

---

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

# Análise da mortalidade numa unidade hospitalar de tuberculose

## Analysis of mortality in a hospital tuberculosis unit

CARLOS GOMES<sup>1</sup>, MOTA ANDRÉ<sup>1</sup>, NELSON DIOGO<sup>1</sup>, MANUELA MARQUES<sup>1</sup>, FRANCISCO GUERREIRO<sup>2</sup>, JAIME PINA<sup>3</sup>

Serviço de Infecçiology Respiratória (Unidade de Tuberculose): Director – Dr. Jaime Pina  
Departamento de Pneumologia: Directora – Prof<sup>a</sup>. Doutora Maria J. M. Gomes  
Hospital de Pulido Valente, Lisboa.

---

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia com o Grau de Consultor

<sup>2</sup> Interno do Internato Complementar de Pneumologia

<sup>3</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia

Recebido para publicação: 02.03.06

Aceite para publicação: 02.05.10

### RESUMO

Efectuámos um estudo transversal que abarcou a totalidade dos doentes falecidos na nossa Unidade, de Abril de 1999 a Abril de 2001.

Analisámos: 1) características clínico-epidemiológicas referentes à idade, sexo, raça, classificação dos casos de tuberculose (baseada no sistema de notificação da OMS), dias de internamento, número de tratamentos antibacilares prévios e forma de tuberculose; 2) grupos nosológicos, de acordo com infecção VIH e/ou tuberculose multirresistente (TBMR) concomitante, patologia associada, complicações e causa de morte; 3) parâmetros laboratoriais à data da admissão (concentração de hemoglobina, neutrófilos totais, leucócitos totais, creatinina, TGO, TGP, LDH, amilase, albumina, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, CD<sub>4</sub>, carga viral e resultados do teste de sensibilidade aos antibacilares).

Foram revistos 32 processos clínicos que se distribuíram segundo 4 grupos: VIH(+)/TB-11 (34,4%); VIH(+)/TBMR-7 (21,9%); TB-10 (31,3%); TBMR-4 (12,4%). Em relação à patologia associada contabilizámos 18 casos de SIDA (56,2%), 6 com doença neoplásica e/ou imunossupressão “minor” (18,8%) e 5 casos de doença pulmonar crónica (15,6%). A causa de morte foi atribuída a uma complicação não relacionada com a tuberculose ou patologias associadas em 18 doentes (56,2%), à SIDA em 7 casos (21,9%) e à TB também em 7 doentes (21,9%).

Concluimos que o grupo cuja causa de morte foi a TB se caracterizou por ser constituído por doentes de escalão etário superior, representando casos novos a que não se associaram complicações; pelo contrário, no grupo cuja causa de morte foi a SIDA figuravam os casos de retratamento por interrupção da terapêutica antibacilar, em doentes maioritariamente mais jovens. Níveis elevados de TGO associaram-se significativamente às complicações relativas ao aparelho cardiovascular (tromboembolismo pulmonar e arritmias), assim como os valores médios mais baixos de hemoglobina se associaram às complicações de natureza infecciosa (pneumonia nosocomial, sépsis e infecção oportunista).

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (3):

**Palavras-chave:** Tuberculose; mortalidade; tuberculose multirresistente; infecção VIH.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the clinical and epidemiological characteristics associated with mortality following the in-hospital diagnosis of tuberculosis (TB).

**Design:** Descriptive study.

**Setting:** Tuberculosis Unit (Pulido Valente Hospital), Lisbon, Portugal.

**Method:** The records of all patients died between April 1999 and April 2001 were reviewed to ascertain whether there had been significant differences regarding demographic factors, WHO notification categories and prior treatment history according to Multidrug-resistant tuberculosis, HIV status, comorbid conditions, cause of death and laboratory parameters.

**Results:** The 32 study patients were divided into 4 groups: HIV/TB-11 (34,4%), HIV/MDR-TB- 7 (21,9%), TB- 10 (31,3%) and MDR-TB- 4 (12,4%). There were 6 cases of associated neoplastic disease (18,8%) and 5 patients with COPD (15,6%). The cause of death was attributed to AIDS or TB in 14 patients (43,8%) and unrelated to tuberculosis in 18 patients (56,2%).

