



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tuberculose no Centro Hospitalar Cova da Beira e a sua relação com a imunodepressão

Alexandra Maria Santos Soares

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Leopoldina Vicente
Co-orientadora: Dra. Telma Mendes

Covilhã, Maio de 2014

**“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.**

(Martin Luther King)

Dedicatória

Aos meus pais... cujos árduos esforços despendidos na minha criação, educação e formação vêm recompensados pelos sucessos alcançados... porque sempre me acompanharam em todas as etapas da minha vida... porque me apoiaram nesta jornada, transmitindo força, coragem e autoconfiança, limpando lágrimas de tristeza e desânimo mas também de alegria... mas acima de tudo por me ensinarem a lutar pelos meus sonhos com perseverança e humildade e por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades.

Ao Sr. Mário... que foi como um avô para mim e cujo maior desejo era viver para me ver formada.

Agradecimentos

Esta dissertação não poderia ter sido realizada sem a ajuda, apoio e conselhos de muitos intervenientes. Correndo o risco de omitir algum, não posso deixar de exprimir a minha gratidão aos que mais estimularam e contribuíram para a realização da mesma.

À minha orientadora, Dra. Leopoldina Vicente e co-orientadora, Dra. Telma Mendes, pela imediata disponibilidade e interesse demonstrados em assumir o cargo de orientação deste trabalho, por todo o saber, pelos conselhos e o modo como sempre me apoiaram e incentivaram e acima de tudo pela paciência, dedicação e simpatia com que sempre me receberam e pela confiança em mim depositada.

Aos meus pais...por estarem sempre presentes, por acreditarem em mim e nas minhas capacidades, pelo incentivo, por me aturarem, pelos momentos de angústia que partilharam comigo, pelas palavras de carinho e por todos os esforços investidos na minha formação académica. A vós devo, em grande medida, o ser humano que hoje sou.

À minha irmã, pelos momentos de infância e por me ensinar a crescer.

À Joaquina, pela partilha de tantos bons e maus momentos, pela amizade sincera e pelo apoio incondicional e insubstituível.

Aos meus animais de estimação, pelos momentos de carinho, alegria e conforto que, incansavelmente, me disponibilizaram a qualquer hora do dia ou da noite mostrando que, afinal, todo o amor é irracional.

Aos meus amigos e família no geral que, directa ou indirectamente, contribuíram para que este percurso e, em particular, este trabalho final fosse realizado.

A todos um grande bem-haja!

Resumo

Introdução: A Tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma infecção crónica recorrente, de atingimento multissistémico e distribuição mundial. Clinicamente inespecífica e variável, os meios complementares de diagnóstico e um elevado índice de suspeição desempenham um papel primordial no diagnóstico precoce e correcto. Embora curável quando tratada correta e atempadamente, pode evoluir desfavoravelmente, particularmente em doentes imunodeprimidos. Assim, propôs-se estudar o comportamento e evolução da doença, de acordo com o estado imunitário, num grupo de doentes internados.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo, transversal e descritivo, onde se analisou um conjunto de variáveis, através da consulta de processos clínicos de uma amostra seleccionada de 158 doentes, internados com diagnóstico de tuberculose activa nos Serviços de Pneumologia, Infeciologia e Medicina Interna do Centro Hospitalar Cova da Beira entre 2006 e 2013. Para tratamento estatístico dos dados recorreu-se ao software SPSS 21.0 e, no âmbito da análise estatística inferencial, aos testes de Qui-Quadrado e t-Student, definindo-se um nível de significância de 0,05.

Resultados: Os 158 doentes estudados, 113 do género masculino e 45 do género feminino, apresentaram uma média de idades de 52 anos. O número de casos notificados evidenciou uma tendência decrescente no decorrer dos anos considerados neste estudo. Dentro do espectro de comorbilidades, encontradas em 87,3% dos doentes, tabagismo, hipertensão arterial, alcoolismo, diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca constituíram as mais frequentes. A frequência de co-infecção Tuberculose/Vírus da Imunodeficiência Humana foi de 8,9%. Cem doentes apresentavam pelo menos um factor de imunodepressão. Tuberculose pulmonar foi a forma clínica predominante (67,1%) seguida de pleural e ganglionar. Tosse, febre, expectoração, astenia, emagrecimento, sudorese nocturna e anorexia constituíram as manifestações clínicas mais comuns. Laboratorialmente, anemia normocrómica normocítica, leucocitose, hiponatremia, hipoalbuminemia, hiperglicemia e elevação dos parâmetros inflamatórios foram frequentes. Opacidades, infiltrados e derrame pleural constituíram os achados mais consistentes na radiografia de tórax, realizada em 89,2% doentes. Exames micobacteriológicos, directo e cultural, foram solicitados, respectivamente, em 96,2% e 94,3% doentes. Estudo bioquímico de líquidos biológicos e estudo anatomopatológico de lesões suspeitas foram outros meios complementares de diagnóstico requisitados. Resistência a pelo menos um antibacilar estava presente em 15,2%, não sendo identificados casos de tuberculose multi ou extensivamente resistente. No âmbito do tratamento, em 20,9% dos doentes foi utilizado um esquema diferente do padronizado. Apenas 9,5% dos casos evoluíram desfavoravelmente, todos eles evidenciando factores de imunodepressão. Comparação entre os dois grupos revelou maior frequência de antecedentes de tuberculose nos imunodeprimidos

($p=0,044$) e maior mortalidade ($p=0,002$), sem diferenças estatisticamente significativas nos demais aspectos.

Conclusões: A Tuberculose constitui uma doença, na sua generalidade, curável, com evolução favorável na maioria dos doentes. Indivíduos imunodeprimidos revelam evoluções desfavoráveis, devido à presença de factores que, por determinarem uma acentuada redução do grau de imunidade, comprometem o sucesso do tratamento conduzindo, eventualmente, à morte.

Palavras-chave

Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; evolução; imunodeprimidos; Vírus da Imunodeficiência Humana

Abstract

Introduction: Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is a recurrent chronic infection, with multisystemic repercussions and worldwide distribution. Clinically nonspecific and variable, complementary diagnostic means and a high index of suspicion play a key role in the early and correct diagnosis. Although curable if treated promptly and correctly, it can evolve unfavorably, particularly in immunocompromised patients. Therefore, this study aims to analyze the behavior and the course of the disease, according to the immune status, in a group of hospitalized patients.

Materials and methods: Retrospective, cross-sectional and descriptive study, where a set of variables was analyzed, through the consult of medical records of a selected sample of 158 patients, admitted with a diagnosis of active tuberculosis in Pulmonology, Infectious Diseases and Internal Medicine Departments of Cova da Beira Hospital Center between 2006 and 2013. The SPSS 21.0 software was used for statistical treatment of the data, and the Chi-square test and Student's t-test were used for inferential statistical analysis, having defined a 0,05 level of significance.

Results: The 158 patients object of this study, 113 of them male and 45 female, had an average age of 52 years old. The number of reported cases showed a decreasing trend over the years considered in this study. Within the spectrum of co-morbidities, found in 87,3% of the patients, smoking, hypertension, alcoholism, diabetes *mellitus* and heart failure were the most frequent. The frequency of Tuberculosis/Human Immunodeficiency Virus co-infection was 8,9%. One hundred patients had at least one factor of immunodepression. Pulmonary tuberculosis was the predominant clinical presentation (67,1%) followed by pleural and lymph node. Cough, fever, sputum, weakness, weight loss, night sweats and anorexia were the most common clinical manifestations. Laboratory findings, such as normocytic normochromic anemia, leukocytosis, hyponatremia, hypoalbuminemia, hyperglycemia and elevated inflammatory parameters were frequent. Opacities, infiltrates and pleural effusion were the most consistent findings on chest radiography, performed in 89,2% patients. Mycobacteriological exams, smear and cultural-isolation, were performed, respectively, 96,2% and 94,3% patients. Biochemical study of biological fluids and pathological study of suspicious lesions were other complementary diagnostic means required. Resistance to at least one antibiatic drug was present in 15,2% and no cases of multi or extensively drug-resistant tuberculosis was identified. Concerning the treatment, in 20,9% of patients a non-standard regimen was used. Only 9,5% of cases evolved unfavorably, all of them having factors of immunodepression. Comparison between the two groups revealed greater frequency of tuberculosis history in the immunocompromised ($p = 0,044$) and higher mortality ($p = 0.002$), with no statistically significant differences regarding the other aspects.

Conclusions: Tuberculosis, in general, is a curable disease that progresses favorably in most patients. Immunocompromised individuals reveal unfavorable progression, due to the presence of factors that, by causing a marked reduction in the degree of immunity, compromise treatment success eventually leading to death.

Keywords

Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; course of disease; immunocompromised; Human Immunodeficiency Virus

Índice

Dedicatória.....	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract.....	VII
Lista de Figuras.....	X
Lista de Gráficos	XI
Lista de Tabelas.....	XII
Lista de Acrónimos.....	XIII
1. Introdução	1
1.1. Objectivo Geral	2
1.2. Objectivos Específicos	2
1.3. Hipóteses.....	3
2. Materiais e métodos.....	4
2.1. Tipo de estudo	4
2.2. Amostra em estudo.....	4
2.3. Recolha de dados	4
2.4. Variáveis.....	4
2.5. Tratamento estatístico de dados	4
3. Resultados.....	8
3.1. Caracterização da amostra por idade, género, nível de escolaridade, área de residência, comorbilidades e estado imunitário com referência à incidência da doença.	8
3.2. Antecedentes de TB.....	15
3.3. Manifestações Clínicas	16
3.4. Exames Complementares de Diagnóstico.....	19
3.4.1. Exames Laboratoriais	19
3.4.2. Exames imagiológicos.....	22
3.4.3. Estudo micobacteriológico	23
3.4.4. Estudo bioquímico das amostras	27
3.4.5. Anatomia Patológica	28
3.5. Tratamento	29
3.6. Evolução da doença	30
3.7. Co-infecção TB/VIH	31
4. Discussão	32
4.1. Limitações	38
4.2. Conclusão e perspectivas futuras.....	38
5. Bibliografia.....	40
6. Anexos	43
Anexo I - Valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos.....	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição dos doentes de acordo com a área habitual de residência. 11

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos doentes de acordo com o género.....	8
Gráfico 2 - Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária.....	9
Gráfico 3 - Distribuição dos doentes de acordo com o seu grau de escolaridade.	10
Gráfico 4 - Profissões/ocupações dos doentes com tuberculose, aquando do diagnóstico.	10
Gráfico 5 - Comorbilidades associadas dos doentes com tuberculose, aquando do diagnóstico.	13
Gráfico 6 - Distribuição dos doentes de acordo com o estado imunitário.	14
Gráfico 7 - Distribuição dos doentes de acordo com a forma de apresentação da tuberculose.	16
Gráfico 8 - Distribuição dos doentes imunodeprimidos de acordo com a forma de apresentação da tuberculose.	16
Gráfico 9 - Distribuição dos doentes imunocompetentes de acordo com a forma de apresentação da tuberculose.	17
Gráfico 10 - Distribuição das manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com tuberculose de acordo com o estado imunitário.	18
Gráfico 11 - Principais alterações detectadas na radiografia de tórax.	22
Gráfico 12 - Distribuição dos resultados do Teste de Sensibilidade aos Antibacilares.	26
Gráfico 13 - Resistências aos antibacilares de 1ª linha identificadas.	26
Gráfico 14 - Distribuição dos doentes de acordo com o estado imunitário e o esquema terapêutico instituído.	29
Gráfico 15 - Factores de imunodepressão identificados nos doentes com evolução desfavorável.	30

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização das variáveis em estudo.	6
Tabela 2 - Distribuição da incidência da tuberculose activa.	9
Tabela 3 - Distribuição dos doentes de acordo com a Freguesia de residência por Concelho do Distrito de Castelo Branco.	12
Tabela 4 - Relação entre a presença de antecedentes pessoais de tuberculose e o estado imunitário dos doentes internados.	15
Tabela 5 - Probabilidades de significância associadas ao teste de Qui-quadrado que relaciona o estado imunitário com as diferentes formas de apresentação da tuberculose.	17
Tabela 6 - Parâmetros hematológicos, determinados aquando da apresentação, dos doentes com tuberculose de acordo com o estado imunitário.	19
Tabela 7 - Frequência das principais alterações detectadas nos parâmetros hematológicos dos doentes analisados.	20
Tabela 8 - Parâmetros bioquímicos, determinados aquando da apresentação, dos doentes com tuberculose de acordo com o estado imunitário.	21
Tabela 9 - Frequência da realização da radiografia do tórax e respectivo resultado.	22
Tabela 10 - Frequência de realização de outros exames imagiológicos.	23
Tabela 11 - Frequência de realização de exame micobacteriológico directo com referência às amostras biológicas processadas e respectivo resultado.	24
Tabela 12 - Frequência de realização de exame micobacteriológico cultural com referência às amostras biológicas processadas e respectivo resultado.	25
Tabela 13 - Perfil bioquímico do líquido pleural nos doentes com tuberculose pleural.	27
Tabela 14 - Perfil bioquímico do LCR nos doentes com tuberculose meníngea.	27
Tabela 15 - Perfil bioquímico do líquido peritoneal nos doentes com tuberculose peritoneal.	27
Tabela 16 - Frequência da realização de biópsia e respectivo resultado.	28
Tabela 17 - Esquemas terapêuticos instituídos.	29
Tabela 18 - Relação entre o estado imunitário dos doentes internados e a respectiva evolução.	30
Tabela 19 - Relação entre a apresentação clínica da TB e a contagem de linfócitos T CD4+ nos doentes com co-infecção TB/VIH.	31

Lista de Acrónimos

AB	Aspirado brônquico
ADA	Adenosina desaminase
ALT/GPT	Alanina aminotransferase
AST/GOT	Aspartato aminotransferase
BAAR	Bacilos ácido-álcool resistentes
CE	Crânio-encefálica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DGS	Direcção Geral de Saúde
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
E	Etambutol
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gamaglutamiltransferase
H	Isoniazida
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência cardíaca
IR	Insuficiência renal
LBA	Lavado bronquioalveolar
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDH	Lactato desidrogenase
OMS	Organização Mundial da Saúde
MNTB	Micobactérias não-tuberculosas
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PCR	Proteína C reactiva
R	Rifampicina
RDW	Índice de anisocitose eritrocitária
Rx	Radiografia
S	Streptomomicina
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose Multirresistente
TBXDR	Tuberculose Extensivamente Resistente
TC	Tomografia computadorizada
TEP-TC	Tomografia por emissão de positrões - Tomografia computadorizada
TSA	Teste de Sensibilidade aos Antibacilares

