

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
AMAZONAS – FHEMOAM
MESTRADO EM CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA

**TUBERCULOSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: ANÁLISE DESCRITIVA EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA HIV/AIDS NA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

MÁRCIA DANIELLE DA SILVA FERREIRA

MANAUS

2015

MÁRCIA DANIELLE DA SILVA FERREIRA

**TUBERCULOSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: ANÁLISE DESCRITIVA EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA HIV/AIDS NA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Projeto de Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para obtenção do título de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*.

Orientador: **Profº. Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos**

MANAUS

2015

Ficha Catalográfica

Conteúdo: Tuberculose em Unidade de Terapia Intensiva: análise descritiva em um Hospital de Referência HIV/Aids na Amazônia Brasileira.

APRESENTAÇÃO:

Ferreira, Márcia Danielle

Tuberculose em Unidade de Terapia Intensiva: análise descritiva em um Hospital de Referência HIV/Aids na Amazônia Brasileira. Márcia Danielle Ferreira, Manaus, 2015.
79 fls

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas. Escola de Saúde do Amazonas.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia.

Título em inglês: Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a HIV/Aids reference hospital of Brazilian Amazon

1 . tuberculose grave. 2. HIV 3. Anemia. 4 . UTI.

Fonte: http://www.biblioteca.epm.br/desc_ficha_catalografica.htm

FOLHA DE JULGAMENTO**TUBERCULOSE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: ANÁLISE
DESCRITIVA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA HIV/AIDS NA
AMAZÔNIA BRASILEIRA****MÁRCIA DANIELLE DA SILVA FERREIRA**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por sua proteção, provisão e direcionamento para alcançar mais esta conquista.

Aos meus pais, pela confiança, apoio e por sempre priorizarem a minha educação. Minha mãe, em especial, por acreditar nos meus sonhos, dando-me apoio nos momentos de dificuldade.

Ao professor Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos, meu orientador, pelos ensinamentos, paciência ao longo dos últimos dois anos. Muito obrigada pela confiança e por acreditar em meu potencial.

Ao professor Dr. Afrânio Lineu Kritski, pela contribuição na construção deste trabalho, incentivo e ensinamentos incansáveis.

Ao professor Dr. Antônio Ruffino Netto, a quem eu tenho um carinho especial, por sua contribuição neste trabalho e por sempre me incentivar e confiar no meu potencial.

Ao professor Dr. Marcelo Mira, pela atenção dispensada, pelos conselhos e sugestões.

A todos os professores da Universidade do Estado do Amazonas/Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, por todo aprendizado e atenção dispensado no repasse dos conhecimentos durante as aulas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo apoio financeiro por meio de bolsa de estudo.

Aos membros da secretaria acadêmica da Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, da secretaria acadêmica da Pós-graduação em Medicina Tropical e a todos os funcionários, pelo apoio e incentivo.

A todos do Núcleo de Pesquisa em Tuberculose, pelo apoio no desenvolvimento deste estudo.

À gerência de Bacteriologia da Fundação de Medicina Tropical e a todos os funcionários, pelo apoio dispensado nos momentos da construção deste estudo.

Aos colegas da turma de Mestrado, ano 2013, por todo aprendizado e amizade, durante esta jornada de estudo.

Aos meus amigos, em especial a Alexandra Brito pelo incentivo e ajuda incansáveis na realização deste trabalho. Maria Francisca e Michele Oliveira por me auxiliarem gentilmente na coleta dos dados. Kim Machado, por me incentivar a trilhar os caminhos da pesquisa. Larissa Andrade, por me ajudar e apoiar nos momentos críticos da realização deste trabalho. Obrigada por tudo!

A todos minha eterna gratidão!

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

O projeto foi apoiado pela FAPEAM por meio de bolsa de estudo, durante os 24 meses de execução do projeto.