**Conclusions:** Our data suggest that TB as a cause of death was associated with advanced age, in patients with no prior treatment history and without hospital complications. On the contrary, the group which death resulted from AIDS was formed by younger patients with noncompliant prior treatments. A significant increase of GOT levels was associated with cardiovascular complications (acute pulmonary embolism and arrhythmia) and low hemoglobin concentration predicted infectious complications (nosocomial pneumonia and opportunistic infections).

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (3):

**Key-words:** Tuberculosis; in-hospital mortality; multidrug-resistant tuberculosis; HIV infection.

## INTRODUÇÃO

Apesar de se ter iniciado, há algumas décadas a era da quimioterapia antituberculosa eficaz, a experiência clínica tem demonstrado, em múltiplas regiões e contextos epidemiológicos, que a mortalidade por tuberculose permanece elevada.

Esta constatação tem sido confirmada por numerosos estudos cujas conclusões apontam no sentido da individualização de factores preditivos associados à morte em doentes sob tratamento antibacilar.

Efectivamente, alguns factores comuns têm sido implicados ou associados à mortalidade por tuberculose: multirresistência aos antibacilares<sup>5,7,11</sup>, co--infecção pelo VIH<sup>5,6,10</sup>, apresentação clínico-radio- lógica atípica<sup>8,10,11</sup>, atraso no diagnóstico<sup>3,6,7</sup>, doença pulmonar avançada ou extra-pulmonar<sup>6,11</sup> e não adesão à terapêutica<sup>5,10</sup>.

Por outro lado, em populações com tuberculose e serologia negativa para VIH, outros factores têm sido responsabilizados como causa da morte: idade avançada<sup>8,11</sup>, malnutrição<sup>6,7</sup>, insuficiência respiratória<sup>1,15</sup> e doenças crónicas frequentemente associadas a alterações laboratoriais várias (anemia<sup>6,11</sup>, hiponatremia<sup>4</sup> e hipoalbuminemia<sup>1,5,14</sup>).

No entanto, as diferentes metodologias adoptadas, nomeadamente no que diz respeito às amostras em que se basearam os diferentes estudos, são um óbice à reprodutibilidade dos respectivos resultados, dificultando a sua generalização e transposição para diferentes populações e áreas geográficas.

Assim, e tentando contribuir para a caracterização da situação em Portugal, procedemos à análise retrospectiva da casuística dos dois primeiros anos de actividade da Unidade de Tuberculose com o objectivo de apreciar a distribuição das causas de mortalidade segundo características epidemiológicas, grupos nosológicos e alguns parâmetros laboratoriais. Por outro lado, procedemos à avaliação do grau de interacção/associação entre as causas de mortalidade e os diferentes grupos nosológicos. Por último, analisámos alguns parâmetros laboratoriais com vista à possibilidade de discriminar/predizer relações com as diferentes causas de mortalidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos um estudo transversal que abarcou a totalidade dos doentes falecidos na nossa Unidade, de Abril de 1999 a Abril de 2001.

Analisámos as características clínico-epidemiológicas (idade, sexo, raça, classificação dos casos de tuberculose baseada no sistema de notificação da OMS<sup>17</sup>, dias de internamento, número de tratamentos antibacilares prévios e forma clínica de tuberculose), grupos nosológicos (de acordo com infecção VIH e/ou tuberculose multirresistente concomitante), patologia associada, complicações, causa de morte e parâmetros laboratoriais à data da admissão (concentração de hemoglobina, leucócitos totais, creatinina, TGO, TGP, LDH, amilase, albumina, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, CD<sub>4</sub>, carga viral e resultados do teste de sensibilidade aos antibacilares).

Os doentes foram incluídos em 4 grupos: 1) Tuberculose sensível associada a infecção VIH [VIH(+)/TB]; 2) Tuberculose Multirresistente associada a Infecção VIH [VIH(+)/TBMR]; 3) Tuberculose sensível isolada [TB]; 4) Tuberculose Multirresistente isolada [TBMR].

Com vista à individualização de diferenças significativas entre estes quatro grupos comparámos: a) variáveis clínico-epidemiológicas frequentemente associadas à mortalidade por tuberculose; b) causas de morte; c) parâmetros laboratoriais à data da admissão (acima discriminados) “*versus*” causas de morte.

