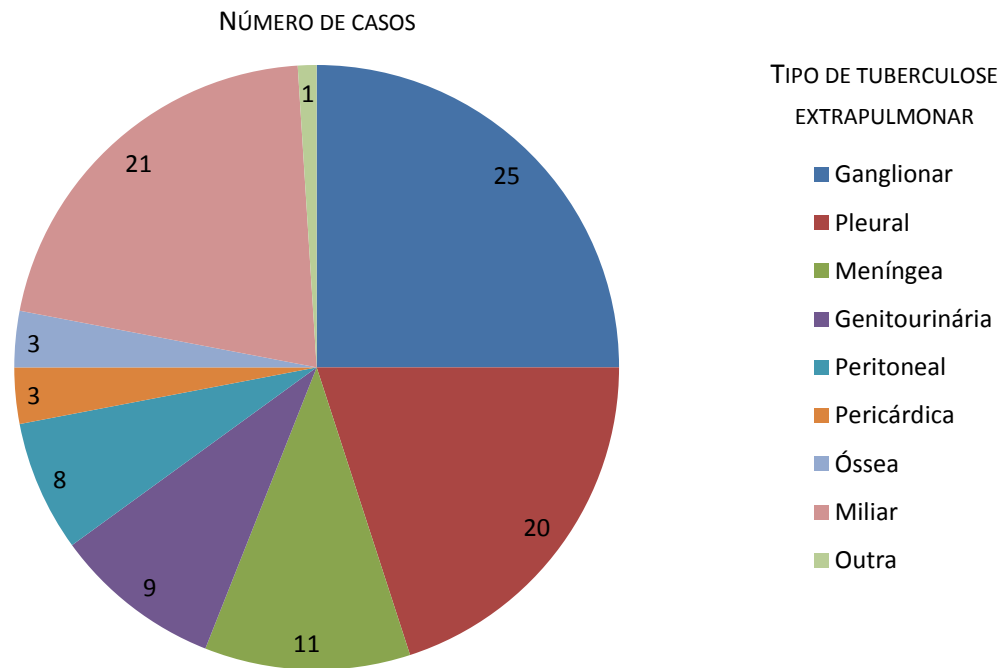


Figura 3. Distribuição dos casos de tuberculose extrapulmonar.

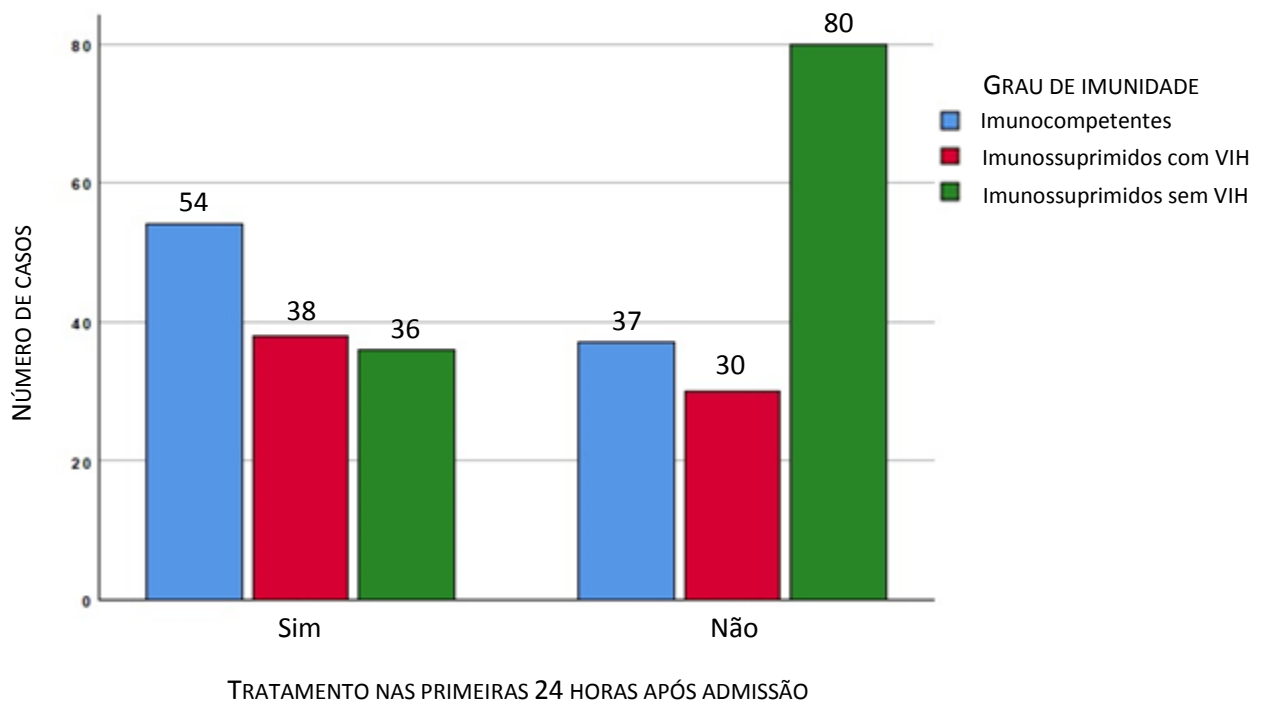


Figura 4. Tratamento nas primeiras 24 horas após admissão e grau de imunidade.