UDIV	Uso de Drogas Intravenosas
VCM	Volume corpuscular médio
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VS	Velocidade de sedimentação
Z	Pirazinamida

1. Introdução

A Tuberculose (TB) é uma infecção crónica recorrente de distribuição mundial causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. É uma doença multissistémica sendo a apresentação pulmonar, potencialmente contagiosa, a mais frequente.(1-3)

Um em cada cinco doentes diagnosticados com TB apresenta um tipo extrapulmonar. Dentre estes, as formas mais comuns incluem ganglionar, pleural e disseminada, sendo as apresentações pericárdica e meníngea menos frequentes.(4-7)

A expressão clínica da doença depende do local/órgão atingido. Sintomas e sinais classicamente relacionados com a TB, transversais a todas as formas da doença, incluem perda de peso, anergia, anorexia, febre, e sudorese nocturna.(2) No entanto, embora importantes em termos de suspeita diagnóstica, os sintomas e sinais clássicos são habitualmente inespecíficos, indolentes e, por vezes, de difícil valorização. Deste modo, um elevado índice de suspeição e os meios complementares de diagnóstico desempenham um papel primordial em termos de diagnóstico.(8)

Declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como emergência global em 1993, a TB continua, apesar de todos os avanços científicos e tecnológicos, a constituir um grave e importante problema de saúde pública em todo o mundo.(9) Actualmente constitui a segunda causa de morte por doença infecciosa, a seguir à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (VIH/SIDA).(10)

A doença guarda íntima relação com os índices socioeconómicos. Factores como a urbanização, aglomeração, condições precárias de habitação, migração, pobreza e ausência de abrigo, entre outros, são considerados factores de risco para a infecção.(11)

De acordo com a OMS, o ano de 2012 trouxe 8,6 milhões de novos casos de TB e 1,3 milhões de mortes, aproximadamente 320 000 das quais em pacientes infectados por VIH/SIDA. Estima-se que casos de TB multirresistente foram responsáveis por outras 170 000 mortes. A maioria dos casos estimados em 2012 ocorreram no Sudeste Asiático/Pacífico Oeste (58%) e África (27%), com a Europa a contribuir com cerca de 12% dos casos.(10)

No mesmo ano, de acordo com a Direcção Geral de Saúde (DGS), em Portugal foram diagnosticados 2480 casos de TB, incluindo casos novos e retratamentos. A incidência de TB foi de 2286, ou seja, 21,6/100 000 habitantes, dos quais 1 901 (83,2%) eram nacionais e 385 imigrantes. A incidência no género masculino foi duas vezes superior à do género feminino, maioritariamente no grupo etário com idades compreendidas entre os 35-44 anos. Foram detectados 14 casos de TB multirresistente. Durante o tratamento ocorreram 117 mortes, correspondendo a 4,72% dos doentes notificados. Cerca de 20,5% dos doentes falecidos

tinham dependência de álcool, 16,2% eram utilizadores de drogas e 11,1% estavam infectados por VIH. As regiões que registaram as maiores taxas de incidência foram Porto, Lisboa, Viana do Castelo e Setúbal.(12)

Não obstante a diminuição observada nos últimos anos, Portugal continua a ter uma das mais elevadas taxas de incidência de TB entre os países da União Europeia, superado apenas pela Roménia (94/100 000 habitantes), Lituânia (66/100 000 habitantes), Letónia (53/100 000 habitantes) e Bulgária (32/100 000 habitantes).(10, 11, 13)

As estimativas globais indicam que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pelo *M. tuberculosis*.(10) A maioria dos indivíduos expostos tem a capacidade de desenvolver uma resposta imunológica suficiente para conter ou eliminar o microrganismo.(14) Contudo, este pode permanecer em estado latente e condicionar doença activa na vigência de qualquer condição comprometedora da imunidade do indivíduo (infecção pelo VIH/SIDA e outras situações de imunodepressão como neoplasias, diabetes *mellitus* [DM], insuficiência renal [IR] ou alcoolismo).(2, 3)

O risco de desenvolver TB activa ao longo da vida num adulto imunocompetente é estimado em 5-10%, sendo este risco aumentado para 5-15% ao ano em indivíduos VIH-positivos.(15)

O impacto dramático do VIH/SIDA na epidemiologia da TB deve-se não só à maior probabilidade de reactivação da infecção tuberculosa latente mas também à rápida progressão da infecção com atingimento, muitas vezes, extrapulmonar.

Assim, a evolução da infecção parece depender do estado imunitário do indivíduo. A coexistência de factores que alterem este estado poderá modificar a forma de apresentação da doença, sua evolução e prognóstico, tornando-se de extrema importância a avaliação das comorbilidades, antecedentes pessoais e comportamentos de risco nestes doentes.

Uma vez que o controlo da TB depende do diagnóstico precoce e início do tratamento adequado, de modo a reduzir as fontes de infecção e o risco de transmissão, é importante não menosprezar esta patologia, muito particularmente nos doentes imunodeprimidos.

1.1. Objectivo Geral

Estudar a frequência de factores de imunodepressão em pacientes com TB e as diferenças na apresentação, diagnóstico, tratamento e evolução de acordo com o estado imunitário.

1.2. Objectivos Específicos

- Analisar a incidência da TB no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB);

- Analisar a TB no CHCB em função do género, idade, nível educacional, profissão e área de residência;
- Analisar a TB no CHCB em função de comorbilidades, presença de imunodepressão, forma de apresentação clínica, meios complementares de diagnóstico, tratamento e evolução;
- Analisar a incidência de TB multirresistente no CHCB;
- Analisar a incidência de co-infecção TB/VIH no CHCB.

1.3. Hipóteses

- Qual é o comportamento da TB num imunocompetente e num imunodeprimido?
- Será num imunocompetente a evolução da doença mais benigna?

2. Materiais e métodos

2.1. Tipo de estudo

Embora, minoritariamente, tenham sido estabelecidas associações entre variáveis, o estudo realizado foi, essencialmente, de carácter descritivo, face à recolha sistemática de dados numa amostra representativa com o objectivo último de, com o maior detalhe possível, conseguir uma descrição do problema. Os dados foram recolhidos no contexto de um único episódio de internamento dos indivíduos pertencentes à amostra, o que determinou a transversalidade do estudo. Como a informação já existia antes do início da investigação, esta considera-se retrospectiva, no que respeita à sua direcionalidade.(16)

2.2. Amostra em estudo

A amostra em estudo é constituída por todos os doentes com diagnóstico de TB activa, internados no Serviço de Pneumologia, Unidade de Infecçiology e Serviço de Medicina Interna do CHCB, no período de tempo compreendido entre 2006 e 2013.

Para a contabilização da amostra foram analisados todos os processos clínicos codificados com diagnóstico de TB (códigos 010 a 018 da Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão [CID-9]) - total de 171 processos. Como resultado deste processo de investigação, foram detectados 13 indivíduos com TB latente que, conseqüentemente, foram excluídos do estudo, determinando uma amostra sob investigação constituída por 158 indivíduos.

2.3. Recolha de dados

Com a aprovação do Conselho de Administração do CHCB, os dados relativos aos doentes incluídos no estudo foram obtidos através da consulta dos seus processos clínicos, informatizados pelo sistema de acesso restrito SClínico usado no CHCB.

2.4. Variáveis

Atendendo aos objectivos definidos e à luz da bibliografia disponível, analisaram-se as variáveis relacionadas com a doença, que se encontram descritas na tabela 1.

2.5. Tratamento estatístico de dados

O trabalho de análise estatística que se apresenta foi realizado com recurso ao software SPSS 21.0. Ao longo de todo o estudo apenas se consideraram os dados conhecidos e válidos. Tendo em consideração a exactidão que o estudo exige, optou-se por definir, para todas as análises inferenciais, um nível de significância de 0,05, admitindo-se, assim, um erro

de 5%. Para se proceder à análise estatística inferencial recorreu-se, atendendo às características das variáveis, ao tipo de relação e aos objectivos definidos, ao teste de Qui-Quadrado¹ e ao teste t-Student², tal como recomenda Maroco.(17)

¹ O teste de Qui-Quadrado é um teste não paramétrico que “serve para testar se duas ou mais amostras (ou grupos) independentes diferem relativamente a uma determinada característica, *i.e.* se a frequência com que os elementos da amostra se repartem pelas classes de uma variável nominal categorizada é ou não idêntica. Os dados (contagens) organizam-se geralmente em tabelas de frequências absolutas (designadas por tabelas de contingência)” (Maroco, 2003, p.86).

² O teste t-Student é utilizado para “testar se uma média populacional é ou não igual a um determinado valor” (Maroco, 2003, p.120). Similarmente, o teste t-Student “serve também para testar se as médias de duas populações são ou não significativamente diferentes” (Maroco, 2003, p.122).

Tabela 1 - Caracterização das variáveis em estudo.

Variável	Tipo	Descrição	
Idade	Quantitativa	Idade do doente aquando do diagnóstico, expressa em anos	
Género	Qualitativa	Classificação dos doentes em feminino ou masculino	
Nível educacional	Qualitativa	Classificação dos doentes de acordo com o nível educacional	
Profissão/Ocupação	Qualitativa	Profissão/Ocupação do doente aquando do diagnóstico	
Residência	Qualitativa	Local de residência habitual do doente	
Comorbilidades	Qualitativa	Patologias do doente aquando do diagnóstico	
Estado imunitário	Qualitativa	Classificação dos doentes em imunocompetente ou imunodeprimido	
Apresentação Clínica	Qualitativa	Sinais e sintomas que motivaram o internamento	
E C D	Hemograma	Quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos • Neutrófilos • Linfócitos • Monócitos • Eritrócitos • Hemoglobina • Hematócrito • VCM • HCM • CHCM • RDW • Plaquetas Avaliação dos diferentes parâmetros aquando da apresentação.
	Bioquímica	Quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Na • Cl • AST • ALT • LDH • FA • GGT • Bilirrubina total • Ureia • Creatinina • Glicose • Albumina • VS • PCR • ADA Avaliação dos diferentes parâmetros aquando da apresentação para avaliação do equilíbrio hidroelectrolítico, enzimologia e função hepática, função renal e infecção.
	Imagiologia	Qualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografia de tórax • Outros Avaliação dos exames imagiológicos com ênfase nos resultados da Radiografia de tórax.
	Estudo micobacteriológico	Qualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Exame micobacteriológico directo (Baciloscopia); • Exame micobacteriológico cultural Avaliação do exame micobacteriológico directo/cultural em diferentes produtos biológicos.
	Estudo Bioquímico	Qualitativa	Avaliação do estudo bioquímico de diferentes líquidos biológicos.
	Estudo Anátomo-patológico	Qualitativa	Avaliação do estudo anátomo-patológico em diferentes produtos biológicos.

Tratamento	Qualitativa	Terapêutica inicial efectuada
Resistências	Qualitativa	Perfil de resistência dos isolados
Co-infecção TB/VIH (Nível de CD4)	Quantitativa	Presença de co-infecção TB/VIH e respectivo nível de CD4 aquando da apresentação.
Evolução	Qualitativa	Classificação da evolução da doença em favorável ou desfavorável.
Ano de diagnóstico	Quantitativa	Ano em foi estabelecido o diagnóstico de TB

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra por idade, género, nível de escolaridade, área de residência, comorbilidades e estado imunitário com referência à incidência da doença.

Neste estudo foram analisados 158 doentes com TB activa, diagnosticados entre os anos de 2006 e 2013. Verificou-se uma amostra total constituída por 45 (28,5%) indivíduos do género feminino e 113 (71,5%) do género masculino, com uma relação F/M de aproximadamente 1:3 (Gráfico 1).

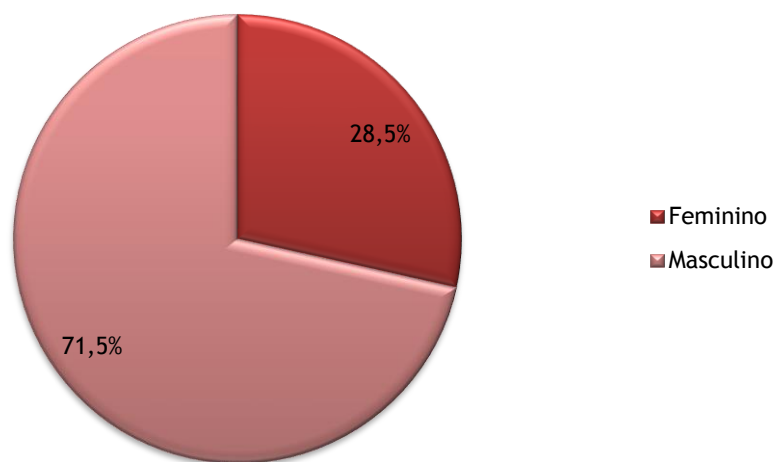


Gráfico 1 - Distribuição dos doentes de acordo com o género.

As idades variaram entre os 15 e os 90 anos, com uma média de 52 anos e desvio padrão de 20 anos. Doze doentes tinham entre 15 e 24 anos - 3 adolescentes (1,9%) e 9 jovens adultos (5,7%). Dezanove doentes encontravam-se na faixa etária dos 25 aos 34 anos (12%), trinta doentes tinham entre 35 e 44 anos (19%) e vinte e seis encontravam-se na faixa etária dos 45-54 anos (16,5%) com igual número de doentes na faixa etária dos 55 aos 64 anos (16,5%). Entre os idosos, dezassete tinham entre 65 e 74 anos (10,8%) e 28 tinham 75 ou mais anos (17,7%) (Gráfico 2).