RESUMO

Tuberculose (TB) é reconhecida como grave problema de saúde pública. No Amazonas, em 2014, a letalidade por TB foi de 3,5/100 mil habitantes (hab), e a proporção de coinfeção TB/HIV foi de 16,2%. Dados na literatura sobre casos graves de TB atendidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são escassos. O presente estudo teve como objetivo descrever aspectos sociodemográficos, clínicos, hematológicos, laboratoriais, radiológicos e variáveis associadas à letalidade em pacientes com TB internados em UTI. Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, dos casos tratados para TB na UTI da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Amazonas, no período de 2011 a 2014. Foram considerados casos de TB pacientes com baciloscopia ou cultura positiva; ou exames clínicos, clínico-radiológicos; ou critérios histopatológicos (necropsia) compatível com TB; ou menção de TB nos registros de causa básica no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) ou diagnóstico de TB no momento da alta na UTI. As informações foram obtidas por meio de prontuários eletrônicos e dos livros de admissão da UTI. No período de estudo foram incluídos 131 pacientes. A mediana de idade foi 36,4 anos, com predomínio do sexo masculino (71%). Coinfeção TB/HIV foi observada em 91,6% dos casos, desses, 87,3% apresentaram contagem de células CD4 inferior a 200 cel/mm³ e 48,9% estavam em Tratamento Antirretroviral (TARV). Tratamento anti-TB por até 30 dias anteriores à admissão na UTI foi mencionada em 56 pacientes (49,1%). De 99 pacientes que realizaram baciloscopia, 21,2% resultaram positivos, enquanto que de 87 que realizaram cultura, 27 (31,3%) confirmaram TB. Cento e dois morreram (letalidade de 77,9%), a maioria (93,1%) em menos de 28 dias de permanência na UTI. Entre pacientes HIV positivos foi mais frequente anemia hipocrômica ($p=0,04$), e menos frequente neutrofilia ($p=0,04$) e leucocitose ($p=0,04$). Óbito precoce (<28 dias) ocorreu mais frequentemente em pacientes sem confirmação bacteriológica ($p=0,05$), na forma extrapulmonar ($p=0,06$) em pacientes do sexo feminino com anemia ($p=0,03$), em Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) ($p=0,02$) e baixa adesão a TARV ($p=0,03$). Óbito foi mais frequente em pacientes com baixa contagem de CD4 ($p=0,009$), uso de Ventilação Mecânica ($p<0,0001$) (VM), hipoalbuminemia ($p=0,005$) e trombocitopenia ($p<0,0001$). A maioria dos pacientes recebeu o diagnóstico de TB por critério clínico (75,6%). A baciloscopia e cultura tiveram baixo desempenho. A baixa confirmação laboratorial esteve associada à elevada proporção de pacientes coinfectados por HIV e à elevada letalidade. Portanto, sugere-se a implementação de protocolos clínicos que agilizem o diagnóstico e adoção de tratamento adequado para TB em pacientes atendidos em UTI.

Palavras Chaves: Tuberculose. HIV. Letalidade. UTI. Coinfeção.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is recognized as a serious public health problem. In Amazonas state, in 2014, TB mortality rate was 3.5/100,000 habitants, and the proportion of TB/HIV co-infection was 16.2%. Data in the literature on severe cases of TB treated in intensive care units (ICU) are scarce. This study aimed to describe socio-demographic, clinical, hematology, laboratory, radiological and variables associated with mortality in patients with TB in the ICU. It is a descriptive retrospective study of cases treated for TB in the ICU of Tropical Medicine Heitor Vieira Dourado Foundation (FMT-HVD), Amazonas, from 2011 to 2014. We considered TB cases patients with smear or positive culture; or/and clinical, clinical and radiological; or/and histopathological criteria (autopsy) compatible with TB; or/and basic cause of death records in the Mortality Information System (SIM) with mention of TB; or/and TB diagnosis at discharge ICU. The information was obtained through electronic medical records and ICU admission books. During the study period 131 patients were included. The mean age was 36.4 years, with a predominance of males (71%). TB/HIV co-infection was observed in 91.6% of cases, of these, 87.3% had CD4 cell counts below 200 cells / mm³ and 48.9% were antiretroviral therapy (ART). Anti-TB treatment for up to 30 days prior to ICU admission was mentioned in 56 patients (49.1%). 99 patients who were smear, 21.2% were positive, while 87 who underwent culture, 27 (31.3%) confirmed TB. One hundred and two died (mortality 77.9%), the majority (93.1%) in less than 28 days of stay in the ICU. Among HIV-positive patients were more frequent hypochromic anemia ($p = 0.04$), and less frequent neutrophil ($p = 0.04$) and leukocytosis ($p = 0.04$). Early death (<28 days) occurred more often in patients without sputum ($p = 0.05$), the extrapulmonary form ($p = 0.06$) in female patients with anemia ($p = 0.03$), Syndrome Acute Respiratory Distress (ARDS) ($p = 0.02$) and low adherence to ART ($p = 0.03$). Death was more frequent in patients with lower CD4 count ($p = 0.009$), use of mechanical ventilation (MV) ($p = <0.0001$), hypoalbuminemia ($p = 0.005$), and thrombocytopenia ($p = <0.0001$). In conclusion, most patients were diagnosed with TB by clinical criteria (75.6%). The smear and culture were underperforming. Low laboratory confirmation was associated with a high proportion of patients coinfecting with HIV and to high mortality rates. Therefore, it is suggested the implementation of clinical protocols that streamline diagnosis and adoption of appropriate treatment for TB patients treated in the ICU.