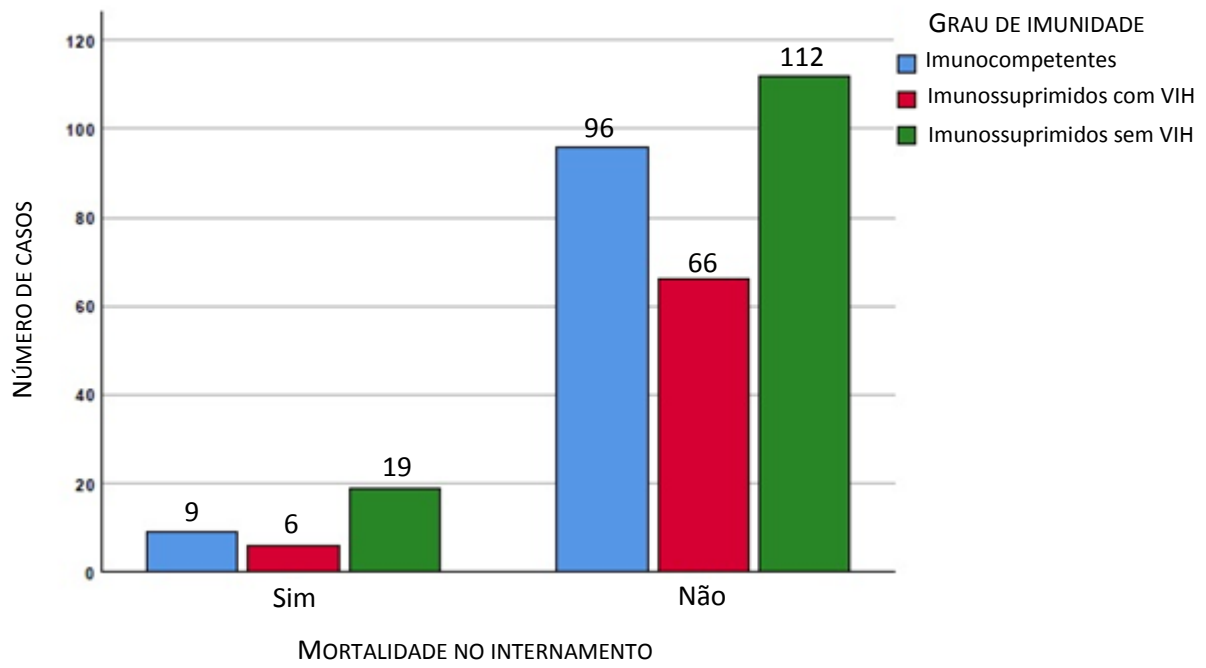


Figura 5. Mortalidade no internamento e grau de imunidade.