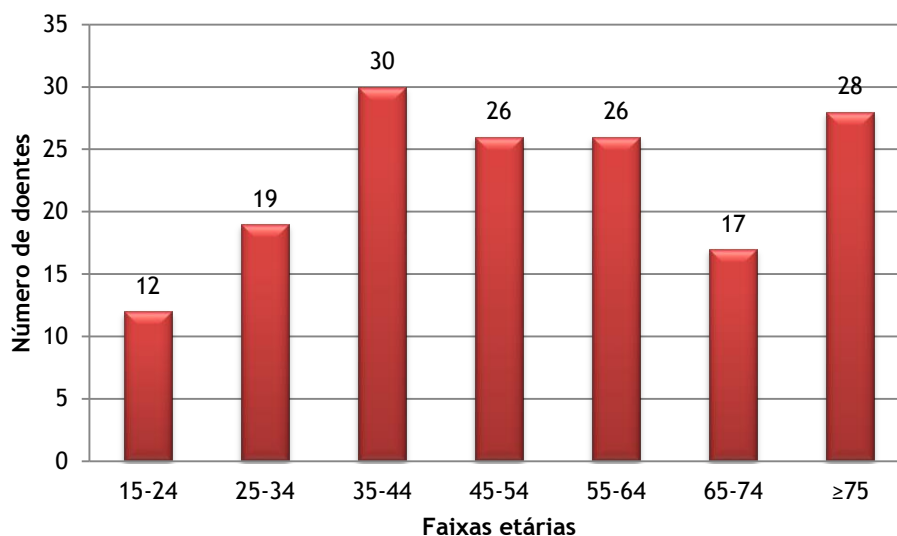


Gráfico 2 - Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária.

A evolução da incidência de TB activa no CHCB, entre os anos de 2006 e 2013, encontra-se descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição da incidência da tuberculose activa.

Ano de diagnóstico	n	%
2006	21	13,3%
2007	14	8,9%
2008	26	16,5%
2009	24	15,2%
2010	22	13,9%
2011	23	14,6%
2012	13	8,2%
2013	15	9,5%
Total	158	

Em 2006 foram diagnosticados vinte e um casos de TB activa (13,3%) e em 2007 catorze casos (8,9%). O número máximo de diagnósticos, vinte e seis (16,5%), ocorreu em 2008. Em 2009 foram diagnosticados vinte e quatro casos (15,2%), em 2010 vinte e dois (13,9%), em 2011 vinte e três (14,6%), em 2012 treze (8,2%) e em 2013 quinze casos (9,5%).

Relativamente ao grau de escolaridade, em 71 dos doentes analisados (44,9%) não foi possível obter informação. Nos doentes em que foi possível obter esta informação a maioria, quarenta e oito (55,2%), tinha o Ensino Básico de escolaridade. Entre os restantes, 9 doentes (10,3%) não sabia ler nem escrever, 3 (3,5%) completaram o 9º ano de escolaridade, 9 (10,3%) tinham o Ensino Secundário e 18 (20,7%) completaram um curso no Ensino Superior (Gráfico 3).

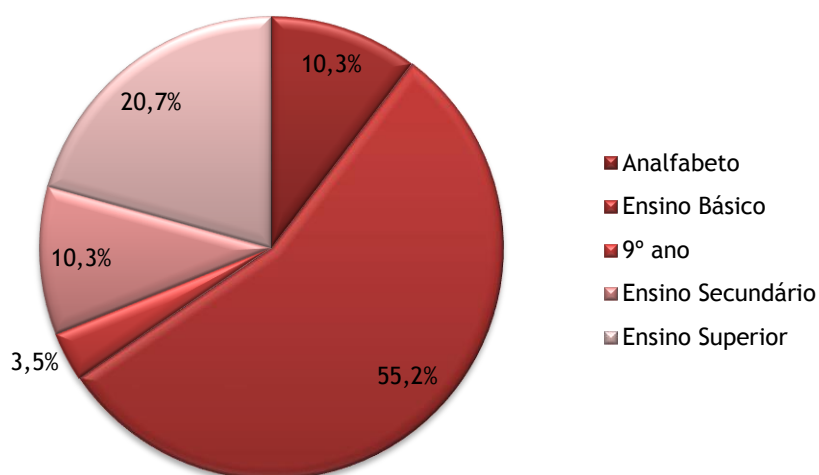


Gráfico 3 - Distribuição dos doentes de acordo com o seu grau de escolaridade.

Em relação à profissão/ocupação dos doentes analisados, em 22 doentes (13,9%) não foi possível obter informação. No Gráfico 4 encontram-se descritas as profissões/ocupações mais frequentemente identificadas.

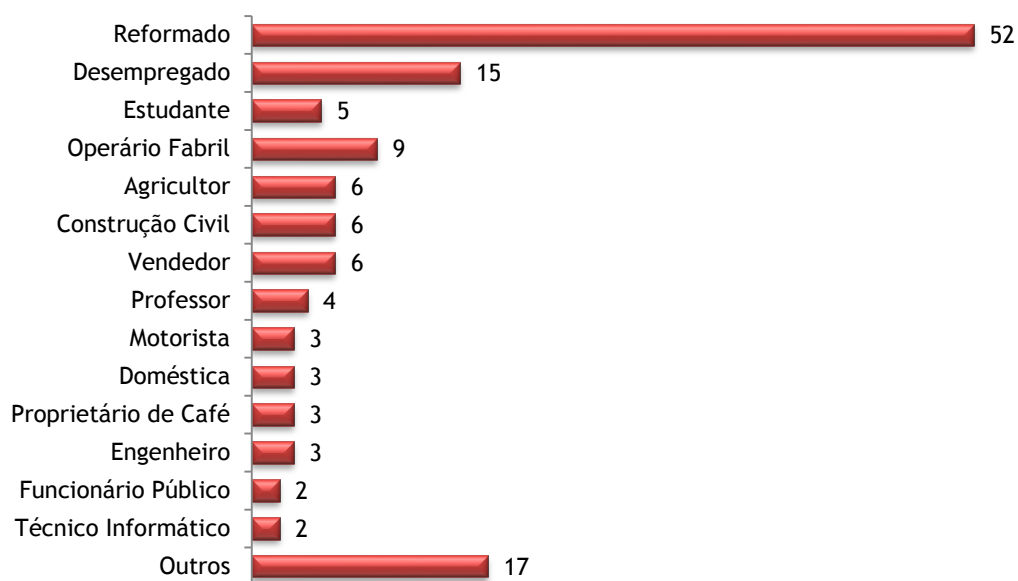


Gráfico 4 - Profissões/ocupações dos doentes com tuberculose, aquando do diagnóstico.

A maioria dos doentes, cinquenta e dois, aquando do diagnóstico, encontrava-se reformada - 46 por idade (33,8%) e 6 por invalidez (4,4%) - quinze doentes encontravam-se em situação de desemprego e 5 eram estudantes. As profissões/ocupações mais frequentemente identificadas correspondem a operários fabris, agricultores, trabalhadores da construção civil e comerciantes.

De salientar a representação gráfica de 17 casos (12,5%) correspondentes a outras profissões/ocupações que, pela sua baixa frequência (correspondendo cada uma a um único doente), não foram discriminadas.

Quando investigada a área habitual de residência, verificou-se que a maioria dos doentes analisados, cento e cinquenta, residia no Distrito de Castelo Branco - 79 no Concelho da Covilhã (50%), 53 no Concelho do Fundão (33,5%), 9 no Concelho de Belmonte (5,7%), 5 no Concelho de Castelo Branco (3,2%) e 2 no Concelho de Idanha-a-Nova (1,3%) com igual número de doentes residentes no Concelho de Penamacor (1,3%). Dos restantes doentes 4 residiam no Distrito da Guarda (2,5%), 2 eram provenientes de Lisboa (1,3%), um residia em Faro (0,6%) e outro no Distrito de Coimbra (0,6%) (Figura 1).

De referir, ainda, que dois dos doentes eram imigrantes (Índia e Paquistão) e outros dois encontravam-se, aquando do diagnóstico, sem abrigo.

A distribuição dos doentes de acordo com a Freguesia de residência, por Concelho, referente ao Distrito de Castelo Branco encontra-se representada na tabela 3.

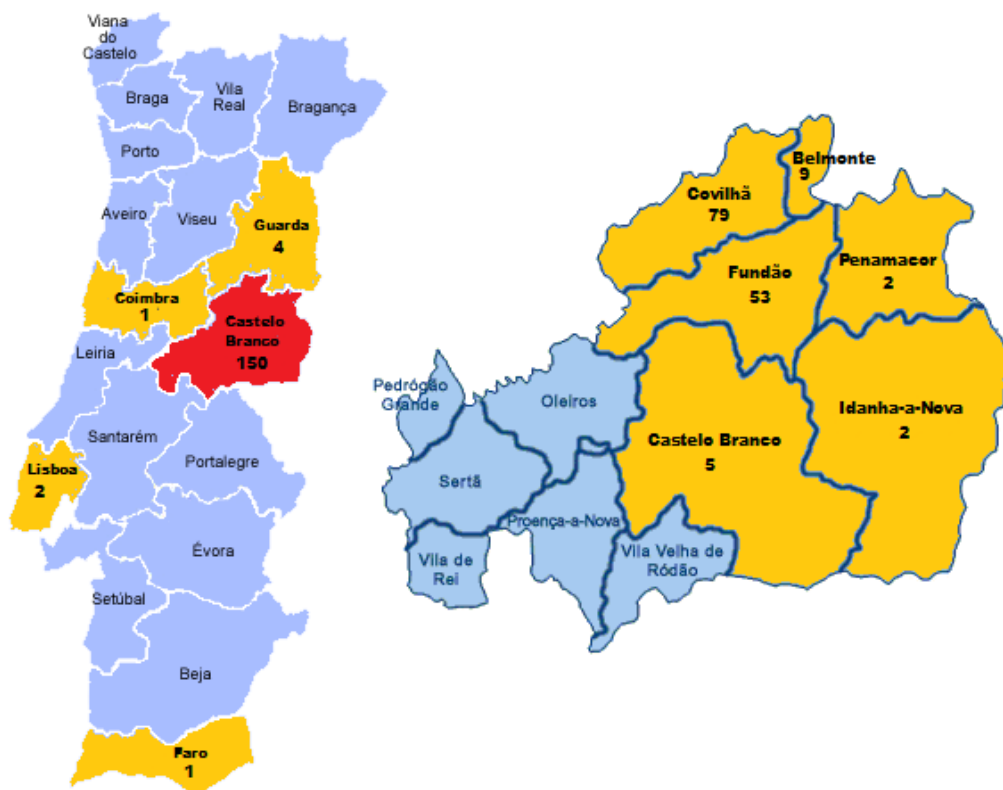


Figura 1 - Distribuição dos doentes de acordo com a área habitual de residência.

Tabela 3 - Distribuição dos doentes de acordo com a Freguesia de residência por Concelho do Distrito de Castelo Branco.

	n	%
Covilhã	79	50,0%
Covilhã	28	
Teixoso	10	
Tortosendo	10	
Paul	5	
Boidobra	4	
Canhoso	3	
S. Jorge da Beira	3	
Verdelhos	3	
Aldeia de S. Francisco de Assis	2	
Cantar-Galo	2	
Peraboa	2	
Aldeia do Souto	1	
Dominguizo	1	
Ferro	1	
Ourondo	1	
Sobral de S. Miguel	1	
Unhais da Serra	1	
Vales do Rio	1	
Fundão	53	33,5%
Fundão	19	
Aldeia Nova do Cabo	3	
Alpedrinha	3	
Atalaia do Campo	3	
Orca	3	
Vale de Prazeres	3	
Valverde	3	
Aldeia de Joanes	2	
Bogas de Cima	2	
Castelo Novo	2	
Mata da Rainha	2	
Souto da Casa	2	
Alcaide	1	
Alcaria	1	
Capinha	1	
Póvoa da Atalaia	1	
Silvares	1	
Telhado	1	
Belmonte	9	5,7%
Belmonte	6	
Caria	1	
Inguias	1	
Maçainhas	1	
Castelo Branco	5	3,1%
Castelo Branco	3	
Alcains	1	
Lardosa	1	
Idanha-a-Nova	2	1,3%
Ladoeiro	1	
Zebreiras	1	
Penamacor	2	1,3%
Benquerença	1	
Meimoa	1	

No que respeita aos antecedentes pessoais constatou-se que, aquando do diagnóstico, apenas 20 indivíduos (12,7%) não apresentavam antecedentes pessoais de relevo, com os restantes 138 doentes (87,3%) a apresentar pelo menos uma comorbilidade, as quais se encontram descritas no gráfico 5.

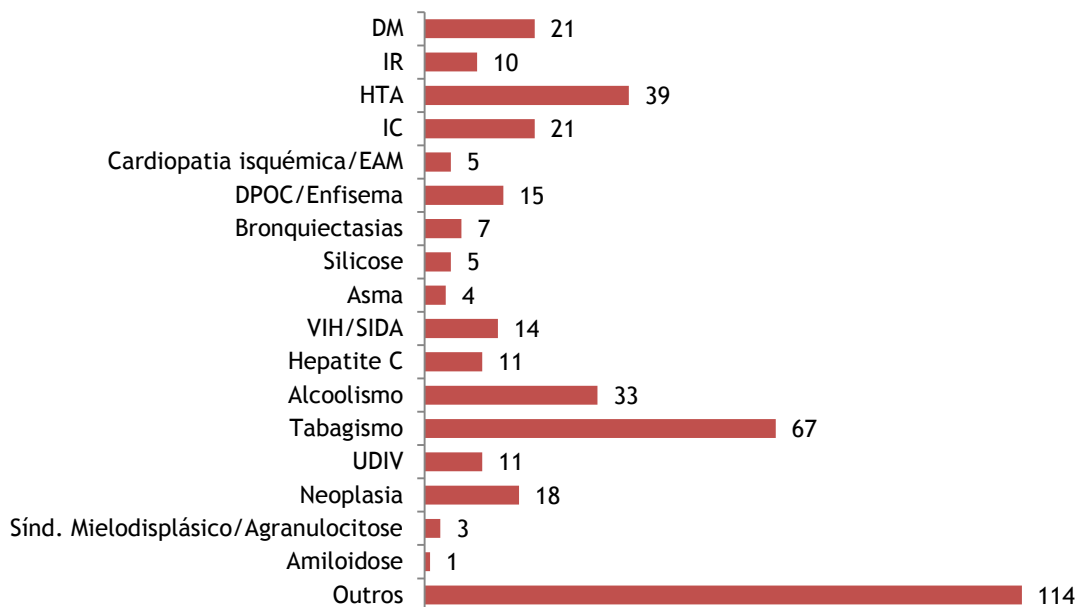


Gráfico 5 - Comorbilidades associadas dos doentes com tuberculose, aquando do diagnóstico.