Os dados foram analisados usando o “*software*” SPSS 10.0® (SPSS Inc.1999). Na análise univariada utilizámos os testes de  $\chi^2$  e Anova para a comparação, respectivamente, das variáveis de tipo discreto e contínuo. Na análise multivariada, empregámos o método Log-linear com vista à discriminação de diferenças entre grupos nosológicos e causas de morte (variáveis nominais), sendo a análise discriminativa (com correcção de Bonferroni) utilizada para a identificação dos parâmetros laboratoriais associados às diferentes causas de morte ou complicações.

## RESULTADOS

Foram incluídos 32 casos, cujas características clínico-epidemiológicas e respectiva distribuição pelos 4 grupos nosológicos se discriminam na Quadro I. A média etária foi de 42,8±16,9 anos, pertencendo os doentes maioritariamente ao sexo masculino (23-71,9%) e à raça caucasiana (30-93,8%).

Em relação à patologia associada contabilizámos 18 casos de SIDA (56,3%), 6 com doença neoplásica e/ou imunossupressão “*minor*” (18,8%), 5 casos de doença pulmonar crónica (15,6%). Por outro lado, registámos 10 casos de complicações do fôro cardiovascular (31,3%) e 7 de natureza infecciosa não específica (21,9%).

Consequentemente, a causa de morte foi atribuída a uma complicação não relacionada com a tuberculose ou patologias associadas em 18 doentes (56,2%), à SIDA em 7 casos (21,9%) e à TB também em 7 doentes (21,9%).

Nos Quadros II, III, IV e V discriminamos, respectivamente, as causas de morte consoante grupos nosológicos, categorias de notificação, patologia associada e complicações.

Da análise dos dados constata-se que as complicações se distribuíram de modo relativamente uniforme em todos os grupos nosológicos, sendo a tuberculose responsabilizada por menos de metade dos óbitos nos grupos TB e TBMR e em apenas num caso de co-infecção pelo VIH (Quadro II). Por outro lado, predominaram os casos novos, constituindo-se a SIDA como a causa de morte maioritária nas situações de interrupção prévia da terapêutica antibacilar (Quadro III).

**QUADRO I**  
Caracterização clínico-epidemiológica dos quatro grupos nosológicos

Variáveis	VIH(+)/TB (n=11) (%)	VIH(+)/TBMR (n=7) (%)	TB (n=10) (%)	TBMR (n=4) (%)	Valor p
<i>Variáveis categoriais</i>					
Sexo masculino	10 (43,5)	5 (21,7)	6 (26,1)	2 (8,7)	0,31
Raça caucasiana	11 (36,7)	6 (20,0)	9 (30,0)	4 (13,3)	0,57
Toxicodependência	8 (53,4%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	0	<0,01
Classificação OMS:					
Caso novo	5 (27,8)	3 (16,7)	9 (50,0)	1 (5,5)	0,01
Recidiva/Interrupção	6 (42,9)	4 (28,6)	1 (7,1)	3 (21,4)	
Forma clínica:					
Pulmonar	6 (28,6)	3 (14,3)	8 (38,1)	4 (19,0)	0,09
Extra/Disseminada	5 (45,4)	4 (36,4)	2 (18,2)	0	
Tratamentos prévios	5 (41,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	3 (25,0)	0,08
<i>Variáveis Contínuas(?)</i>					
Idade	33,4	40,1	53,9	45,5	0,03
Tratamentos prévios (número)	0,6	0,7	0,1	2,8	0,07
Dias de internamento	10,9	23,7	15,9	73,3	<0,001

**QUADRO II**  
Causas de morte consoante os grupos nosológicos (\*)

	VIH(+)/TB (n=11) (%)	VIH(+)/TBMR (n=7) (%)	TB (n=10) (%)	TBMR (n=4) (%)
Complicação	6 (33,3)	4 (22,2)	5 (27,8)	3 (16,7)
SIDA	4 (57,1)	3 (42,9)	0	0
TB	1 (14,3)	0	5 (71,4)	1(14,3)

