



ARTIGO ORIGINAL

## Impacto da diabetes na forma de apresentação da tuberculose em doentes hospitalizados

S. Carreira\*, J. Costeira, C. Gomes, J.M. André e N. Diogo

Serviço de Pneumologia II, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente, Lisboa, Portugal

Recebido a 9 de agosto de 2011; aceite a 22 de março de 2012

Disponível na Internet a 19 de maio de 2012

### PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose;  
Diabetes mellitus;  
Padrão imagiológico;  
TB-MDR;  
Mortalidade

### Resumo

**Introdução:** A diabetes mellitus (DM) é um fator de risco para a tuberculose (TB) e pode modificar a sua forma de apresentação. O objetivo deste estudo foi o de compreender a influência da DM nos aspetos clínicos, imagiológicos e de tratamento da TB em doentes hospitalizados.

**Material e métodos:** Num estudo retrospectivo, revimos os processos clínicos de 123 doentes com TB e DM, internados entre 2000 e 2008. Este grupo foi comparado com outro constituído por 123 doentes com TB e sem DM.

**Resultados:** Apesar de em ambos os grupos ter predominado o envolvimento pulmonar multilobar, registaram-se mais casos de envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores nos diabéticos do que nos não diabéticos (10,6% vs 3,3%  $p = 0,03$ ). As lesões cavitadas foram menos frequentes (63,4% vs 82,1%  $p = 0,01$ ) e as manifestações extrapulmonares da TB mais frequentes (28,5% vs 16,3%  $p = 0,02$ ) nos diabéticos, comparativamente com os não diabéticos. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que concerne ao diagnóstico de TB multirresistente (MDR-TB) e ao surgimento de efeitos adversos da terapêutica antibacilar. A mortalidade intra-hospitalar foi superior nos diabéticos (8,1% vs 0,8%  $p = 0,01$ ). No entanto, utilizando a regressão logística binária, só houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em relação à variável MDR-TB.

**Conclusão:** Este estudo mostrou que a DM pode alterar alguns aspetos clínicos e imagiológicos da forma de apresentação da TB em doentes hospitalizados. O envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores e as manifestações extrapulmonares da TB foram mais frequentes nos diabéticos do que nos não diabéticos.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [sbcarreira@gmail.com](mailto:sbcarreira@gmail.com) (S. Carreira).

**KEYWORDS**

Tuberculosis;  
Diabetes mellitus;  
Radiological features;  
MDR-TB;  
Mortality

**Impact of Diabetes on the presenting features of tuberculosis in hospitalized patients****Abstract**

*Introduction:* Diabetes mellitus (DM) is a risk factor for tuberculosis (TB) and may modify its presenting features. The aim of this study was to find out the influence of DM on clinical, radiological and treatment features of TB in hospitalized patients.

*Material and methods:* In a retrospective study we reviewed the records of 123 patients with TB and DM admitted from 2000 to 2008 and compared this group with another one of 123 patients with TB without DM.

*Results:* Although in both groups multilobar lung lesions predominated, there were more cases of isolated lower lung field (LLF) involvement in diabetics than in nondiabetics (10.6% vs 3.3%  $p=0.03$ ). Cavitory lesions were less frequent (63.4% vs 82.1%  $p=0.01$ ) and extra-pulmonary TB manifestations were more frequent (28.5% vs 16.3%  $p=0.02$ ) in diabetics than in nondiabetics. There were no significant differences between groups regarding multidrug resistant - TB (MDR-TB) and adverse effects of anti-tuberculosis drugs. The in-hospital mortality was higher in diabetics (8.1% vs 0.8%  $p=0.01$ ), but using a binary logistic regression there was significant difference in mortality only in respect to the variable MDR-TB.

*Conclusions:* This study showed that DM affected some clinical and radiological presenting features in hospitalized TB patients. LLF involvement and extra-pulmonary TB manifestations were more frequent in diabetic patients than in nondiabetic ones.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introdução**

Nas últimas décadas, a incidência da tuberculose (TB) diminuiu em alguns países desenvolvidos, mas aumentou em países com elevada taxa de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)<sup>1</sup>.

A diabetes mellitus (DM) é atualmente uma doença crónica importante sobretudo nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, a sua prevalência também tem aumentado<sup>1</sup>.