Considerando apenas as patologias mais susceptíveis a complicações e evoluções desfavoráveis perante uma infecção por *M. tuberculosis*, face ao variável grau de imunossupressão que causam, verificou-se que a hipertensão arterial (HTA) constitui a comorbilidade associada a um maior número de doentes, sendo seguida pela DM e insuficiência cardíaca (IC). Por outro lado, constatou-se que mais de uma comorbilidade pode estar associada num mesmo doente.

Entre os hábitos de consumo, o tabagismo foi o mais prevalente - com 59 doentes a ostentar hábitos tabágicos presentes - constituindo o alcoolismo o segundo hábito de consumo mais frequentemente encontrado. De referir que, embora aquando do diagnóstico se encontrassem em abstenção, 8 doentes apresentavam história de tabagismo.

É ainda de salientar a representação gráfica de 114 casos correspondentes a outras patologias (fibrilação auricular, hipercolesterolemia, refluxo gastro-esofágico com ou sem hérnia de hiato associada, depressão, entre outras), não especificadas por não comprometerem tão acentuadamente a imunidade não predispondo, deste modo, a complicações, pelo que o elevado número de casos não constitui motivo de alarme.

Relativamente ao estado imunitário dos doentes analisados, e para efeitos de classificação, foram considerados os seguintes factores de imunodepressão: Idade \geq 65;

Alcoolismo; Uso de Drogas Intravenosas (UDIV); IR; DM; Amiloidose; Infecção VIH/SIDA; Neoplasia e Imunossupressão farmacológica.

Verificou-se que 100 dos doentes analisados (63,3%) apresentavam pelo menos um factor de imunodepressão, sendo consequentemente classificados como Imunodeprimidos, contrastando com os restantes 58 doentes (36,7%) nos quais não foi identificado qualquer factor de imunodepressão. A relação Imunodeprimido/Imunocompetente foi de aproximadamente 2:1 (Gráfico 6).

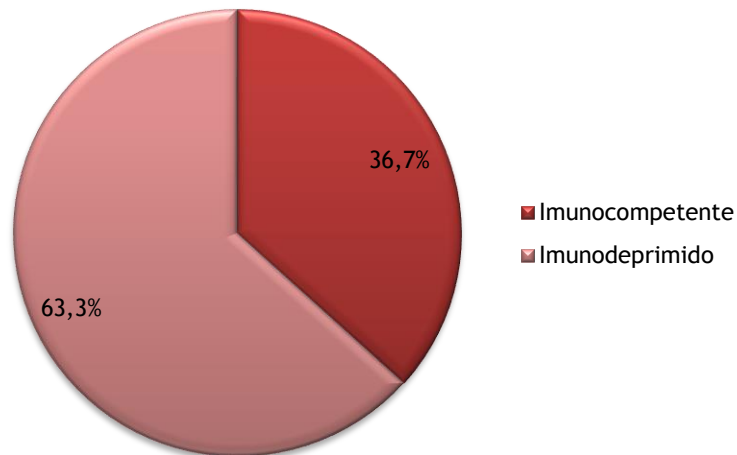


Gráfico 6 - Distribuição dos doentes de acordo com o estado imunitário.

3.2. Antecedentes de TB

Considerando a amostra em estudo constatou-se, aquando do diagnóstico, que apenas 19 doentes (12%) apresentavam antecedentes de TB.

A alteração do estado imunitário do indivíduo, ao comprometer a capacidade de resposta defensiva ao agente invasor, pode condicionar um risco aumentado de reactivação de infecção latente pelo *M. tuberculosis* bem como maior susceptibilidade de aquisição de nova infecção. A tabela 4 representa a relação entre as variáveis antecedentes de TB e estado imunitário.

Tabela 4 - Relação entre a presença de antecedentes pessoais de tuberculose e o estado imunitário dos doentes internados.

Estado Imunitário		Antecedentes TB				Teste de Qui-Quadrado
		Sim		Não		
		n	%	n	%	
Imunocompetente		3	5,2%	55	94,8%	4,068
Imunodeprimido		16	16,0%	84	84,0%	p=0,044

Constatou-se que 16 dos doentes imunodeprimidos (16%) apresentavam antecedentes pessoais de TB. Entre os indivíduos sem factores de imunodepressão, apenas 3 (5,2%) tinham história pregressa de TB.

Após avaliação através do teste de Qui-Quadrado, pode-se afirmar a existência de uma diferença estatisticamente significativa na frequência de antecedentes de TB entre indivíduos imunodeprimidos e imunocompetentes.

À excepção de um caso em que se verificou reactivação após um ano por incumprimento terapêutico, todos os restantes 18 indivíduos tinham completado o esquema terapêutico com sucesso, distando os antecedentes de TB mais de 10 anos relativamente à doença actual.

3.3. Manifestações Clínicas

A apresentação clínica mais frequentemente encontrada na amostra estudada foi a pulmonar - 106 doentes (67,1%) - com 52 doentes (32,9%) a manifestar uma forma extrapulmonar. Entre estas, as formas mais comuns foram as pleurais e ganglionares, 23 (14,6%) e 13 (8,2%) doentes, respectivamente. Cinco doentes evidenciaram uma apresentação meníngea, sendo as formas disseminada e génito-urinária encontradas, cada uma, em 4 doentes. Outras formas menos frequentemente encontradas foram a peritoneal e pericárdica (Gráfico 7).

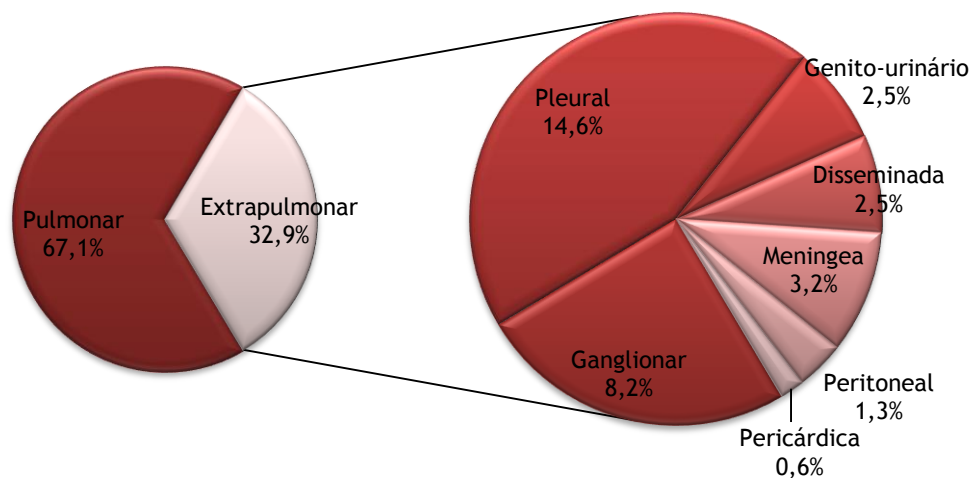


Gráfico 7 - Distribuição dos doentes de acordo com a forma de apresentação da tuberculose.

Quando analisados de acordo com o estado imunitário verificou-se uma distribuição idêntica - com a forma pulmonar a predominar sobre a extrapulmonar em ambos os casos (Gráfico 8 e 9).

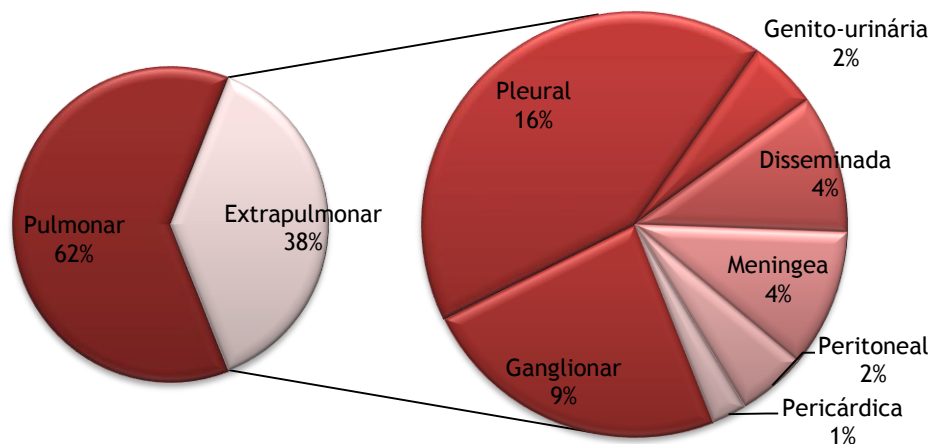


Gráfico 8 - Distribuição dos doentes imunodeprimidos de acordo com a forma de apresentação da tuberculose.

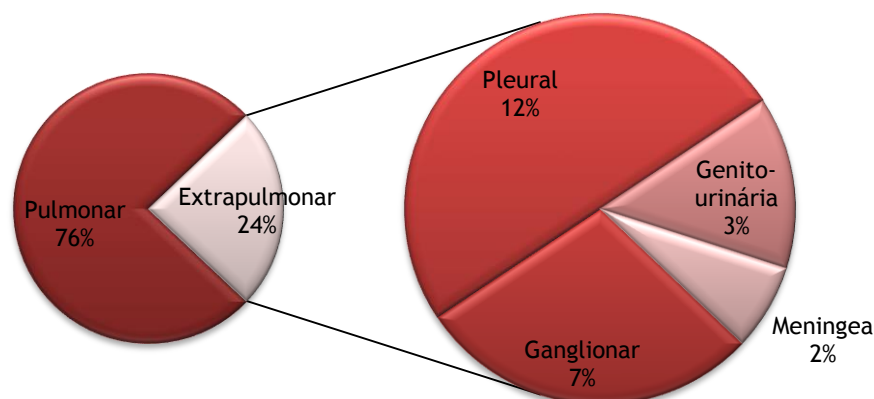


Gráfico 9 - Distribuição dos doentes imunocompetentes de acordo com a forma de apresentação da tuberculose.

Verificou-se que uma percentagem maior de indivíduos imunodeprimidos apresentava formas extrapulmonares. É ainda de salientar que todos os casos de TB disseminada, peritoneal e pericárdica ocorreram em indivíduos imunodeprimidos. No entanto, após avaliação pelo teste de Qui-quadrado não se pode afirmar a existência de uma relação de dependência entre o estado imunitário e a forma de apresentação da TB (tabela 5).

Tabela 5 - Probabilidades de significância associadas ao teste de Qui-quadrado que relaciona o estado imunitário com as diferentes formas de apresentação da tuberculose.

Forma de Apresentação	Teste de Qui-Quadrado
Extrapulmonar	3,195 p=0,074
Pleural	0,456 p=0,499
Ganglionar	0,215 p=0,643
Meningea	0,620 p=0,431
Génito-urinária	0,312 p=0,576
Disseminada	2,380 p=0,123
Peritoneal	1,175 p=0,278
Pericárdica	0,584 p=0,445

Clinicamente, a amostra estudada evidenciou uma multiplicidade de sinais e sintomas aquando do diagnóstico, conforme evidenciado pelo gráfico 10.

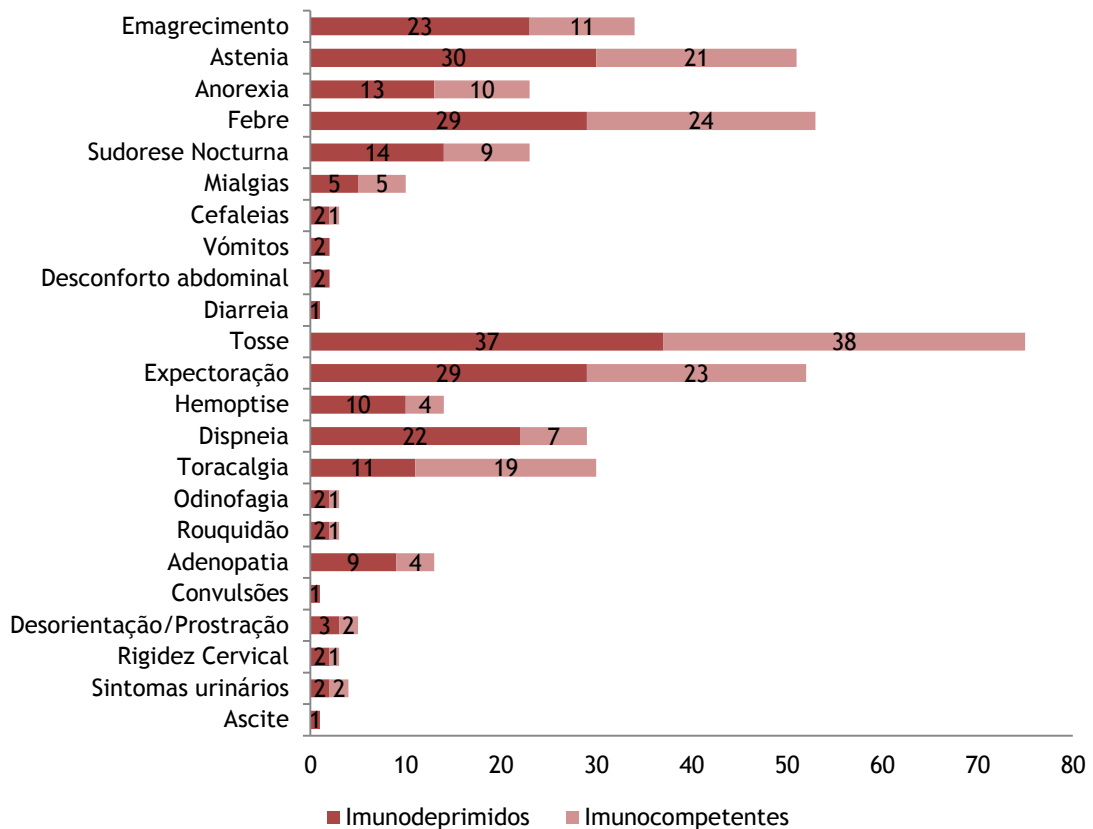


Gráfico 10 - Distribuição das manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com tuberculose de acordo com o estado imunitário.