(\*) p=0,08

**QUADRO III**  
Causas de morte consoante categorias de notificação (OMS) (\*)

	Caso Novo (n=18) (%)	Recidiva (n=3) (%)	Interrupção (n=9) (%)	Caso Crónico (n=2) (%)
Complicação	11 (61,1)	3 (16,7)	3 (16,7)	1 (5,5)
SIDA	1 (14,3)	0	6 (85,7)	0
TB	6 (85,7)	0	0	1(14,3)

(\*) p=0,01

No que concerne à patologia de base verificámos que a patologia pulmonar crónica e as doenças neoplásicas se associaram à tuberculose como causa de morte em 95,8 % dos casos, em franco contraste com o grupo de SIDA (Quadro IV). De modo complementar, constatámos que as complicações ocorridas foram determinantes para a causa de morte, assumindo a tuberculose, associada ou não à infecção VIH, um papel de importância diminuta (Quadro V).

**QUADRO IV**

Causas de morte consoante patologia de base associada (\*)

	<b>Pulmonar</b> (n=7) (%)	<b>Neoplásica</b> (n=6) (%)	<b>SIDA</b> (n=18) (%)	<b>Ausente</b> (n=1) (%)
Complicação	4 (22,2)	3 (16,7)	10 (55,6)	1 (5,6)
SIDA	0	0	7 (100)	0
TB	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)	0

(\*) p=0,06

**QUADRO V**

Causas de morte *versus* complicações (\*)

	<b>Cardiovascular</b> (n=10) (%)	<b>Infeciosa</b> (n=7) (%)	<b>Outras</b> (n=3) (%)	<b>Ausente</b> (n=12) (%)
Complicação	9 (50,0)	6 (33,3)	3 (16,7)	0
SIDA	0	1 (14,3)	0	6 (85,7)
TB	1 (14,3)	0	0	6 (85,7)

(\*) p=0,00

No sentido de discriminar a importância relativa das patologias crónicas associadas e sua hipotética influência sobre as causas de morte (TB e/ou SIDA “*versus*” complicações), determinámos o risco relativo, cuja quantificação não atingiu significado estatístico (Fig.1).

No que diz respeito à análise discriminativa das causas de morte face aos parâmetros laboratoriais (determinados na admissão), não se evidenciaram diferenças significativas entre os diferentes grupos. O mesmo não se verificou relativamente às complicações ocorridas no decorrer do internamento, uma vez que as complicações cardiovasculares se associaram a valores significativamente mais elevados de TGO (p=0,00) (Fig.2), enquanto as de natureza infecciosa inespecífica (sépsis e/ou infecção oportunista) se verificaram em doentes com concentrações de hemoglobina mais baixas (p=0,02) (Fig.3).

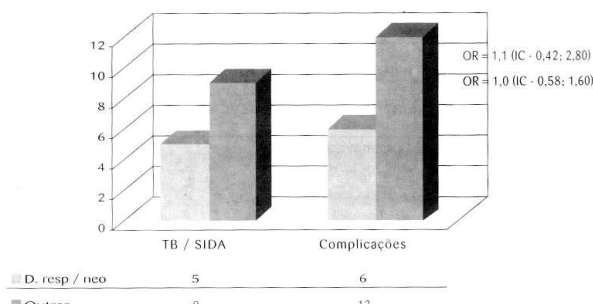


Fig. 1 - Causas de morte e patologia de base (risco relativo)

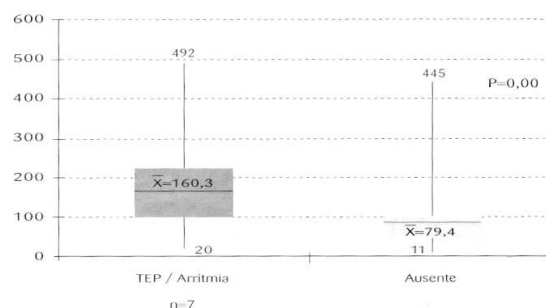
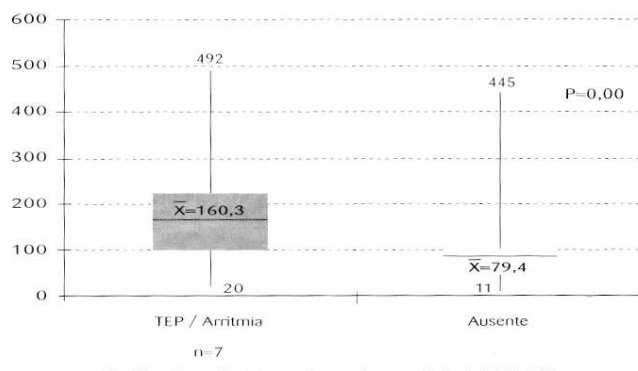