Susruta, médico indiano (600 d.C.), foi provavelmente o primeiro a estabelecer uma associação entre TB e DM<sup>2</sup>.

Vários estudos têm mostrado que a prevalência de TB nos diabéticos, especialmente naqueles com reduzido controlo glicémico, é maior do que na população não diabética<sup>1,3</sup>. Em alguns estudos de caso-controlo, os autores concluíram que o risco relativo de desenvolver TB é superior (entre 2,44 e 8,33) nos doentes diabéticos do que nos não diabéticos<sup>1</sup>.

A DM é responsável por uma disfunção do sistema imunitário, que pode aumentar a suscetibilidade para a TB. As principais alterações imunológicas na DM são: disfunção das células polimorfonucleares, diminuição do número de monócitos periféricos com alteração da fagocitose, diminuição da transformação blástica dos linfócitos e defeito na função de opsonização do complemento. A fisiologia pulmonar está igualmente alterada nos doentes diabéticos<sup>2</sup>.

Simultaneamente, a TB pode aumentar os níveis de glicemia e fazer despoletar uma «DM latente» ou ser um fator para a sua descompensação. A febre, a inatividade e a desnutrição estimulam a produção de hormonas de stress que são responsáveis por um aumento da glicemia. Os níveis plasmáticos de interleucina-1 e de fator de necrose tumoral-alfa estão aumentados nas formas graves de TB, o que pode estimular a produção de hormonas anti-insulina. Os antibacilares também influenciam o controlo glicémico.

A rifampicina, indutor do sistema enzimático microsomal hepático, aumenta o metabolismo das sulfonilureias e das biguanidas<sup>2,4</sup>. Por outro lado, a DM pode ter um efeito negativo no tratamento da TB, uma vez que a hiperglicemia diminui a biodisponibilidade da rifampicina<sup>4</sup>. A pirazinamida pode provocar hipoglicemia, com dificuldade no controlo da glicemia<sup>2,5</sup>.

É conhecido que a DM pode modificar a apresentação clínica da TB<sup>6</sup>. A DM tem sido associada a um risco aumentado de falência do tratamento antibacilar, de recidiva da TB e de mortalidade<sup>1</sup>.

Os padrões imagiológicos da TB nos doentes diabéticos também podem ser diferentes, questão reportada primeiramente por Sosman e Steidl. Estes autores observaram uma maior frequência de envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores nos doentes diabéticos<sup>7</sup>.

O objetivo deste estudo foi o de compreender a influência da DM nos aspetos clínicos, imagiológicos e de tratamento da TB nos doentes hospitalizados.

**Material e métodos**

Este estudo retrospectivo foi conduzido no Serviço de Pneumologia II do Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital Pulido Valente. Revimos todos os processos clínicos (123) de doentes com diagnóstico, à data da alta, de TB pulmonar e DM, internados entre 2000 e 2008. Comparámos este grupo com um grupo controlo constituído por 123 doentes com TB e sem DM, selecionado de forma randomizada a partir de uma base de dados em que constavam todos os doentes com TB e sem DM, internados no mesmo período.

Os doentes com infeção por VIH foram excluídos de ambos os grupos. Os doentes oncológicos não foram excluídos, no entanto nenhum destes se encontrava sob quimioterapia ou

radioterapia. Nenhum doente estava sob outra terapêutica imunossupressora antes do internamento.

Foram incluídos no grupo dos diabéticos os doentes que apresentavam um dos seguintes critérios: história prévia de DM sob terapêutica com insulina e/ou antidiabético oral à data da admissão; duas ou mais glicemias em jejum superiores a 126 mg/dl durante o internamento.

### Parâmetros revistos

Através da consulta dos processos clínicos dos doentes, compararam-se os 2 grupos de doentes no que concerne aos seguintes parâmetros: idade, sexo, imigração, localização das lesões pulmonares, cavitação, manifestações extrapulmonares da TB, TB multirresistente (MDR-TB), efeitos adversos dos antibióticos, duração média do internamento e mortalidade intra-hospitalar.

### Interpretação radiográfica

Os padrões radiográficos foram obtidos por telerradiografia de tórax postero-anterior efetuada em todos os doentes, à data do diagnóstico e por tomografia computadorizada (TC) de tórax, realizada em 30% dos doentes em cada grupo. As telerradiografias de tórax e as TC de tórax foram interpretadas por 2 investigadores.