Constatou-se que a tosse constituiu a manifestação clínica mais comum, afectando 75 doentes da amostra analisada, com distribuição aproximadamente idêntica entre indivíduos imunodeprimidos e imunocompetentes. Segue-se a febre e expectoração, manifestando-se em 53 e 52 doentes, respectivamente. Sintomas inespecíficos como astenia e emagrecimento foram igualmente dos sintomas mais frequentemente identificados. Queixas de toracalgia e dispneia foram encontradas, respectivamente, em 30 e 29 dos doentes analisados. Vinte e três doentes apresentaram queixas de sudorese nocturna, com igual número a manifestar anorexia, e 14 doentes apresentaram hemoptise. Ao exame objectivo, observou-se adenopatia em treze casos. Mialgias, cefaleias, odinofagia, rouquidão, sintomas neurológicos, urinários e gastrointestinais constituíram outros sintomas e sinais menos frequentes.

De salientar que 11 doentes - 8 imunodeprimidos e 3 imunocompetentes - não manifestaram quaisquer sintomas.

3.4. Exames Complementares de Diagnóstico

3.4.1. Exames Laboratoriais

Numa primeira fase, procede-se à análise de parâmetros hematológicos da amostra aquando da apresentação, evidenciando-se os principais resultados na tabela 6.

Tabela 6 - Parâmetros hematológicos, determinados aquando da apresentação, dos doentes com tuberculose de acordo com o estado imunitário.

Hemograma	Imunodeprimidos		Imunocompetentes		Teste t-Student	
	Média		Média			
Leucócitos ($10^9/L$)	8,9		9,3		T=0,559 p=0,577	
Neutrófilos ($10^9/L$)	6,7		6,7		T=0,099 p=0,921	
Linfócitos ($10^9/L$)	1,3		1,6		T=2,590 p=0,010	
Monócitos ($10^9/L$)	0,8		0,8		T=0,670 p=0,504	
Eritrócitos ($10^{12}/L$)	H: 4,0	F: 3,9	H: 4,5	F: 4,2	T=3,998 p=0,000	T=2,320 p=0,025
Hemoglobina (g/dL)	H: 12,5	F: 11,3	H: 13,9	F: 12,3	T=4,019 p=0,000	T=2,033 p=0,051
Hematócrito (%)	H: 36,4	F: 33,4	H: 40,3	F: 36,1	T=3,392 p=0,001	T=1,821 p=0,078
VCM (fL)	89,6		88,2		T=1,237 p=0,218	
HCM (pg)	30,7		30,3		T=0,756 p=0,451	
CHCM (g/dL)	33,9		34,4		T=1,126 p=0,262	
RDW (%)	14,6		13,6		T=3,539 p=0,001	
Plaquetas ($10^9/L$)	267,8		319,1		T=2,385 p=0,018	

A significância da diferença dos parâmetros hematológicos entre o grupo de indivíduos imunodeprimidos e o grupo de indivíduos imunocompetentes foi avaliada por recurso ao teste t-Student.

Este revelou diferenças estatisticamente significativas em apenas alguns dos parâmetros sob análise, nomeadamente, na contagem de linfócitos, contagem de eritrócitos, índice de anisocitose eritrocitária (RDW) e contagem de plaquetas. Os parâmetros hemoglobina e hematócrito foram significativamente diferentes apenas entre os indivíduos do género masculino. Os restantes parâmetros não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Em todos os parâmetros sob análise, o grupo de indivíduos imunodeprimidos apresentou valores, em média, inferiores ao grupo sem factores de imunodepressão, excepto para o volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e RDW.

À excepção da contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito no grupo de indivíduos imunodeprimidos que revelaram valores abaixo da normalidade, os valores médios dos parâmetros analisados encontravam-se dentro dos valores normais. Não obstante, quando analisado caso a caso, constataram-se algumas alterações relevantes conforme se evidencia na tabela 7.

Tabela 7 - Frequência das principais alterações detectadas nos parâmetros hematológicos dos doentes analisados.

	n	%
Leucocitose	48	30,4%
Neutrofilia	42	26,6%
Linfopenia	30	19,0%
Linfocitose	1	0,6%
Monocitose	19	12,0%
Anemia	83	52,5%
Aumento do RDW	37	23,4%
Trombocitopenia	20	12,7%
Trombocitose	19	12,0%

Anemia constituiu a alteração mais frequentemente encontrada, afectando 83 doentes da amostra analisada. Em 79,5% a anemia era normocrómica normocítica, observando-se microcitose e macrocitose nos restantes casos - 10,9% e 9,6%, respectivamente. De salientar que todos os casos de macrocitose foram identificados em indivíduos com pelo menos um factor de imunodepressão, nomeadamente alcoolismo (5 casos), idade ≥ 65 (2 casos), UDIV (2 casos), infecção VIH/SIDA (2 casos) e imunossupressão farmacológica (1 caso).

Tendo em conta o envolvimento multissistémico da doença, avaliou-se um conjunto de parâmetros bioquímicos, cujos resultados se apresentam na tabela 8.

Tabela 8 - Parâmetros bioquímicos, determinados aquando da apresentação, dos doentes com tuberculose de acordo com o estado imunitário.

Bioquímica	Imunodeprimidos	Imunocompetentes	Teste t-Student
	Média	Média	
Na ⁺ (mmol/L)	135,9	137,5	T=2,397 p=0,018
Cl ⁻ (mmol/L)	100,7	101,3	T=0,746 p=0,457
AST/GOT (U/L)	37,4	25,3	T=3,286 p=0,001
ALT/GPT (U/L)	33,4	26,3	T=1,864 p=0,064
LDH (U/L)	579,4	423,0	T=1,461 p=0,146
FA (U/L)	134,0	99,1	T=2,198 p=0,030
GGT (U/L)	88,9	57,8	T=1,156 p=0,249
Bilirrubina total (mg/dL)	0,81	0,61	T=3,055 p=0,003
Ureia (mg/dL)	36,8	26,1	T=3,400 p=0,001
Creatinina (mg/dL)	1,0	0,8	T=2,318 p=0,022
Glicose (mg/dL)	123,3	104,5	T=2,940 p=0,004
Albumina (g/dL)	3,04	3,39	T=2,328 p=0,022
PCR (mg/dL)	9,1	9,9	T=0,573 p=0,568
VS (mm/H)	55,1	56,8	T=0,339 p=0,735
ADA (U/L)	60,4	34,1	T=3,519 p=0,001

A significância da diferença dos parâmetros bioquímicos entre os dois grupos de indivíduos, imunodeprimidos e imunocompetentes, foi avaliada por recurso ao teste t-Student.

Este revelou diferenças estatisticamente significativas num grande conjunto de parâmetros sob análise, nomeadamente para sódio (Na⁺), aspartato aminotransferase (AST/GOT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total, ureia, creatinina, glicose, albumina e adenosina desaminase (ADA), tendo em conta a tipologia dos doentes analisados e as alterações laboratoriais habitualmente encontradas na TB.

Embora o equilíbrio hidroeletrólítico, em média, se encontrasse dentro dos valores normais, 27,2% dos doentes apresentavam hiponatremia e em 25,3% os níveis de cloro sérico encontravam-se diminuídos.

Para avaliação do dano hepático procedeu-se ao estudo da sua enzimologia e função. À excepção da elevação da gamaglutamiltransferase (GGT) e FA no grupo de indivíduos imunodeprimidos, os níveis das enzimas hepáticas, em média, encontravam-se dentro dos

valores da normalidade. Quanto à função hepática constataram-se níveis diminuídos de albumina e elevados de glicemia. Não se verificaram alterações na bilirrubina total.

A função renal, avaliada pelas medições da ureia e creatinina, revelou-se, em média, normal.

Em média, verificou-se elevação dos marcadores bioquímicos de inflamação (PCR, VS e ADA).

3.4.2. Exames imagiológicos

Os exames imagiológicos constituem um auxiliar importante quer na investigação diagnóstica quer na avaliação das repercussões da doença. Na tabela 9 evidenciam-se as frequências de realização da radiografia (Rx) do tórax e seus resultados.

Tabela 9 - Frequência da realização da radiografia do tórax e respectivo resultado.

	Rx do tórax		Resultado	
	n	%	n	%
Sim	141	89,2%	Normal	18 12,8%
			Alterado	123 87,2%
Não	17	10,8%		

Constatou-se que 141 indivíduos da amostra analisada (89,2%) realizaram Rx do tórax, detectando-se alterações em 123 destes doentes. No gráfico 11 encontram-se descritas as principais alterações encontradas.

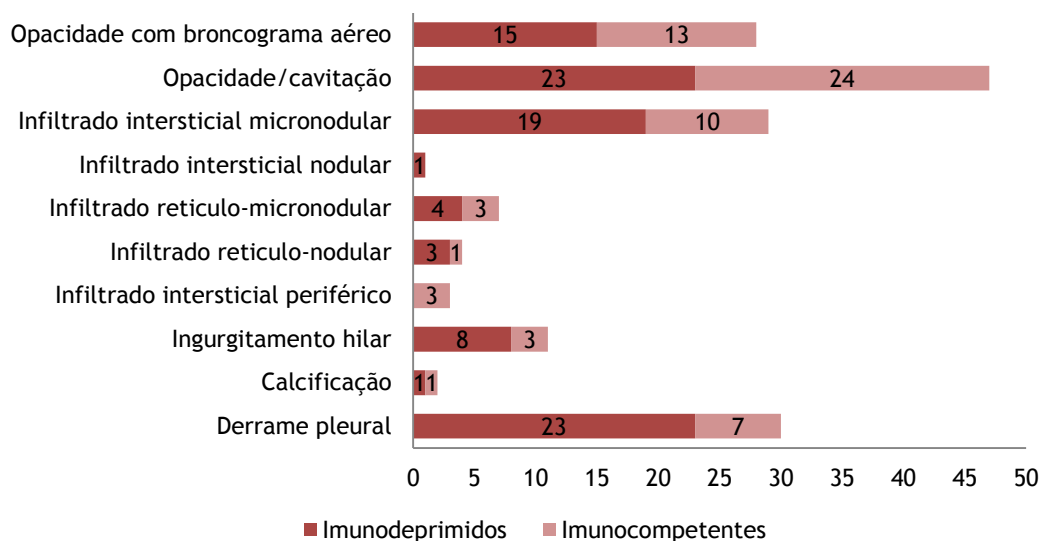


Gráfico 11 - Principais alterações detectadas na radiografia de tórax.

Opacidades foram as manifestações radiográficas mais frequentemente detectadas - 75 casos - 47 das quais evidenciavam esboços de cavitação. Seguiram-se os infiltrados pulmonares sendo os de características intersticiais e micronodulares mais frequentes. Achados como derrame pleural, ingurgitamento hilar e calcificações foram detectados menos frequentemente, em 30, 11 e 2 casos, respectivamente.

De nota que, no que respeita à localização, em 77,2% os achados se localizavam nos lobos superiores, predominando à direita em 60,6%.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos com e sem factores de imunodepressão, no que diz respeito ao tipo de achados e sua localização.

Para além da Rx torácica, os doentes internados foram submetidos à realização de outros exames imagiológicos, conforme evidenciado pela tabela 10.

Tabela 10 - Frequência de realização de outros exames imagiológicos.

	Realização			
	Não		Sim	
	n	%	n	%
TC tórax	42	26,6%	116	73,4%
Broncofibroscopia	108	68,4%	50	31,6%
TC CE	139	88,0%	19	12,0%
TC abdominal	152	96,2%	6	3,8%
TC cervical	153	96,8%	5	3,2%
Ecografia torácica	155	98,1%	3	1,9%
Ecografia abdominal	155	98,1%	3	1,9%
Ecografia cervical	157	99,4%	1	0,6%
TEP-TC	151	95,6%	7	4,4%

Verificou-se que a tomografia computadorizada (TC) do tórax foi o exame imagiológico mais pedido - realizado em 73,4% dos doentes - seguida pela broncofibroscopia e TC crânio-encefálica (CE) - em 31,6% e 12,0% dos casos, respectivamente. Tomografia por emissão de positrões - Tomografia computadorizada (TEP-TC) foi considerada necessária na avaliação de 4,4% dos casos, nomeadamente para esclarecimento etiológico de lesão nodular do pulmão. A Ecografia foi o exame menos realizado.

3.4.3. Estudo micobacteriológico

A suspeita de TB pode ser baseada na clínica e nas alterações radiológicas, no entanto, o diagnóstico definitivo requer isolamento do agente etiológico.

A frequência de realização de exame micobacteriológico directo (baciloscopia) na amostra estudada, com referência às amostras biológicas processadas e sua positividade, encontra-se descrita na tabela 11.

Tabela 11 - Frequência de realização de exame micobacteriológico directo com referência às amostras biológicas processadas e respectivo resultado.

Exame Micobacteriológico Directo		Amostra		Resultado				
n	%	n	%	n	%			
Sim	152	96,2%	Secreções brônquicas	102	67,1%	Positivo	65	63,7%
						Negativo	37	36,3%
			Aspirado Brônquico	50	32,9%	Positivo	17	34,0%
						Negativo	33	66,0%
			Urina	41	27,0%	Positivo	6	14,6%
						Negativo	35	85,4%
			LBA	35	23,0%	Positivo	9	25,7%
						Negativo	26	74,3%
			Líquido Pleural	26	17,1%	Positivo	3	11,5%
						Negativo	23	88,5%
LCR	13	8,6%	Positivo	3	23,1%			
			Negativo	10	76,9%			
Aspirado ganglionar	9	5,9%	Positivo	1	11,1%			
			Negativo	8	88,9%			
Líquido Ascítico	2	1,3%	Positivo	0	0,0%			
			Negativo	2	100,0%			
Não	6	3,8%						

Verificou-se que na maioria dos casos, 96,2%, a baciloscopia foi realizada em pelo menos um tipo de amostra, sendo as secreções brônquicas o produto biológico mais frequentemente solicitado (67,1%). Aspirado brônquico (AB), urina e lavado bronquioalveolar (LBA) foram analisados em 32,9%, 27% e 23% casos, respectivamente, seguindo-se, por ordem de frequência, o líquido pleural, líquido cefalorraquidiano (LCR), aspirado ganglionar e líquido ascítico. Relativamente aos resultados obtidos, a maior positividade do exame foi obtida nas amostras de secreções brônquicas, AB e LBA, com identificação do bacilo em 63,7%, 34% e 25,7% dos casos.