RESUMO LEIGO

Tuberculose (TB) é um problema de saúde no Brasil e no mundo. Em 2014, no Brasil, 67.966 pessoas receberam o diagnóstico de TB. No Amazonas, a taxa de novos casos de TB e de morte foi de 68,4/100 mil habitantes (hab) e 3,5/100 mil hab respectivamente, e desses, 16,2% também estavam com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). São escassos os estudos sobre pacientes graves com TB que internam em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), principalmente no Brasil. O objetivo deste estudo é descrever as características sociais, demográficas e clínicas de pacientes que internaram com TB em UTI. Trata-se de um estudo que descreve as características de pacientes com TB que internaram na UTI da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Amazonas, no período de 2011 a 2014. TB foi considerada em pessoas com exame de escarro e cultura positivos; TB compatível foi considerada nas seguintes situações: a) sintomas e exames de imagens pulmonares sugestivas de TB; b) exame de necropsia sugestiva; c) registro no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), tendo a TB como causa básica de morte; d) no registro de alta da UTI com diagnóstico de TB. As informações dos pacientes foram coletadas do prontuário eletrônico e do livro de admissão da UTI. No período do estudo, 131 pacientes com TB internaram na UTI. A maioria foi de homens (70,9%) com média de idade de 36,4 anos. A maioria também estava infectada por HIV (91,6%), e desses, 87,3% se apresentava gravemente afetado pelo vírus. Apenas 53,3% recebiam medicação para o HIV. O tratamento para TB foi oferecido a 56 pacientes (49%) nos 30 dias antes da internação na UTI. Dos pacientes que fizeram exame para TB, apenas 21,2% confirmaram a infecção por meio do escarro e 31,3% por meio da cultura. Dos 131 tratados para TB, 102 morreram (77,9%), a maioria (93,1%) em menos de 28 dias de internação na UTI. Entre os que morreram, 95,5% desenvolveram graves problemas respiratórios, 83,8% apresentaram baixos níveis de albumina e 48,1% anemia. A maioria dos pacientes admitidos na UTI recebeu o diagnóstico de TB por critério clínico, pois poucos confirmaram a infecção por meio dos exames solicitados. Isso pode ser explicado, em parte, pelo grande número de pacientes também infectados por HIV. Sabidamente, pacientes com TB e HIV, nas formas graves, carregam poucos bacilos. Todos esses fatores poderiam explicar o elevado número de morte por TB neste estudo. Portanto, sugerimos a prática de protocolos clínicos que ofereçam rapidez para o diagnóstico e adoção de tratamento adequado para TB em pacientes atendidos em UTI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Casos de tuberculose no mundo em 2013, OMS 2014.....	19
Figura 2.	Estimativa da prevalência do HIV em casos novos e recidivas de TB em 2013, OMS 2014.....	20
Figura 3.	Coeficientes de Incidência de tuberculose em 2013, OMS 2014.....	21
Figura 4.	Algoritmo das informações dos casos de tuberculose internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas de 131 pacientes com diagnósticos de TB confirmados ou não, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	38
Tabela 2	Características clínicas de 131 pacientes com diagnósticos de TB confirmados ou não, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	39
Tabela 3	Alterações hematológicas de 131 pacientes com diagnósticos de TB confirmados ou não, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	40
Tabela 4	Variáveis bacteriológicas e radiológicas de 131 pacientes com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	41
Tabela 5	Variáveis de tratamento, notificação e óbito de 131 com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	42
Tabela 6	Características dos 131 casos com diagnóstico de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	43
Tabela 7	Características laboratoriais de cultura para <i>M.tb</i> dos pacientes com diagnóstico de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	44
Tabela 8	Casos de coinfeção TB/HIV internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	45
Tabela 9	Características dos pacientes em tratamento para TB, antes da admissão na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	47
Tabela 9.1	Características dos pacientes em tratamento para TB, antes e após a admissão na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	48
Tabela 10	Características sociodemográficas dos óbitos por TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	49
Tabela 10.1	Características sociodemográficas dos óbitos e não óbitos por TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	50
Tabela 11	Descrição das características clínicas dos pacientes que foram a óbito por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	51