Considerámos 3 possíveis distribuições das lesões pulmonares: envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores, envolvimento isolado dos campos pulmonares superiores e envolvimento multilobar. Na telerradiografia de tórax postero-anterior, a área correspondente aos campos pulmonares inferiores foi definida como aquela que se localizava abaixo de uma linha imaginária traçada entre os hilos e que incluía a região para-hilar.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 15.0. As diferenças estatísticas entre os 2 grupos foram avaliadas através dos testes *T de Student* e *Qui-Quadrado* e por regressão logística binária (nível de significância  $p < 0,05$ ).

Não foi necessária aprovação ética.

### Resultados

No grupo de estudo, 99 doentes (80,5%) tinham diagnóstico de DM prévio à admissão e em 24 (19,5%) o diagnóstico foi confirmado durante o internamento (13 referiam ter DM, mas não realizavam terapêutica antidiabética à admissão e 11 desconheciam ter a doença). Dos 99 doentes que tinham diagnóstico de DM previamente à admissão, 74 realizavam terapêutica com antidiabéticos orais e 25 com insulina. Durante o internamento, 78 doentes (63,4%) foram tratados com insulina, 41 (33,3%) com antidiabéticos orais e 4 (3,3%) apenas com dieta.

A idade média dos doentes diabéticos foi de  $59,2 \pm 14,4$  anos e a dos não diabéticos de  $41,4 \pm 13,8$  anos. Apesar dos diabéticos serem tendencialmente mais velhos, a diferença não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 1** Distribuição radiográfica das lesões da TB nos doentes diabéticos e não diabéticos

Distribuição das lesões	Diabéticos	Não diabéticos	p
Multilobar	89 (72,3%)	92 (74,8%)	
Envolvimento isolado dos campos pulmonares superiores	21 (17,1%)	27 (22,0%)	
Envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores	13 (10,6%)	4 (3,2%)	$p = 0,03^*$

\* Diferença entre os três tipos de distribuições das lesões, comparando o grupo dos diabéticos com o dos não diabéticos.

Verificou-se a existência de 87 doentes do sexo masculino (70,7%) no grupo dos diabéticos e de 86 (69,9%) no grupo dos não diabéticos. A diferença não foi estatisticamente significativa.

O grupo dos não diabéticos apresentava 38 imigrantes (30,9%) e o grupo dos diabéticos 19 (15,5%). A diferença foi considerada estatisticamente significativa. Os imigrantes provinham na maioria de países africanos.

A distribuição radiológica das lesões pulmonares foi distinta nos 2 grupos (tabela 1). Em ambos os grupos predominou o envolvimento pulmonar multilobar, no entanto registaram-se mais casos de envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores nos diabéticos do que nos não diabéticos (10,6% vs 3,3%  $p = 0,03$ ).

Foram observadas lesões cavitadas em 101 doentes (82,1%) do grupo dos não diabéticos e em 78 (63,4%) do grupo dos diabéticos, diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

Registaram-se manifestações extrapulmonares em 35 diabéticos (28,5%) e em 20 não diabéticos (16,3%). Esta diferença também foi estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ). As manifestações extrapulmonares são apresentadas na tabela 2.

Foi diagnosticada MDR-TB em 5 doentes (4,1%) no grupo dos diabéticos e destes, 2 corresponderam a casos de TB extensivamente resistente (XDR-TB). No grupo dos não diabéticos, registaram-se 6 casos (4,9%) de MDR-TB e destes, 4 corresponderam a XDR-TB. A diferença entre os 2 grupos não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 2** Manifestações extrapulmonares da TB nos doentes diabéticos e não diabéticos

Manifestações extrapulmonares da TB	Diabéticos	Não diabéticos	p
Total	35	20	$p = 0,02$
Ganglionar	15	14	
Pleural	14	6	
Brônquica	2	0	
Pleural e pericárdica	2	0	
Suprarenal	1	0	
Laríngea	1	0	

Registaram-se 13 casos (10,6%) de reações adversas aos antibióticos no grupo dos diabéticos e 15 (12,2%) no grupo dos não diabéticos. A diferença não foi estatisticamente significativa. No grupo dos diabéticos, as reações adversas aos antibióticos foram hepáticas (4 casos), gastrointestinais (4 casos), renais (2 casos) e outras (3 casos).