Apesar de a baciloscopia estabelecer um diagnóstico presuntivo rápido, o método *gold-standard* para o diagnóstico continua a ser o isolamento do *M. tuberculosis* em exame cultural.

A frequência de realização de exame micobacteriológico cultural na amostra estudada, com referência às amostras biológicas processadas e sua positividade, encontra-se descrita na tabela 12.

Tabela 12 - Frequência de realização de exame micobacteriológico cultural com referência às amostras biológicas processadas e respectivo resultado.

Exame Micobacteriológico Cultural			Amostra		Resultado						
	n	%	n	%		n	%				
Sim	149	94,3%	Secreções brônquicas	92	61,7%	Positivo	60	65,2%			
						Negativo	32	34,8%			
			AB	47	31,5%	Urina	40	26,8%	Positivo	18	38,3%
									Negativo	29	61,7%
			LBA	36	24,2%	Liquido Pleural	25	16,8%	Positivo	2	5,0%
									Negativo	38	95,0%
			Gânglio	8	5,4%	LCR	11	7,4%	Positivo	14	38,9%
									Negativo	22	61,1%
			Liquido Ascítico	2	1,3%	Sangue	15	10,1%	Positivo	2	8,0%
									Negativo	23	92,0%
			Medula óssea	1	0,7%				Positivo	0	0,0%
									Negativo	11	100,0%
									Positivo	2	25,0%
									Negativo	6	75,0%
						Positivo	0	0,0%			
						Negativo	2	100,0%			
						Positivo	1	6,7%			
						Negativo	14	93,3%			
						Positivo	0	0,0%			
						Negativo	1	100,0%			
Não	9	5,7%									

Apenas em 9 dos doentes analisados (5,7%) não foi enviada qualquer amostra para cultura. À semelhança do exame directo, o produto biológico mais frequentemente enviado para cultura foram secreções brônquicas - em 61,7% dos casos. Verificou-se algum paralelismo na natureza de amostras processadas. Hemocultura e mielocultura foram solicitadas em 10,1% e 0,7%, respectivamente.

A maior positividade da cultura foi obtida com amostras de secreções brônquicas, LBA e AB, 65,2%, 38,9% e 38,3%, respectivamente.

Relativamente ao padrão de sensibilidade dos isolados verificou-se que 24 apresentavam resistência a pelo menos um fármaco antibacilar, conforme evidenciado no gráfico 12. Saliente-se que a informação relativa ao Teste de Sensibilidade aos Antibacilares (TSA) estava disponível no sistema informático em apenas 80 doentes.

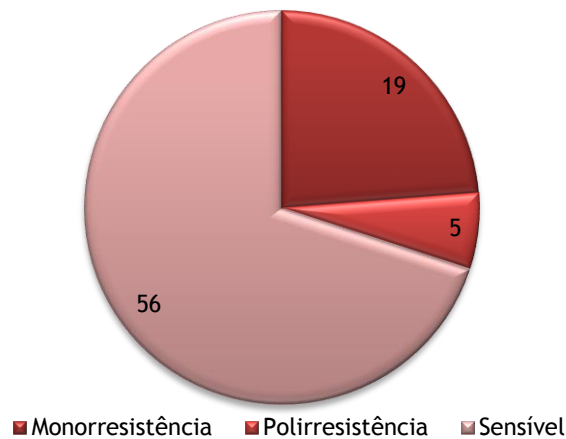


Gráfico 12 - Distribuição dos resultados do Teste de Sensibilidade aos Antibacilares.

Verificou-se que 19 dos isolados que manifestaram algum tipo de resistência apresentavam resistência a apenas um dos antibacilares de primeira linha (Monorresistência), sendo o fármaco mais frequente a Estreptomina - identificada em 7 dos casos. Resistência isolada à Pirazinamida, Isoniazida e Etambutol foram identificadas em 6, 5 e 1 casos, respectivamente (Gráfico 13).

Os restantes 5 casos apresentaram Polirresistência (resistência a mais de um antibacilar que não seja a combinação de Isoniazida e Rifampicina).

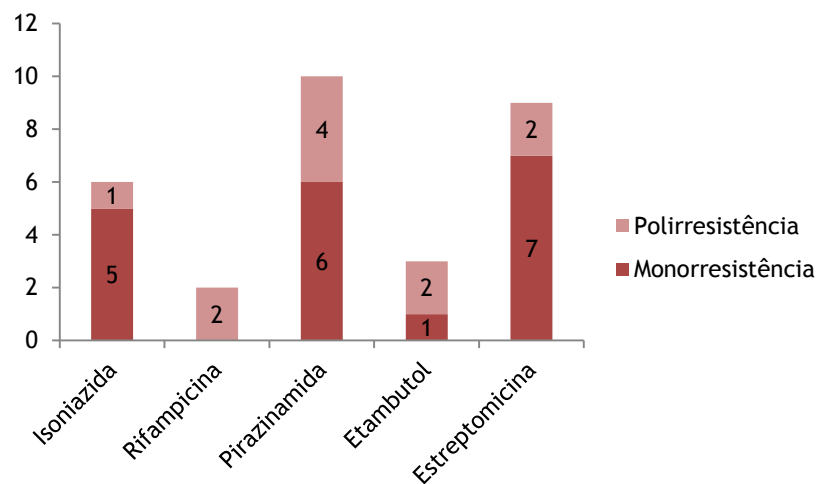


Gráfico 13 - Resistências aos antibacilares de 1ª linha identificadas.

Não foram identificados, na amostra analisada, casos de Tuberculose Multirresistente (TBMR), definida como resistência a, pelo menos, Isoniazida e Rifampicina; ou de Tuberculose Extensivamente Resistente (TBXDR), definida como resistência a, pelo menos, Isoniazida e Rifampicina, a qualquer fluoroquinolona e, pelo menos, um fármaco injectável de segunda linha.

Após avaliação através do teste de Qui-quadrado, não se pode afirmar a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos com e sem factores de imunodepressão no que diz respeito às resistências dos isolados ($p=0,879$).

3.4.4. Estudo bioquímico das amostras

Alterações do perfil bioquímico dos líquidos biológicos são comuns nas inflamações tuberculosas, devendo mesmo, quando presentes, levantar a suspeita diagnóstica.

As principais alterações detectadas no líquido pleural, LCR e líquido peritoneal dos doentes analisados que apresentaram, respectivamente, acometimento pleural, meníngeo e peritoneal, estão representadas nas tabelas 13 a 15.

Tabela 13 - Perfil bioquímico do líquido pleural nos doentes com tuberculose pleural.

Líquido Biológico	Parâmetros	Média				
Líquido Pleural	Contagem de Células (leuc/mm ³)	2517	Predomínio	n	%	
				Mononucleares	20	87,0%
				Polimorfonucleares	3	13,0%
	Glicose (mg/dL)	93,4				
	Proteínas (mg/dL)*	4,9				
	LDH (U/L)	1125,7				
	ADA (U/L)	100,1				

*Proteínas totais (soro) - Média: 6,8 mg/dL

Tabela 14 - Perfil bioquímico do LCR nos doentes com tuberculose meníngea.

Líquido Biológico	Parâmetros	Média				
LCR	Contagem de Células (leuc/mm ³)	75,2	Predomínio	n	%	
				Mononucleares	4	80%
				Polimorfonucleares	1	20%
	Glicose (mg/dL)	38,0				
	Proteínas (mg/dL)*	146,6				
	ADA (U/L)	57,8				

*Proteínas totais (soro) - Média: 5,8 mg/dL

Tabela 15 - Perfil bioquímico do líquido peritoneal nos doentes com tuberculose peritoneal.

Líquido Biológico	Perfil Bioquímico	Média
Líquido peritoneal	Glicose (mg/dL)	91,5
	Proteínas (mg/dL)*	4,0
	LDH (U/L)	1355,5
	ADA (U/L)	123,3

*Proteínas totais (soro) - Média: 6,1 mg/dL

Tanto no líquido pleural quanto no LCR verificou-se elevação da contagem celular com predomínio de mononucleares em 87% e 80% dos casos, respectivamente, e de polimorfonucleares nos restantes.

Em média, a glicorraquia encontrava-se diminuída. Líquidos pleural e peritoneal apresentavam níveis de glicose dentro dos parâmetros da normalidade e valores de LDH acima do limite superior.

O nível de proteínas e de ADA encontravam-se elevados nos três líquidos biológicos analisados.

3.4.5. Anatomia Patológica

Aspirados e biópsias de lesões suspeitas podem ter implicações diagnósticas, particularmente quando não for possível a obtenção do diagnóstico por técnicas menos invasivas. Na tabela 16 evidenciam-se as frequências de realização de biópsia e seus resultados.

Tabela 16 - Frequência da realização de biópsia e respectivo resultado.

Biópsia	n	%	Características anátomo-patológicas de processo granulomatoso crónico			
			Sim		Não	
			n	%	n	%
Pulmonar	15	31,9%	14	93,3%	1	6,7%
Pleural	15	31,9%	15	100%	0	0,0%
Ganglionar	13	27,7%	12	92,3%	1	7,7%
Renal	2	4,3%	2	100,0%	0	0,0%
Epidídimo	1	2,1%	1	100,0%	0	0,0%
Brônquica	1	2,1%	0	0,0%	1	100,0%

Pulmão e pleura foram os locais mais frequentemente submetidos a biópsia, contabilizando cada um 31,9% do total das biópsias obtidas. Biópsias ganglionares foram obtidas em 13 doentes (27,7%). Biópsias renais, do epidídimo e brônquicas foram menos frequentes.

No que aos resultados diz respeito, verificou-se que na grande maioria das biópsias (93,6%) foram detectadas características anátomo-patológicas de processo granulomatoso crónico.

3.5. Tratamento

Quando analisada a terapêutica inicial instituída, verificou-se que o esquema terapêutico padronizado, constituído por isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E) com adição de piridoxina, foi o tratamento de primeira linha em 125 dos doentes (79,1%) - 80% dos considerados imunodeprimidos e 77,6% dos considerados imunocompetentes (Gráfico 14). Após avaliação através do teste de Qui-quadrado, não se pode afirmar a existência de uma relação de dependência entre o estado imunitário do indivíduo e o tipo de tratamento inicialmente instituído ($p=0,719$).

Outros esquemas terapêuticos foram eleitos nos restantes casos, conforme evidenciado na tabela 17.

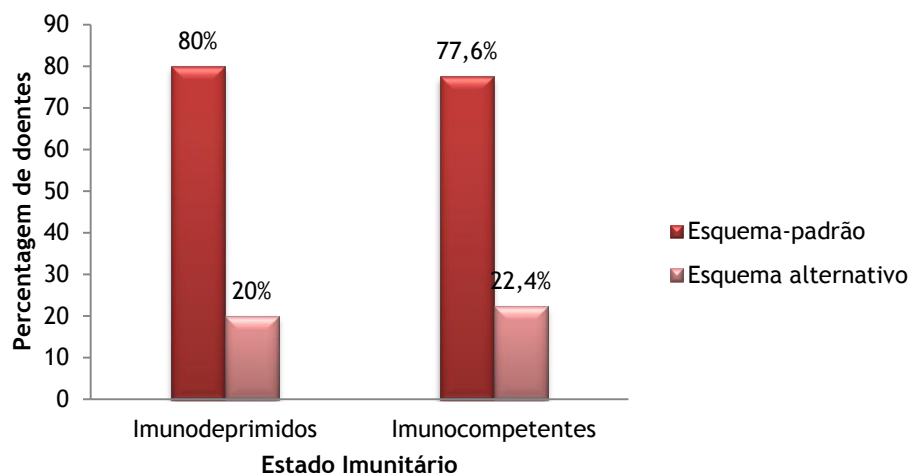


Gráfico 14 - Distribuição dos doentes de acordo com o estado imunitário e o esquema terapêutico instituído.

Tabela 17 - Esquemas terapêuticos instituídos.

Esquema terapêutico	n	%
HRZE	125	79,1%
HRZ+S (durante 28 dias com switch para E)	19	12,0%
HRZS	5	3,2%
HRE + Rifabutina	4	2,5%
HRZ + S (durante 28 dias)	2	1,3%
HR + S durante 28 dias com switch para E) + Ciprofloxacina (durante 15 dias)	1	0,6%
ZES + Ciprofloxacina	1	0,6%
RS + Ciprofloxacina + Clicoserina	1	0,6%

H - Isoniazida; R - Rifampicina; Z - Pirazinamida; E - Etambutol; S - Estreptomicina.

3.6. Evolução da doença

Relativamente ao modo como evoluiu a doença, constatou-se que 143 indivíduos (90,5%) tiveram uma evolução favorável e apenas 15 (9,5%) evoluíram desfavoravelmente. O modo de evolução da doença pode ser condicionado pelas comorbilidades associadas nestes indivíduos que, naturalmente, alteram o seu grau de imunidade e, conseqüentemente, a sua capacidade de resposta defensiva ao agente invasor. A tabela 18 representa a relação entre as variáveis estado imunitário e evolução.

Tabela 18 - Relação entre o estado imunitário dos doentes internados e a respectiva evolução.

Estado Imunitário	Imunodeprimido	Evolução				Teste de Qui-Quadrado
		Favorável		Não Favorável		
		n	%	n	%	
	Imunodeprimido	85	85,0%	15	15,0%	9,613 p=0,002
	Imunocompetente	58	100,0%	0	0,0%	

Constatou-se que a totalidade dos indivíduos imunocompetentes teve uma evolução favorável. Dos indivíduos com factores de imunodepressão, uma larga maioria apresentou uma evolução favorável e apenas quinze indivíduos (15%) uma evolução desfavorável. Após avaliação através do teste de Qui-Quadrado, pode-se afirmar a existência de uma relação de dependência estatisticamente significativa entre o estado imunitário do indivíduo e o tipo de evolução.