Tabela 11.1	Descrição das características clínicas dos pacientes segundo óbito e não óbito por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	51
Tabela 12	Características laboratoriais e radiológicas dos óbitos por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	52
Tabela 12.1	Características laboratoriais e radiológicas dos óbitos e não óbitos por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014.....	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CD4 - Linfócitos T da subpopulação celular CD4 (auxiliares)
CNS – Conselho Nacional de Saúde
DTN – Doenças Tropicais Negligenciadas
ECG – Escala de Coma de Glasgow
FAPEAM – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
FHEMOAM – Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
FiO₂ – Fração Inspirada de Oxigênio
FMT-HVD – Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado
Hab- Habitantes
Hb – Hemoglobina
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IRA – Insuficiência Respiratória Aguda
M.tb – *Mycobacterium tuberculosis*
OMS – Organização Mundial de Saúde
O₂ – Oxigênio
PVHA – Pessoas que vivem com HIV/Aids
SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SatO₂ – Saturação de Oxigênio
SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC – Sistema Nervoso Central
TARV – Tratamento Antiretroviral
TB – Tuberculose
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD – Termo de Compromisso de Utilização de Dados
TDO – Tratamento Diretamente Observado
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
VM – Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Breve Histórico da Tuberculose	15
1.2 Transmissão e Patogênese	15
1.3 Aspectos Clínicos da Tuberculose.....	16
1.4 Tuberculose – Doença Negligenciada	17
1.5 Epidemiologia da Tuberculose.....	18
1.6 Hospitalização por Tuberculose.....	21
1.7 Tuberculose em Unidade de Terapia Intensiva	22
1.8 Tuberculose em pacientes com HIV	24
1.9 Coinfecção TB/HIV em Unidade de Terapia Intensiva.....	26
1.10 Alterações hematológicas em pacientes hospitalizados com Tuberculose e HIV 27	
1.11 Desafios no controle da Tuberculose.....	29
2. OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral.....	31
2.2 Objetivos Específicos.....	31
3. MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1 Modelo de Estudo	32
3.2 População de referência	32
3.3 População de estudo	32
3.4 Critérios de inclusão	32
3.5 Critérios de exclusão	32
3.6 Definições.....	32
3.7 Procedimentos.....	33
3.8 Questões Éticas.....	37
3.9 Análise dos dados.....	37
4. RESULTADOS	38

5. DISCUSSÃO	54
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	61
7. CONCLUSÃO	62
8. COMENTÁRIOS	63
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS	74
Anexo A. Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).....	75
Anexo B. Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido (TDCLE).....	76
Anexo C. Carta de Anuência – Diretoria de Assistência Médica da FMT-HVD.	77
Anexo D. Carta de Anuência – Subgerência de Arquivo Médico da FMT-HVD.....	78
Anexo E. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.	79

1. INTRODUÇÃO

1.1 Breve Histórico da Tuberculose

No final do século XIX, a doença denominada como tísica que tem origem no grego antigo (*phthisikos*), por fazer o homem decair, consumindo-o por dentro, foi a designação apropriada para Tuberculose (TB) na época. Historicamente, as lesões ocasionadas pela TB foram consideradas diferentes. O francês René Laennec (1781-1826), por meio de autópsias observou os padrões diferenciados de lesões nos pulmões, denominados atualmente como tubérculos, além de encontrá-los em outras regiões do corpo, como coluna vertebral, intestinos e gânglios linfáticos (1).

Hipócrates, na Grécia antiga, dizia nos seus relatos: “*Um tísico nasce de outro tísico*”, fazendo alusão ao contágio da doença. No entanto, apenas em 1866 que Villemin mostrou a inoculabilidade do tubérculo, introduzindo a noção de contágio no cenário científico, que veio se confirmar nos anos seguintes pelo cientista prussiano Robert Koch, em 1882 (2).

Após vários estudos desenvolvidos com o objetivo de entender a forma e a estrutura do bacilo, no dia 24 de março de 1882, Robert Koch anunciou a sua descoberta, *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*, e posteriormente outras micobactérias foram descobertas, consideradas como responsáveis por acarretarem doença em humanos, tais como: *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, e *Mycobacterium canetti* (3).

1.2 Transmissão e Patogênese

Os pacientes com TB pulmonar bacilífera consistem na principal fonte de infecção, sendo o risco de transmissão estabelecido pelas suas características (isto é, se pacientes expectoram amostras respiratórias com bacilos ou não), pela proximidade com a pessoa fonte de infecção, pelo estado imunológico do possível hospedeiro, contato com as partículas de Wells que ficam dispersas no ar e que foram expelidas pelo portador da doença por meio da tosse, do espirro ou da fala (4). As partículas de Wells são núcleos infecciosos que se formaram a partir da evaporação das gotículas expelidas. Geralmente, essas partículas contêm de um a dois bacilos que irão ultrapassar os mecanismos de defesa e iniciar o processo patológico da infecção (5).

A patogenicidade da TB depende de variáveis que estão intimamente relacionadas ao adoecimento. Entre elas, estão condições como a patogênese, o número de bacilos, o grau de virulência do bacilo, a condição nutricional, a hipersensibilidade do organismo e a resistência natural e adquirida do indivíduo (6). A probabilidade de evoluir para o estado de doença é diretamente proporcional ao número e à virulência dos bacilos infectantes, à reação de hipersensibilidade causada pelo contato com o bacilo da TB, e inversamente proporcional à resistência natural e adquirida do indivíduo. A resistência natural é definida ao nascimento e a adquirida é referente ao produto do contato anterior com o bacilo da TB (5).

Indivíduos com o sistema imune preservado possuem menor risco de adoecer por TB ao longo da vida, em torno de 5% a 10% de chances de desenvolver a doença. No entanto, entre pacientes imunossuprimidos, como aqueles infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), as chances de progressão para a doença são maiores (30 a 50%). Inúmeros fatores estão associados à resposta imune ineficaz do hospedeiro frente à infecção por *M.tb*, mas o papel da resposta imune inata e adquirida nesse contexto ainda não está estabelecido (7).