A duração do internamento foi semelhante nos 2 grupos (diabéticos:  $25,7 \pm 20,7$  dias; não diabéticos:  $25,6 \pm 22,5$  dias).

A mortalidade intra-hospitalar foi de 8,1% (10 doentes) no grupo dos diabéticos e de 0,8% (1 doente) no grupo dos não diabéticos. A diferença entre os 2 grupos foi considerada estatisticamente significativa ( $p=0,01$ ). No grupo dos diabéticos, 6 dos 10 doentes morreram de causa diretamente relacionada com a TB. As causas de morte nos restantes 4 doentes diabéticos foram cancro do pulmão em fase avançada (2 doentes), tromboembolismo pulmonar (1 doente) e acidente vascular cerebral (1 doente). A causa de morte do doente não diabético esteve diretamente relacionada com a TB.

Relativamente à mortalidade, efetuámos uma regressão logística binária com as seguintes variáveis dependentes: idade, diagnóstico de DM, localização das lesões pulmonares, cavitação, manifestações extrapulmonares da TB, MDR-TB e reações adversas aos antibióticos. Registou-se diferença estatisticamente significativa na mortalidade apenas em relação à variável MDR-TB. Os doentes com MDR-TB apresentaram um risco relativo de mortalidade de 9,47 (95% CI 1,48-60,6), comparativamente com os sem MDR-TB. Assim, morreram 18,2% dos doentes com MDR-TB, comparativamente com 3,8% dos doentes sem MDR-TB ( $p = 0,02$ ).

Comparámos também o grupo de 99 doentes que realizava terapêutica antidiabética previamente ao internamento com o grupo de 24 que não efetuava terapêutica, no que concerne aos seguintes parâmetros: localização das lesões pulmonares, cavitação, manifestações extrapulmonares da TB, MDR-TB, efeitos adversos dos antibióticos e mortalidade intra-hospitalar. Verificámos que a única diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos foi a presença de manifestações extrapulmonares. Os doentes que não realizavam terapêutica antidiabética previamente ao internamento apresentaram, com maior frequência, manifestações extrapulmonares ( $p = 0,037$ ).

## Discussão

O principal aspeto verificado neste estudo foi o de que a DM alterou a forma de apresentação da TB em doentes hospitalizados, o que se traduziu numa maior frequência de manifestações extrapulmonares da TB e de envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores. Os doentes diabéticos também apresentaram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar superior.

Apesar de ser retrospectivo, as principais mais-valias deste estudo foram o tamanho da amostra, a qualidade da recolha dos dados e a inclusão de um grupo controlo. A maior limitação relacionou-se com o facto de o grupo de estudo e grupo controlo não estarem equiparados em relação à idade e etnia.

A literatura descreve 3 categorias relativamente a doentes hospitalizados com hiperglicemia: diagnóstico prévio de DM, desconhecimento prévio do diagnóstico de DM e hiperglicemia associada ao internamento. Após a alta, é importante distinguir o grupo 2 do grupo 3. Tendo em conta que este estudo foi retrospectivo e que os doentes foram seguidos após a alta em outras instituições de saúde, não se teve acesso ao seu estado glicémico posterior. Assim, não foi possível confirmar se os doentes que desconheciam ter DM à admissão eram realmente diabéticos ou tinham apresentado apenas hiperglicemia associada ao internamento. De modo a minimizar esta questão, comparámos o grupo de 99 doentes que realizava terapêutica antidiabética previamente à admissão com o grupo de 24 que não a efetuava, relativamente a diversos parâmetros. Verificámos que a única diferença estatisticamente significativa foi a presença de manifestações extrapulmonares.

Tal como em outras publicações, o presente estudo revelou uma taxa superior de envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores no grupo dos diabéticos, comparativamente com o dos não diabéticos. Numa das maiores séries publicadas, Aktoğ̈u et al. encontraram uma taxa superior de envolvimento dos campos pulmonares inferiores pela TB nos diabéticos, comparativamente com os não diabéticos (11% e 5,3% respetivamente)<sup>8</sup>. Singla et al. observaram no seu estudo que o envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores era significativamente mais frequente nos doentes diabéticos do que nos não diabéticos (23,5% vs 2,4%)<sup>6</sup>. Pérez-Guzmán et al. também mostraram no seu estudo que os diabéticos tinham uma taxa superior de lesões dos campos pulmonares inferiores do que os não diabéticos (19% vs 7%)<sup>9</sup>.