Entre os doentes com evolução desfavorável, verificou-se que idade ≥ 65 constituiu o factor de imunodepressão identificado num maior número de doentes, seguido pela DM e neoplasia. Alcoolismo, IR e imunossupressão farmacológica foram outros factores identificados. Por outro lado, constatou-se que, na maioria dos casos, mais de um factor estava presente num mesmo doente (Gráfico 15).

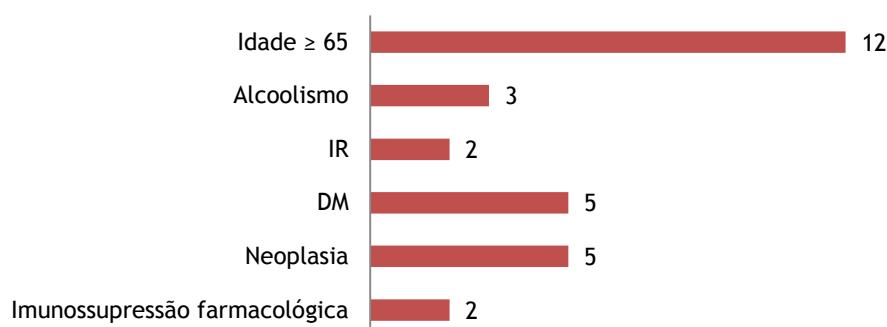


Gráfico 15 - Factores de imunodepressão identificados nos doentes com evolução desfavorável.

3.7. Co-infecção TB/VIH

A frequência de co-infecção TB/VIH na amostra estudada foi de 8,9% (14 casos).

Através da análise das populações linfocitárias, verificou-se que a maioria destes indivíduos (64,3%) evidenciava uma contagem linfócitos T CD4+ menor ou igual a 200 células/uL.

O estado de imunodeficiência associado à infecção pelo VIH pode influenciar o tipo de apresentação clínica da TB. A tabela 19 representa a relação entre o nível de linfócitos T CD4+ e o tipo de apresentação clínica da TB nos indivíduos com co-infecção TB/VIH.

Tabela 19 - Relação entre a apresentação clínica da TB e a contagem de linfócitos T CD4+ nos doentes com co-infecção TB/VIH.

		Apresentação Clínica				Teste de Qui-Quadrado
		Pulmonar		Extrapulmonar		
		n	%	n	%	
Nível de CD4	≤100	3	50,0%	3	50,0%	1,069 p=0,899
	101-200	2	66,7%	1	33,3%	
	201-300	1	50,0%	1	50,0%	
	301-400	1	50,0%	1	50%	
	>400	1	100,0%	0	0,0%	

Constatou-se que a apresentação extrapulmonar foi mais frequente com contagens de linfócitos T CD4+ iguais ou inferiores a 200 células/uL (66,7% dos casos) não se verificando nenhum caso deste tipo de apresentação com contagens superiores a 400 células/uL. No entanto, após avaliação através do teste de Qui-Quadrado, não se pode afirmar a existência de uma relação de dependência entre as contagens de linfócitos T CD4+ e o tipo de apresentação clínica da TB.

4. Discussão

No período de tempo entre 2006 e 2013, foram admitidos no Serviço de Pneumologia, Unidade de Infeciologia e Serviço de Medicina Interna do CHCB 158 indivíduos com TB activa, 71,5% deles do género masculino e com uma média de idades de 52 anos.

A maior frequência de casos no género masculino encontra-se bem documentada em estudos anteriores,(10) embora as razões para esse predomínio não sejam inteiramente conhecidas. Diferenças biológicas no risco de contracção da infecção e progressão para doença activa, bem como factores sociais influenciando a exposição ao bacilo e o acesso aos cuidados de saúde, são explicações possíveis para as variações encontradas.(18)

De acordo com outros estudos realizados, em países em desenvolvimento, a TB assume um padrão de alto nível endémico, acometendo principalmente a população economicamente activa.(19) Neste estudo, verificou-se que a faixa etária mais atingida foi a dos 35 aos 44 anos (19%), o que traduz ainda um padrão de alto nível endémico. No entanto, observou-se também um elevado número de casos entre os indivíduos mais idosos (≥ 75 anos) sendo as taxas mais baixas registradas entre os grupos etários mais jovens, o que confere à curva de distribuição um padrão muito mais próximo de país de baixo nível endémico. Estes achados sugerem um risco decrescente de contágio recente entre adolescentes e adultos jovens, ficando a incidência global gradualmente mais explicada por reactivação tardia de infecções antigas nos adultos mais velhos, em concordância com o considerado na literatura actual para Portugal e outros países desenvolvidos.(12, 20, 21) Também de acordo com esta verificou-se, no decorrer dos anos considerados neste estudo, uma tendência decrescente no número de casos de TB notificados.

A maioria dos doentes analisados (95%) residia no Distrito de Castelo Branco, principalmente Concelhos da Covilhã e Fundão, o que, provavelmente, reflecte a área de abrangência do CHCB e não maior predisposição destas populações. Por outro lado, foram identificados dois imigrantes de países de elevada incidência de TB(10) e dois casos sociais. A maioria dos doentes tinha baixa escolaridade (10,3% iletrados e 55,2% com o Ensino Básico). A associação TB/profissão/ocupação apresentada no Gráfico 4, indica claramente que indivíduos reformados (38,2%) e desempregados (11,0%) foram os de maior risco para a aquisição da doença. Outras profissões/ocupações frequentemente identificadas correspondem a operários fabris, agricultores, trabalhadores da construção civil e comerciantes. Estes aspectos reflectem a íntima relação da doença com os índices socioeconómicos.(11)

No presente estudo apenas 20 indivíduos (12,7%) não apresentavam antecedentes pessoais de relevo. Comorbidades frequentemente identificadas consistiram em HTA (24,7%), DM (13,3%), IC (13,3%), neoplasia (11,4%) e DPOC/Enfisema (9,5%). Algumas destas

enfermidades (ou sua terapêutica) podem causar graus variáveis de imunossupressão predispondo a complicações e evoluções desfavoráveis.

Hábitos tabágicos, presentes ou passados, integraram os hábitos de consumo mais prevalentes (42,4%). Estudos recentes sugerem um risco de TB para fumadores três vezes superior aos não-fumadores, mesmo após ajuste para outros factores de risco.(11) Alcoólicos crónicos e UDIV constituíram igualmente uma importante proporção da amostra analisada (20,9% e 7,0% respectivamente), corroborando a forte associação entre TB, alcoolismo e toxicodependência avançada por outros estudos.(19) Esta é compreensível pois a caquexia decorrente destes consumos predispõe o indivíduo a um quadro de baixa imunidade.

Infecção por VIH é um factor de risco conhecido para TB activa, preconizando-se que todo o doente com TB seja testado para o VIH.(12) Nessa perspectiva, a TB é considerada pela OMS uma doença definidora de SIDA.(10) Na amostra estudada, verificou-se uma frequência de co-infecção TB/VIH de 8,9%. Embora na maioria destes a contagem de linfócitos T CD4+, aquando do diagnóstico, se encontrasse abaixo das 200 células/uL, proporção significativa de doentes co-infectados (35,7%) apresentava níveis superiores. Este achado é explicado pelo facto de que, contrariamente a algumas doenças oportunistas, a TB pode ocorrer com valores elevados de linfócitos T CD4+, não sendo rara para valores superiores a 400 células/uL.(22)

Em concordância com a bibliografia,(23) apurou-se que a maioria dos casos identificados apresentava pelo menos um factor de imunodepressão, verificando-se uma relação Imunodeprimido/Imunocompetente de aproximadamente 2:1. Adicionalmente, houve predomínio estatisticamente significativo de antecedentes de TB nos indivíduos imunodeprimidos ($p=0,044$). Embora alteração do estado imunitário ao comprometer a capacidade de resposta defensiva ao agente invasor possa condicionar um risco aumentado de reactivação de infecção latente, considerando o tempo decorrido entre os dois episódios e o tratamento bem-sucedido do episódio anterior na grande maioria dos casos, é mais provável que esta diferença traduza uma maior susceptibilidade do hospedeiro a re-infecção do que reactivação de infecção latente.

Corroborando o estabelecido na literatura,(2, 4-7) a apresentação pulmonar foi a predominante ocorrendo em 67,1% dos casos. Entre as formas extrapulmonares, as mais comuns foram as pleurais (14,6%) e ganglionares (8,2%). TB meníngea, disseminada, génito-urinária, peritoneal e pericárdica - por ordem de frequência - foram outras formas menos frequentes.

Um dos aspectos característicos da resposta imune à infecção pelo *M. tuberculosis* é a formação de granulomas que encerram o microrganismo no seu interior localizando a infecção e prevenindo a sua disseminação, não só entre hospedeiros mas também para outras partes do organismo. Estudos realizados em indivíduos co-infectados pelo VIH sugerem que a formação destas estruturas pode falhar em indivíduos com um sistema imunitário comprometido.(24)

Este facto é apoiado pela baixa taxa de detecção de lesões cavitárias em indivíduos com contagens de linfócitos T CD4 de 200 células/uL.(25) Como resultado, enquanto na maioria dos adultos a TB se confina preferencialmente aos pulmões, em pacientes VIH-positivos (e possivelmente com outras condições imunodepressoras) tende a ser uma doença sistémica com envolvimento de múltiplos órgãos.(26)

Com efeito, após estratificação das formas clínicas da doença, com base no estado imunitário, constatou-se que, embora a forma pulmonar continuasse a ser a mais frequente, uma percentagem maior de indivíduos imunodeprimidos (38% comparativamente a 24% dos imunocompetentes) apresentava formas extrapulmonares. Embora não se possa afirmar uma relação de dependência entre o estado imunitário e a forma de apresentação, certas formas, nomeadamente disseminada, peritoneal e pericárdica, foram encontradas exclusivamente entre os indivíduos com factores de imunodepressão, sugerindo um papel desta falha imunitária para a maior disseminação da doença.

De igual modo, entre os indivíduos com co-infecção TB/VIH, embora a apresentação extrapulmonar tenha sido mais frequente com contagens de linfócitos T CD4+ iguais ou inferiores a 200 células/uL, não se verificando nenhum caso acima das 400 células/uL, a relação entre as duas variáveis não se mostrou estatisticamente significativa.

De acordo com a literatura, no início da evolução da doença os sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos e insidiosos podendo, inclusive, estar ausentes. Estes consistem principalmente em febre vespertina e sudorese nocturna, perda de peso, anorexia, mal-estar geral e astenia).(2) Cumulativamente, a expressão clínica da doença depende do local/órgão atingido pelo que, em consequência do seu carácter multissistémico, pode manifestar-se com praticamente qualquer sintoma.(14)

Clinicamente, a amostra estudada evidenciou uma multiplicidade de sinais e sintomas com distribuição aproximadamente idêntica entre indivíduos imunodeprimidos e imunocompetentes. Provavelmente reflectindo a elevada frequência de TB pulmonar, a tosse representou a manifestação clínica mais comum, presente em 47,5% dos doentes, apresentando características produtivas em 32,9% e hemoptóicas em 8,9%.

No que respeita aos sintomas classicamente relacionados com a TB, a febre constituiu o achado clínico mais frequente (33,5%). Sintomas inespecíficos como astenia, emagrecimento, sudorese nocturna e anorexia assumiram, também, uma elevada frequência. Ao exame objectivo, observaram-se adenopatias em treze casos, em concordância com a frequência de formas ganglionares identificadas. Verificou-se uma percentagem de indivíduos assintomáticos de 7%.

À semelhança do quadro clínico, as alterações laboratoriais eventualmente encontradas na TB são pouco sensíveis e inespecíficas.(8) As alterações hematológicas mais comuns são anemia, geralmente normocrómica e normocítica, e leucocitose, geralmente ligeira e com

desvio da fórmula, havendo habitualmente linfocitose e monocitose. Não obstante, o hemograma pode ser normal.(27)

No presente estudo, a anemia constituiu a alteração hematológica mais frequente, em metade dos casos. Embora predominantemente normocrômica e normocítica (79,5%), microcitose e macrocitose foram também detectadas. Esta última limitou-se a indivíduos com factores de imunodepressão sugerindo tratar-se de uma reflexão das comorbilidades associadas. Leucocitose constituiu um achado em 30,4% dos doentes, com neutrofilia em 26,6%, enquanto monocitose foi identificada em 12% dos casos.

Verificou-se uma baixa frequência de linfocitose (0,6%). Por outro lado, linfopenia esteve presente em 19% dos doentes, sendo esta mais significativa nos indivíduos imunodeprimidos. Embora esta diferença possa ser explicada pela imunodepressão em si, TB não tratada pode estar associada a linfopenia em vez de linfocitose como sugerido por Onwubalili.(28)

Tendo em conta o envolvimento multissistémico da doença, tornou-se relevante avaliar um conjunto de parâmetros bioquímicos. Diferenças estatisticamente significativas entre imunodeprimidos e imunocompetentes foram identificadas num grande conjunto de parâmetros, reflectindo, muito provavelmente, as diferentes comorbilidades associadas. Este facto destaca a importância de considerar os antecedentes pessoais do doente durante a sua avaliação.

Hiponatremia esteve presente em 27,2% dos doentes, achado este que, de acordo com a bibliografia, parece resultar da libertação de hormona anti-diurética no pulmão afectado.(27) Em média, constataram-se níveis diminuídos de albumina e elevados de glicemia. Como seria de esperar, a resposta inflamatória desencadeada traduziu-se num aumento dos marcadores bioquímicos de inflamação PCR, VS e ADA.

A avaliação imagiologia assumiu um papel preponderante como auxiliar quer na investigação diagnóstica quer na avaliação das repercussões da doença, tendo a Rx torácica sido solicitada em 89,2% dos doentes. A TB pulmonar cursa quase sempre com alterações na Rx torácica sendo que, virtualmente qualquer alteração radiológica, ou mesmo uma radiografia aparentemente normal pode corresponder a TB. Adicionalmente, nas formas extrapulmonares disseminadas, a Rx de tórax é frequentemente anormal.(27)

As alterações radiológicas mais frequentes foram opacidades, presentes em aproximadamente metade das radiografias efectuadas, evidenciando esboços de cavitação em 33,3%. Infiltrados pulmonares (mais frequentemente de intersticiais e micronodulares), derrame pleural, ingurgitamento hilar e calcificações foram outros achados. Na grande maioria dos casos, confirmou-se a localização preferencial dos achados, considerada na bibliografia, aos lobos superiores.(8)

Embora apresentações atípicas, quer no tipo de achados, quer na sua localização, estejam documentadas em indivíduos imunodeprimidos,(8,15) não foi possível identificar, no presente estudo, diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne a esses aspectos.