A infecção pelo bacilo da TB pode apresentar três desfechos: a) ação da imunidade inata e adquirida eficaz, que é o primeiro mecanismo de defesa contra o bacilo; b) o indivíduo pode desenvolver a doença ou c) permanecer em estado de latência. A latência controla a infecção, mas não elimina o bacilo, que se mantém dormente e em constante processo de replicação, gerando um reservatório importante de TB (8). Se as defesas do organismo não conseguirem contê-lo, a progressão para a doença é inevitável, resultando em manifestações como infiltrados e lesões nos pulmões, aumento de gânglios linfáticos na região do tórax, infusão pleural que acarreta destruição extensa no pulmão, como também a disseminação do bacilo para outras partes do corpo (4).

1.3 Aspectos Clínicos da Tuberculose

O primeiro contato com o bacilo da TB ocorre com mais frequência na infância, momento denominado de primo-infecção. Em geral, o indivíduo raramente apresenta sintomatologia, e quando surge algum sintoma, se torna difícil reconhecê-los, exceto pelas alterações observadas nos exames de imagem do tórax (2). A forma primária da doença pode envolver os gânglios e os pulmões resultando em comprometimento

pulmonar ao assumir diferentes formas clínico-radiológicas, sendo as formas miliar e meningoencefálica as mais graves, pois se disseminam rapidamente por via hematogênica. Lesões granulomatosas são comuns e podem se estender para vários órgãos, representando risco elevado de óbito (5).

A TB primária (paucibacilar) praticamente não é contagiosa e apresenta as seguintes formas clínicas: a forma insidiosa, com manifestações inespecíficas de pouca repercussão no estado clínico do indivíduo; a forma aguda, em geral, com prognóstico reservado, especialmente quando se trata de pacientes imunossuprimidos que desenvolvem sintomas como febre alta, taquicardia e dispneia, além de apresentarem hipersensibilidade tuberculínica, que consiste em achados incomuns como manifestações cutâneas e oculares (2).

Os achados clínicos extrapulmonares se apresentam em regiões ricas em oxigênio (O₂), incluindo córtex renal, cérebro, ossos longos, vértebras, pleura e sistema linfático. O bacilo alcança essas áreas por meio das vias: linfohematogênica, responsável pela maioria das infecções; hematogênica, quando ocorre ruptura direta do vaso sanguíneo permitindo a liberação do bacilo na corrente sanguínea; e por contiguidade que sugere algumas formas cutâneas de TB (5).

A ocorrência de focos primários nos pulmões, em consequência da atuação do sistema imune para conter a infecção, é responsável pelos casos de reinfeção da TB, especialmente quando associada ao HIV. A coinfeção por HIV é um dos eventos mais importantes que contribui para a progressão da doença (7).

1.4 Tuberculose – Doença Negligenciada

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) afetam populações de todas as regiões do planeta e não apenas as regiões pobres e miseráveis do mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica várias doenças como negligenciadas e inclui: dengue, raiva, tracoma, úlcera de Buruli (infecção por *Mycobacterium ulcerans*), doença de Chagas, leishmaniose, helmintíases transmitidas pelo solo e entre outras. A TB e o HIV também são classificados como DTNs que impõem sérias limitações físicas, psicológicas, sociais e econômicas à população (9) (10).

A TB era reconhecida como problema de saúde apenas de regiões pobres, e dizimava milhares de vidas. Atualmente, sabe-se que a TB está entre as doenças

infecciosas que mais resulta em óbito, principalmente quando associada ao HIV, e a sua ocorrência alcança também os países ricos (11).

Em 2000, doenças como a TB foram prioritárias na formulação de estratégias globais de controle e eliminação de casos novos. Os altos custos com hospitalização preocuparam as autoridades sanitárias, revelando maior necessidade de pesquisas sobre a dinâmica da infecção do bacilo, principalmente quando associado ao HIV. Entre 2001 e 2011, US\$ 51,6 bilhões foram gastos em assistência à saúde com pacientes HIV positivos e US\$ 8,3 bilhões com pacientes infectados pela TB nos países em desenvolvimento. Esses valores se elevam na coinfeção TB/HIV e trazem impactos financeiros, especialmente em regiões pobres (12).

Os objetivos globais do milênio estabelecem prioridades que enfatizam a eliminação da pobreza, da fome e das doenças, com destaque para a TB e o HIV. A aquisição de novos medicamentos, vacinas e novos testes diagnósticos são algumas das estratégias para o alcance do controle e da eliminação da TB e de outras DTNs (13). As metas traçadas pelos países desenvolvidos não estabelecem somente a eliminação da TB, mas objetivam conter a coinfeção por HIV, principalmente em regiões endêmicas, onde o indivíduo HIV positivo possui maiores chances de desenvolver a TB, resultando em sérios problemas de saúde pública (14).