Contrariamente aos dados dos trabalhos de Singla<sup>6</sup> e de Pérez-Guzmán<sup>9</sup>, que mostraram uma frequência significativamente superior de lesões cavitadas no grupo dos diabéticos comparativamente com o dos não diabéticos, o presente estudo revelou uma frequência inferior de cavitação nos diabéticos.

Outro aspeto clínico relevante foi o da frequência de manifestações extrapulmonares ter sido superior nos doentes diabéticos do que nos não diabéticos.

A explicação encontrada para os achados radiológicos e para a frequência de manifestações extrapulmonares nos doentes diabéticos pode estar relacionada com o facto de a DM conferir algum grau de imunossupressão<sup>2</sup>. A forma de apresentação clínica e radiológica da TB nos doentes diabéticos partilha alguns aspetos com aquela observada nos doentes infetados pelo VIH. Neste grupo específico, à medida que a imunidade diminui, os doentes têm maior probabilidade de apresentar manifestações radiológicas atípicas, como a presença de infiltrados pulmonares sem cavitação e sem envolvimento preferencial dos campos pulmonares superiores<sup>10,11</sup>.

Convencionalmente, é referido que nos doentes diabéticos há maior incidência de resistência aos antibióticos<sup>12</sup>. Zhang et al. observaram uma taxa de MDR-TB superior nos doentes diabéticos do que nos não diabéticos (17,7% vs 8,4%)<sup>13</sup>. No entanto, no presente estudo, tal como no de Singla, não se registou diferença significativa entre os doentes diabéticos e não diabéticos quanto ao diagnóstico de MDR-TB<sup>6</sup>. A disparidade de resultados obtidos não encontra fundamentação científica plausível, pelo que se justifica a

realização de mais estudos sobre a frequência de MDR-TB em doentes diabéticos.

Não se registaram também diferenças significativas entre os 2 grupos, relativamente à presença de reações adversas aos antibióticos. É de salientar a escassez de dados publicados referentes a este aspeto.

Verificámos que a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi significativamente superior no grupo de doentes diabéticos e que as suas causas foram maioritariamente relacionadas com a TB. No entanto, utilizando a regressão logística binária, registou-se diferença estaticamente significativa na mortalidade apenas em relação à variável MDR-TB. Dooley et al. mostraram no seu estudo que os doentes com DM apresentavam um risco de mortalidade duas vezes superior aos não diabéticos<sup>1</sup>.

## Conclusão

Em conclusão, este estudo mostrou que a DM pode alterar alguns aspetos clínicos e imagiológicos da forma de apresentação da TB em doentes hospitalizados. O envolvimento isolado dos campos pulmonares inferiores e as manifestações extrapulmonares da TB foram mais frequentes nos diabéticos do que nos não diabéticos.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Dooley K, Tang T, Golub J, Dorman S, Cronin W. Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Patients with Active Tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:634-9.
2. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and Diabetes: An Appraisal. *Ind J Tub.* 2000;47:3-8.
3. Turner WM. Pulmonary tuberculosis diabetes mellitus. *Q J Med.* 1951;26:31.
4. van Crevel R, Alisjahbana B. More on tuberculosis. *The Lancet.* 2008;371:647-8.
5. Pestana E. A Tuberculose em Grupos Epidemiológicos Particulares. Em: Pina J. A Tuberculose na Viragem do Milénio. Lisboa, Portugal: Lidel; 2000. p. 501-12.
6. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh M, Shaikh M, Osman M. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:74-9.
7. Sosman MC, Steidl JH. Diabetic tuberculosis. *Am J Roentgenol.* 1927;17:625.
8. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Kose T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5480 cases. *Eur Respir J.* 1996;9:2031-5.
9. Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama M, Vargas M. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:455-61.
10. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology.* 1994;193:115-9.
11. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:326-31.
12. Bashar M, Alcabes P, Rom W, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest.* 2001;120:1514-9.
13. Zhang Q, Xiao H, Sugawara I. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai Pulmonary Hospital. *China Jpn J Infect Dis.* 2009;62:390-1.