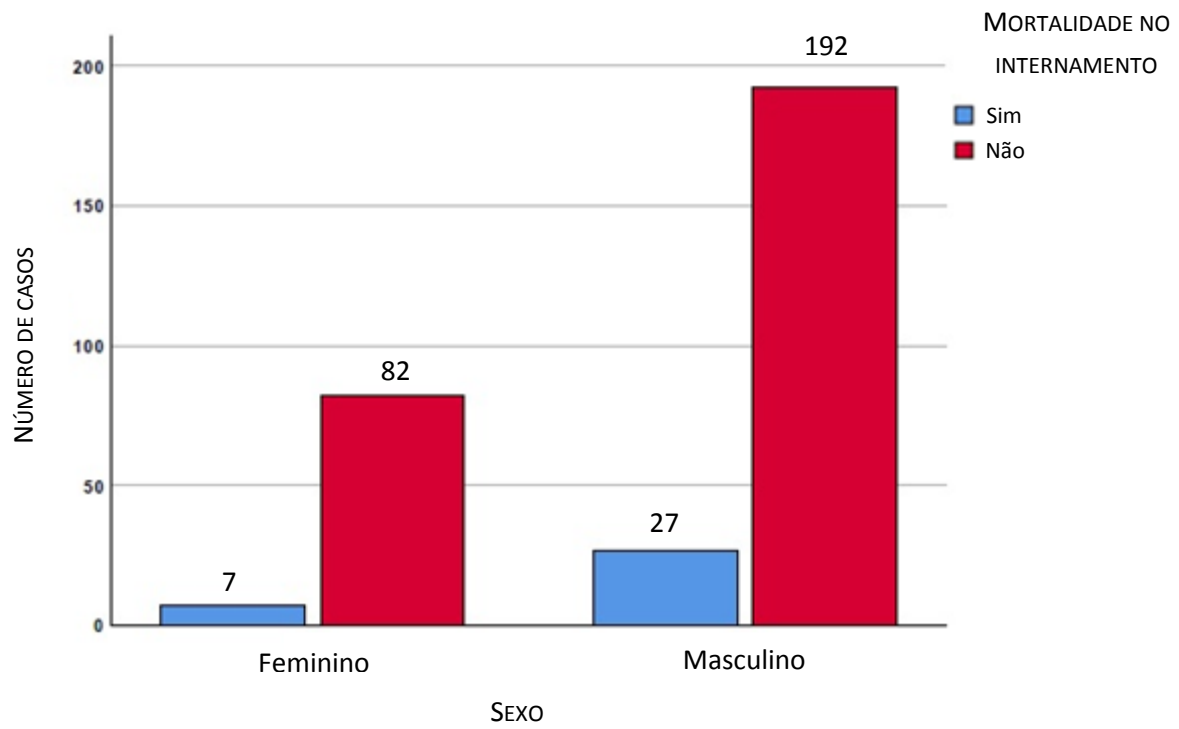


Figura 6. Mortalidade no internamento e sexo.

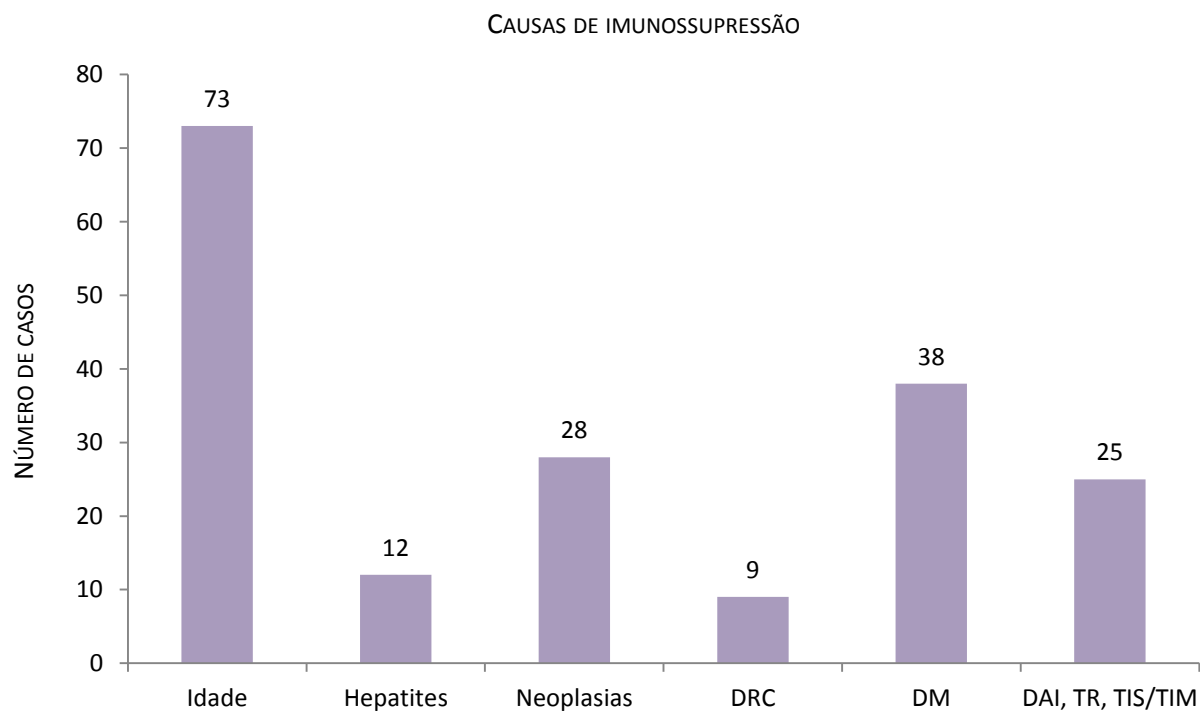


Figura 7. Causas de imunossupressão em doentes não co-infetados por VIH.

Legenda:

Idade – > 65 anos

DRC – Doença Renal Crónica

DM – Diabetes *mellitus*

DAI – Doenças auto-ímmunes

TR – Transplantados

TIS/TIM – Terapêutica imunossupressora/Terapêutica imunomoduladora