1.5 Epidemiologia da Tuberculose

A TB é um dos maiores problemas de saúde e acomete milhões de pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA), sendo uma das causas principais de óbitos no mundo. Segundo estimativas da OMS foi estimado 9,6 milhões de novos casos de TB em 2014, que resultou em 1,5 milhão de óbitos. O número de óbitos por TB é consideravelmente elevado, e que pode ser minimizado por diagnóstico e tratamento precoces (Figura 1). O número absoluto dos casos de TB vem diminuindo lentamente, a uma taxa média de 1,5% entre 2000 e 2014 e 2,1% entre 2013 e 2014. A redução acumulada da taxa de incidência de TB foi de 18% entre 2000 e 2014 (15).

A coinfeção TB/HIV ainda tem impacto importante na população mundial, apesar dos avanços conquistados pela descoberta e implantação de novos esquemas terapêuticos.

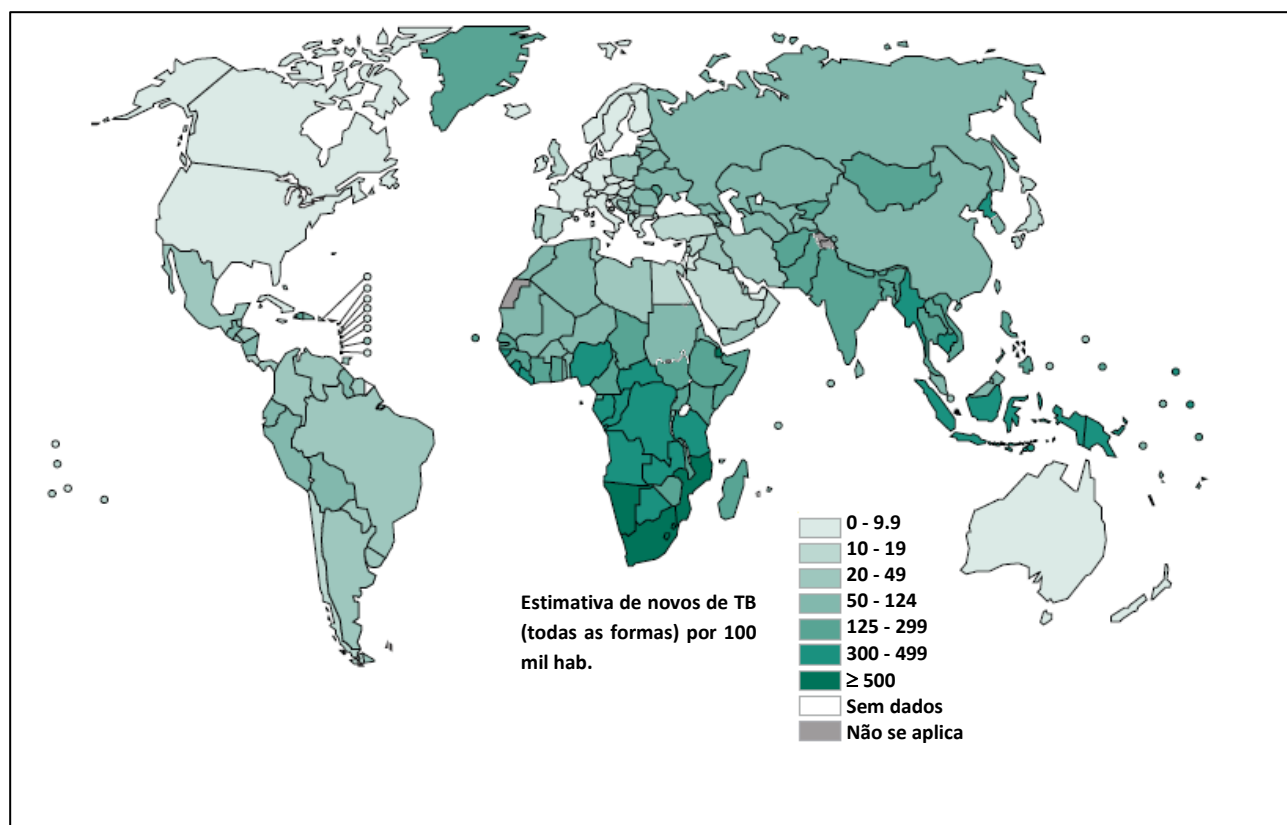


Figura 1. Casos de tuberculose no mundo em 2014, OMS 2015.