Fig. 2 - Complicações cardiovasculares e níveis de TGO (U/l)



## DISCUSSÃO

O presente trabalho veio evidenciar, face ao número total de doentes internados na nossa Unidade no respectivo período de análise (321 internamentos), uma elevada taxa de mortalidade, sobretudo no grupo da tuberculose multirresistente associada à infecção pelo VIH: [VIH(+)/TBMR]: 7/24- 29,2%; [TBMR]: 4/21- 19,0%; [VIH(+)/TB]: 11/116- 9,5%; [TB]: 10/160- 6,3%. Este facto, reflexo indubitável da vocação do Serviço de Infecçologia Respiratória, está em consonância com os dados publicados na literatura internacional, uma vez que as casuísticas são unânimes na demonstração de uma elevada mortalidade por tuberculose associada a uma significativa prevalência de co-morbilidades, nomeadamente a infecção pelo VIH<sup>1,10,11</sup>.

No entanto, a ponderação global do impacto e da evolução da mortalidade intra-hospitalar por tuberculose afigura-se extremamente dificultada, dada a escassez e o carácter parcelar dos estudos publicados em Portugal.

A este propósito apontamos, a título meramente comparativo, os dados divulgados em estudos realizados, em 1998, no Serviço de Pneumologia 2 do Hospital de Pulido Valente (com vocação na área da infecçologia respiratória)<sup>16</sup> e no Serviço de Pneumologia do Hospital de S. João<sup>18</sup>, nos quais a taxa de mortalidade associada à tuberculose se situava, respectivamente, em 4% e 4,7%.

Por outro lado, e apesar da tuberculose se poder apresentar sob formas extensas e/ou atípicas, associadas a uma mortalidade elevada por insuficiência respiratória<sup>15</sup>, a sua responsabilização como causa de morte tem sido valorizada de forma desigual, de acordo com as diferentes amostras populacionais. Assim, tal como nós, alguns autores apontam as complicações ocorridas no internamento e não relacionadas com a tuberculose, como a causa directa de morte nestes doentes<sup>1,4,12</sup>.

Em conexão com estas observações está o facto de a percentagem de doentes com patologia associada atingir proporções importantes, que vão de valores superiores a 50%<sup>11,12</sup> até 96,9% dos casos no nosso estudo. No entanto, a determinação do risco relativo das patologias de base do foro respiratório ou neoplásico comparativamente a outras patologias médicas crónicas não atingiu diferenças estatisticamente significativas face à ocorrência de complicações como causa de morte.

Uma outra observação, porventura já esperada dada a caracterização epidemiológica dos nossos doentes, consiste na estreita associação entre mortalidade atribuída ao VIH e os antecedentes de interrupção de tratamento antibacilar prévio. Efectivamente, 85,7% dos casos de morte por SIDA corresponderam a esta situação. Estes dados são corroborados por outros estudos em regiões de elevada prevalência de infecção pelo VIH, quer em África quer na Europa<sup>10,11</sup>. Por outro lado, e apesar das interpelações entre interrupção do tratamento antibacilar, tuberculose multirresistente e infecção VIH, alguns estudos têm sublinhado o facto de estas variáveis constituírem factores de risco independentes para a mortalidade dos doentes portadores de tuberculose<sup>5</sup>.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais constatámos que as alterações verificadas (TGO e concentração de hemoglobina) não se associaram à mortalidade por tuberculose propriamente dita, mas sim a complicações, o que lhes retira o eventual valor preditivo sobre o prognóstico da doença. A mesma inespecificidade lhe atribuem múltiplos estudos<sup>1,4,6</sup>, que poderão ser a tradução estatística das diferentes amostras em que se basearam. No entanto, e apesar da sua falta de reprodutibilidade, devem-nos alertar para a pesquisa e reconhecimento precoce de complicações potenciais que, seguramente, contribuem de modo significativo para o acréscimo da mortalidade em doentes internados por tuberculose.