Ao longo do internamento, foram pedidos outros exames imagiológicos, nomeadamente TC do tórax, CE, abdominal e cervical, broncofibroscopia, TEP-TC e ecografia torácica, abdominal e cervical. Tendo em conta o carácter multissistémico da doença, justifica-se a requisição destes exames com o intuito de detectar precocemente o atingimento de diferentes órgãos auxiliando no diagnóstico.

A suspeita de TB pode ser baseada na clínica e nas alterações radiológicas, no entanto, o diagnóstico definitivo requer identificação do agente etiológico em amostras respiratórias ou extra-respiratórias. A identificação de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) no exame micobacteriológico directo desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce, no entanto, não confirma o diagnóstico de TB, já que outras micobactérias não-tuberculosas (MNTB) também são ácido-álcool resistentes. O método *gold-standard* para o diagnóstico continua a ser o isolamento do *M. tuberculosis* em exame cultural. Inclusivamente, este é o único método que confirma a viabilidade das micobactérias.(8)

A elevada frequência de solicitação de exame directo (96,2%) e exame cultural (94,3%), verificada no presente estudo, reflecte a importância destes métodos para o diagnóstico. Por outro lado, o tipo de amostras colhidas depende do local da doença. Em ambos, as secreções brônquicas foram o produto mais frequentemente enviado ao laboratório reflectindo a elevada frequência de TB pulmonar detectada. Verificou-se algum paralelismo, entre os dois métodos, no que respeita à natureza das amostras processadas.

Em concordância com a bibliografia(8) o exame cultural revelou maior sensibilidade na maioria das amostras. Os maiores índices de positividade foram obtidos nas amostras respiratórias (variando dos 25,7% aos 65,2%), mostrando que estes pacientes bacilíferos são transmissores. Porém, o número de transmissores pode ter sido subestimado já que amostras respiratórias não foram solicitadas em todos os doentes.

Amostras extrapulmonares apresentaram menores índices de positividade, ocorrência espectável considerando que estes produtos são habitualmente paucibacilares, acarretando dificuldades na pesquisa do bacilo, quer no exame directo, quer no exame cultural.(29)

O estudo bioquímico do líquido pleural, LCR e líquido peritoneal realizado, respectivamente, nos doentes com TB pleural, meníngea e peritoneal revelou, em média, elevação das proteínas superior a 50% do nível sérico. Em média, a glicorraquia encontrava-se diminuída. Embora, níveis baixos de glicose no LCR sejam comuns na meningite tuberculosa, no líquido pleural e peritoneal são frequentemente normais ou baixos.(2, 8) Com efeito, na

amostra analisada, estes apresentavam concentrações de glicose dentro dos parâmetros da normalidade. Os valores de LDH encontravam-se acima do limite superior.

Tanto no líquido pleural quanto no LCR identificou-se elevada contagem de leucócitos com predomínio, na maioria, de mononucleares. Ainda que este constitua um achado típico, polimorfonucleares podem ser predominantes nos estágios iniciais.(8)

O nível de ADA encontrava-se elevado nos três líquidos biológicos analisados. Com base na sua elevada acuidade diagnóstica, vários estudos têm apoiado o papel do doseamento da ADA no diagnóstico de TB, particularmente nestes líquidos biológicos onde o isolamento do bacilo pode ser difícil.(8, 29)

De igual modo, aspirados e biópsias de lesões suspeitas podem ter implicações diagnósticas, particularmente quando não for possível a obtenção do diagnóstico por técnicas menos invasivas. Os locais mais frequentemente submetidos a biópsia foram pulmão, pleura e gânglio. Na grande maioria das biópsias detectaram-se características anátomo-patológicas de processo granulomatoso crónico³ que, apesar de não serem patogónicas, perante clínica e epidemiologia sugestivas, apoiam a suspeita de TB.(8)

Para além do seu papel na confirmação do diagnóstico, um exame cultural positivo permite avaliar a sensibilidade aos antibacilares e, assim, orientar o tratamento. De acordo com a DGS, todo o doente com cultura positiva deve ter o TSA de primeira linha e todo o caso com tuberculose multirresistente deve ter TSA de segunda linha.(30) A informação relativa ao TSA estava disponível em aproximadamente metade dos doentes analisados dos quais 30% apresentaram resistência a pelo menos um antibacilar (15,2% do total da amostra), sendo a monorresistência mais comum que a polirresistência. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de resistências entre indivíduos com e sem factores de imunodepressão. Identificou-se resistência à isoniazida em 7,5%, à rifampicina em 2,5%, à pirazinamida em 12,5%, ao etambutol em 3,75% e à estreptomomicina em 11,25% dos casos testados.

Não foram identificados, na amostra analisada, casos de TBMR ou TBXDR. Com efeito, em Portugal o número de novos casos de TBMR tem vindo a diminuir, situando-se actualmente abaixo da média na União Europeia, estando praticamente circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e Lisboa.(12)

Quando analisada a terapêutica antibacilar instituída, verificou-se uma percentagem de utilização de esquema alternativo (20,9%) superior à percentagem de resistências detectadas. Esta diferença coloca em evidência que, na escolha do esquema terapêutico, além do perfil de susceptibilidade dos isolados, outros factores relacionados com a forma clínica da doença, o hospedeiro e perfil de segurança dos fármacos devem ser considerados.(31)

³ Granulomas epitelióides, rodeados de linfócitos, com necrose caseosa central.

A investigação revelou ainda que a maioria dos doentes apresentou uma evolução favorável. Todos os casos fatais apresentavam factores de imunodepressão (nomeadamente, por ordem de frequência, idade ≥ 65 , DM, neoplasia, alcoolismo, IR e imunossupressão farmacológica) concluindo-se, com significância estatística ($p=0,002$), que a presença desses factores pode determinar a evolução negativa dos doentes. Conclui-se, desta forma, com concordância da bibliografia actual sobre o tema, que, quando tratada correctamente, a TB é curável na grande maioria dos casos.(32) Contudo, certos factores, por determinarem uma acentuada redução do grau de imunidade dos indivíduos, podem comprometer o sucesso do tratamento conduzindo, eventualmente, à morte.

4.1. Limitações

A presente investigação, de carácter retrospectivo, desenvolveu-se através da consulta de processos clínicos, com informações, muitas vezes, limitadas. Por outro lado, a sua transversalidade limitou o acompanhamento dos doentes seleccionados ao período de internamento, não tendo sido documentada a evolução destes através de consultas posteriores, nomeadamente seguimento em consulta externa.

A TB é uma doença cujo internamento hospitalar se reserva à fase potencialmente infectante e, transversalmente, às situações cuja gravidade o justifique. Este estudo centrou-se na análise dos casos de TB nos doentes internados pelo que a amostra apresenta tamanho potencialmente reduzido quando comparado à totalidade de indivíduos diagnosticados. Esta situação poderá dificultar, assim, a extrapolação dos dados obtidos à população geral de doentes com TB.

4.2. Conclusão e perspectivas futuras

Embora a TB quando tratada correta e atempadamente seja curável, pode evoluir desfavoravelmente particularmente em indivíduos portadores de factores que, por determinarem uma acentuada redução do grau de imunidade, comprometem o sucesso do tratamento, conduzindo eventualmente à morte. Uma vez que o controlo da TB depende do diagnóstico precoce e do início do tratamento adequado, de modo a reduzir as fontes de infecção e o risco de transmissão, é importante não menosprezar esta patologia, muito particularmente nos doentes imunodeprimidos. Para isso, apela-se a uma maior sensibilização para a doença entre os profissionais de saúde, salientando a importância da avaliação das comorbilidades, antecedentes pessoais e comportamentos de risco nestes doentes, bem como de um elevado índice de suspeição.

No sentido de colmatar as dificuldades encontradas, considero que este estudo deve constituir um incentivo para futuras investigações.

Estudos posteriores deverão incluir uma amostra mais abrangente, com inclusão não só dos doentes internados mas também daqueles tratados em ambulatório.

A alteração da direccionalidade da investigação seria igualmente benéfica, optando-se por estudos prospectivos, de forma a obter informação de melhor qualidade e com menor risco de omissão de dados.

Por fim, identifica-se a importância da realização de um estudo longitudinal, com observações repetidas ao longo do tempo, não só no momento do diagnóstico e eventual internamento, mas também ao longo de consultas posteriores, de forma a obter mais informação e possibilitar uma caracterização mais precisa da história natural e evolução da doença.

5. Bibliografia

1. Jordao L, Vieira OV. Tuberculosis: new aspects of an old disease. *Int J Cell Biol.* 2011;2011:1-13.
2. Ministério da Saúde de Portugal. Tuberculose [Internet]; 2005 [cited 2014 Mar 17]. Available from:
<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosau/de/doencas/doencas+infecciosas/tuberculose.htm>.
3. Santic Z, Galic K. Epidemiology of Tuberculosis During the Period 1703-2011: Honoring the World Tuberculosis Day. *Mater Sociomed.* 2013;25(4):291-4.
4. Harries A, Maher D, Graham S. *TB/HIV: a clinical manual.* Geneva: World Health Organization; 2004.
5. Nunn P, Gicheha C, Hayes R, Gathua S, Brindle R, Kibuga D, et al. Cross-sectional survey of HIV infection among patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. *Tuber Lung Dis.* 1992;73(1):45-51.
6. Harries AD, Nyangulu DS, Kangombe C, Ndalama D, Wirima JJ, Salaniponi FM, et al. The source of HIV-related tuberculosis: a cohort study in a district general hospital in Malawi. *Ann Trop Med Parasitol.* 1997;91(7):771-6.
7. Tam CM, Leung CC, Noertjojo K, Chan SL, Chan-Yeung M. Tuberculosis in Hong Kong-patient characteristics and treatment outcome. *Hong Kong Med J.* 2003;9(2):83-90.
8. Bento J, Silva AS, Rodrigues F, Duarte R. Métodos diagnósticos em tuberculose. *Acta Med Port.* 2011;24(1):145-54.
9. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2007.
10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
11. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. *Indian J Med Res.* 2013;137(3):455-93.
12. Direcção-Geral de Saúde. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose - Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho. Lisboa: Ministério da Saúde; 2013.

13. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(11):1445-54.
14. Norbis L, Miotto P, Alagna R, Cirillo DM. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. *New Microbiol.* 2013;36(2):111-20.
15. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2).
16. Oliveira A. *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação - Teoria e Aplicações.* Lisboa: Lidel; 2009.
17. Maroco J. *Análise Estatística com a utilização do SPSS. 2ª ed.* Lisboa: Silabo; 2003.
18. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):3-16.
19. Leite CQF, Telarolli Junior R. Aspectos epidemiológicos e clínicos da tuberculose. *Rev Bras Cienc Farmac.* 1998;18(1):17-28.
20. Rieder HL. *Bases epidemiológicas do controle da tuberculose.* Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2001.
21. Severo N, Leite C. Caracterização da população portadora de tuberculose do município de Américo Brasiliense/SP, no período de 1992 a 2002. *Rev Cienc Farm Basica Apl.* 2009;26(1):83-6.
22. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS.* 1998;12(1):29-33.
23. Sos G, Arvieux C, Cazalets C, Cador B, Delaval P, Michelet C. Factors of immunodepression in patients with tuberculosis. *Presse Med.* 2005;34(6):420-4.
24. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun.* 2011;79(4):1407-17.
25. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res.* 2005;121(4):550-67.
26. de Noronha AL, Bafica A, Nogueira L, Barral A, Barral-Netto M. Lung granulomas from Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 co-infected patients display decreased in situ TNF production. *Pathol Res Pract.* 2008;204(3):155-61.
27. American, Thoracic, Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1376-95.

28. Onwubalili JK. Untreated tuberculosis may be associated with lymphopenia, not lymphocytosis. *Afr J Med Med Sci.* 1990;19(3):181-3.
29. Pai M, Ramsay A, O'brien R. Evidence-based tuberculosis diagnosis. *PLoS Med.* 2008;5(7):1043-9.
30. Direcção-Geral de Saúde. Circular Normativa N° 09/DT - Resistência aos Antibióticos em Tuberculose. Lisboa: Ministério da Saúde; 2000.
31. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M, et al. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol.* 2010;16(4):559-72.
32. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PloS one.* 2011;6(4):e17601.

6. Anexos

Anexo I - Valores de referência dos parâmetros hematológicos e bioquímicos

Parâmetro laboratorial	Valores de referência
Leucócitos (10 ⁹ /L)	4,0-10,0
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	1,5-8,0
Linfócitos (10 ⁹ /L)	0,8-4,0
Monócitos (10 ⁹ /L)	0,0-1,2
Eritrócitos (10 ¹² /L)	H: 4,31-6,40 F: 3,85-5,20
Hemoglobina (g/dL)	H: 13,6-18,0 F: 11,5-16,0
Hematócrito (%)	H: 39,8-52,0 F: 34,7-46,0
VCM (fL)	80,0-97,0
HCM (pg)	26,0-34,0
CHCM (g/dL)	32,0-36,0
RDW (%)	11,5-15,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	140-440
Na ⁺ (mmol/L)	135-145
Cl ⁻ (mmol/L)	99-110
AST/GOT (U/L)	0-38
ALT/GPT (U/L)	0-41
LDH (U/L)	240-480
FA (U/L)	40-129
GGT (U/L)	7-66
Bilirrubina total (mg/dL)	0,00-1,10
Ureia (mg/dL)	13-43
Creatinina (mg/dL)	0,9-1,4
Glicose (mg/dL)	70-100
Albumina (g/dL)	3,4-4,8
PCR (mg/dL)	0,00-0,75
VS (mm/H)	0-20
ADA (U/L)	4,8-23,1