Dentre os 9,6 milhões de pessoas com diagnóstico de TB no mundo, aproximadamente 1,2 milhões de pessoas foram infectadas por HIV, com taxa de 12% em 2014. A maior proporção dos casos corresponde à região da África, com 32% dos pacientes coinfetados. Isso representa 74% dos casos de coinfeção TB/HIV no mundo. Em algumas regiões da África, mais de 50% da população com TB estão coinfetados por HIV (Figura 2). O número de pessoas que evoluíram para o óbito em 2004 foi de 570 mil, diminuindo para 390 mil em 2014, uma redução de 32%. A mortalidade em pacientes coinfetados por TB/HIV representa 25% de todas as mortes por TB. Os índices atuais indicam que a meta estabelecida pelos planos globais para reduzir para a metade o número de óbitos em pacientes coinfetados até 2015 não serão alcançadas (15).

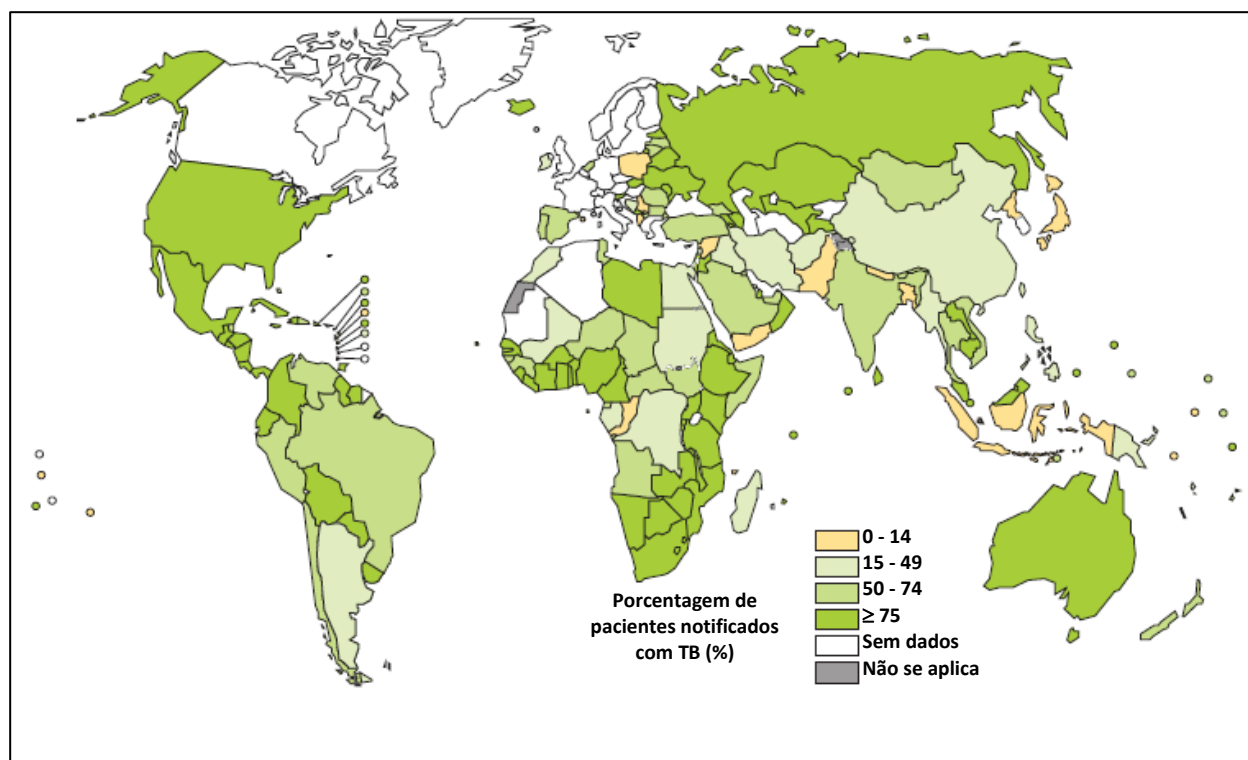


Figura 2. Pacientes com diagnóstico de TB coinfetados por HIV em 2014, OMS 2015.

O Programa Global foi aprovado pela Assembleia Mundial da Saúde em 19 de maio de 2014. Entre as metas estabelecidas para 2035 situa-se a diminuição da mortalidade por TB em 95% comparando com as taxas de 2015. No cenário internacional, segundo a OMS, as regiões da Ásia e da África concentraram a maioria dos casos diagnosticados, com 58% e 28% respectivamente. Em menores proporções encontram-se a região da Europa com 3% e a região das Américas com 3% dos casos. Os países como Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul representam os países com as maiores cargas da doença em 2014 (Figura 3) (15).