## CONCLUSÕES

- O nosso estudo aponta para uma elevada taxa de mortalidade quer da tuberculose multirresistente isolada (19,0%) ou associada à infecção pelo VIH (29,2%), quer da tuberculose sensível associada à infecção VIH (9,5%).
- O subgrupo de doentes cuja causa de morte foi a tuberculose pertencia a um escalão etário superior, representando casos novos a que não se associaram complicações.
- No subgrupo cuja causa de morte foi a SIDA figuravam os casos de retratamento por interrupção da terapêutica antibacilar, em doentes maioritariamente mais jovens.
- Níveis elevados de TGO associaram-se significativamente às complicações relativas ao aparelho cardiovascular (tromboembolismo pulmonar e arritmias); as complicações de natureza infecciosa (pneumonia nosocomial, sépsis e infecção oportunista) estiveram associadas a valores médios significativamente mais baixos de hemoglobina.

## BIBLIOGRAFIA

1. DAVIES CE, CARPENTER JL, MCALLISTER CK, MATTHEWS J, BUSH BA, OGNIBENE AJ. Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. *Chest* 1985; 88 (5): 726-729.
2. REIKHUD VM, FEDOROVA MV. Analysis of lethality in tuberculosis. *Probl Tuberk* 1994; 6: 47-48.
3. HOOI LN, GOH KY. A hospital based audit of tuberculosis deaths. *Med J Malaysia* 1995; 50 (4): 306-313.
4. TAN KL, SIN FAI LAM KN, CHEW LS. Mortality of patients while on treatment for active tuberculosis. *Singapore Med J* 1996; 37 (3): 258-260.
5. PABLOS-MENDEZ A, STERLING TR, FRIEDEN TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA* 1996; 276 (15): 1269-1260.
6. SACKS LV, PENDLE S. Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1998; 158 (17): 1916-1922.
7. RAO VK, IADEMARCO EP, FRASER VJ, KOLLEF MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1998; 114 (5): 1244-1252.
8. VIVANCOS VELASCO R, DE ANCOS AC, PEREZ VA, ROJAS GM, RIOS MS. Tuberculosis as a cause of death. *Rev Clin Esp* 1999; 199 (12): 862.
9. SIPAK M, ROWINSKA-ZAKRZEWSKA E. Deaths from tuberculosis among permanent residents of Torun in the years 1990-1993. *Pneumonol Alergol Pol* 1998; 66 (7): 396-403.
10. LAWN SD, ACHEAMPONG JW. Pulmonary tuberculosis in adults: factors associated with mortality at a Ghanaian teaching hospital. *West Afr J Med* 1999; 18 (4): 270-274.
11. BUBOCHKIN BP, NOVOSELOV PN, ELOVSKIKH IP. Clinical and morphological characteristics of deaths in patients with tuberculosis. *Probl Tuberk* 1999; (6): 50-53.
12. MOORMAN J, EDGINTON ME. Cause of death of patients on treatment for tuberculosis: a study in a rural South African hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (9): 786-790.
13. RENTERO DB, SANCHEZ JA, SAIZ CS, PIQUER DC. Analysis of avoidable mortality in Valencia Community hospitals. *Rev Clin Esp* 2001; 201 (2): 69-74.
14. ZAHAR JR, AZOULAY E, KLEMENT E, DE LESSENCE A, LUCET JC, REGNIER B, SCHLEMMER B, BEDOS JP. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2001; 27 (3): 513-520.
15. PENNER C, ROBERTS D, KUNIMOTO D, MANFREDA J, LONG R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (3): 867-872.
16. GOMES C. A mortalidade num serviço de Pneumologia. Poster apresentado no XIV Congresso da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. *Rev Port Pneumol* 1998; IV (5): 525.
17. RIEDER HL, WATSON JM, RAVIGLIONE MC et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Eur Respir J* 1996; 9: 1097-114.
18. FERREIRA L, TINOCO N, SANTOS AR. Mortalidade da tuberculose em doentes internados. Comunicação apresentada no V Congresso de Pneumologia do Norte. *Rev Port Pneumol* 1998; IV (1): 121-122.