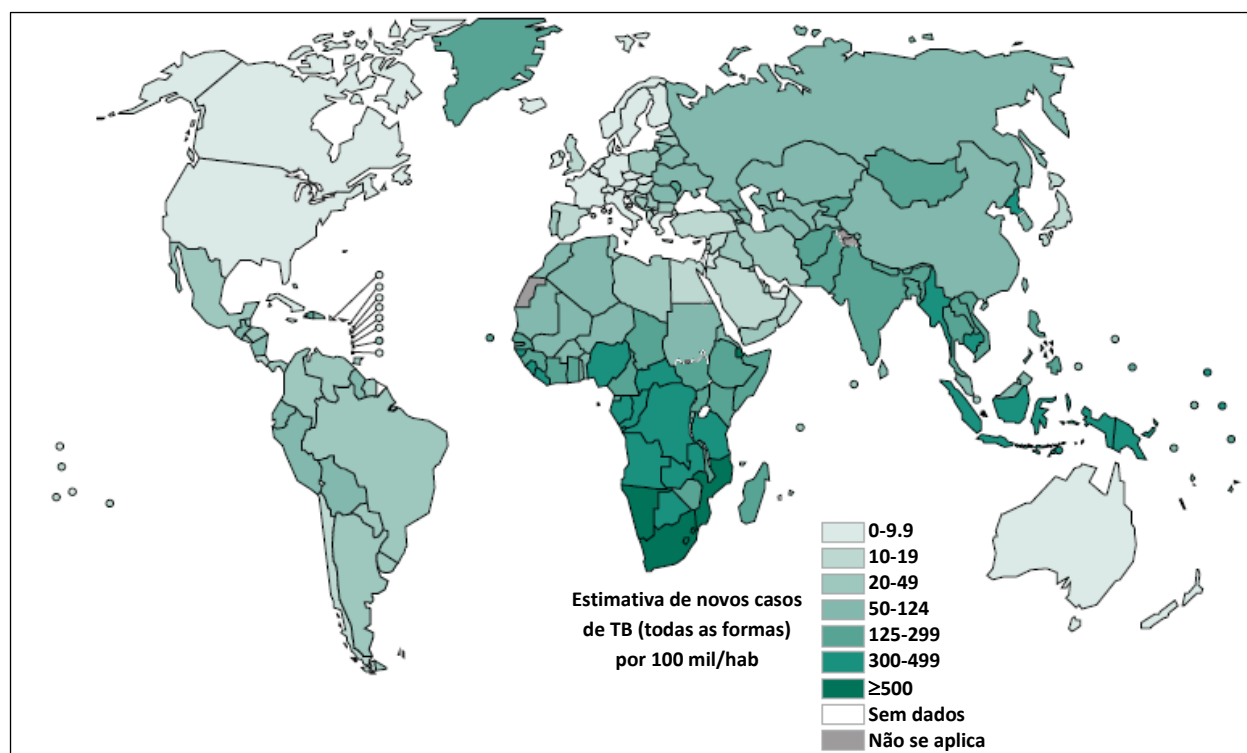


Figura 3. Coeficientes de Incidência de tuberculose em 2014, OMS 2015.

Entre os 22 países com as maiores taxas de TB no mundo, responsáveis por 80% dos casos, o Brasil ocupa a 16ª posição em números absolutos com TB. Em 2014, no Brasil, 67.966 novos casos de TB foram diagnosticados, apresentando coeficiente de incidência de 33,5/100.000 hab. Apesar do coeficiente de incidência ter diminuído, é um desafio para o Brasil reduzir o número de casos da doença, que ainda registra 73 mil novos casos por ano. A incidência da doença no país é heterogênea, tendo o Amazonas o maior coeficiente de incidência da região norte em 2014, com 68,4/100 mil hab. A cidade de Manaus está entre as 16 capitais com coeficiente de incidência acima da média nacional, com 93,8/100 mil hab. Em 2014, dos casos novos de TB testados para o HIV, 10,4% estavam coinfectados no Brasil. O Amazonas apresenta proporção de coinfeção acima da média nacional e a maior da região norte (16,2%). Entre as capitais que realizaram rastreamento para o HIV, Manaus está entre as cidades com maiores proporções no país, com 20% de coinfeção TB/HIV (16).

1.6 Hospitalização por Tuberculose

Registros históricos de TB são datados de muitos anos, sendo observada em fósseis humanos que apresentavam lesões ósseas compatíveis com a doença (17). A

identificação do bacilo da TB como agente responsável pelo adoecimento foi importante para o conhecimento do processo fisiopatológico da doença (18).

Atualmente, sabe-se da importância das variáveis não biológicas relacionadas à morbimortalidade. Na TB, por exemplo, a presença do *M.tb* não é a única variável associada ao adoecimento. A influência de variáveis sociais, econômicas e culturais também é considerada como definidor de mudanças nas condições de vida, o que pode explicar a prevalência e a incidência da doença em algumas regiões do mundo. A existência de outras variáveis responsáveis pelo aumento dos casos de TB, tais como a infecção por HIV, a pobreza, a desnutrição e a deficiência das ações de controle da TB também são decisivos para a hospitalização e o óbito (17) (18).

Atualmente, são frequentes os casos de hospitalizações por TB. A falência terapêutica em consequência da não adesão aos medicamentos reflete nos altos índices de internação, em especial, entre os casos de infecção por HIV. (19) (20). A maioria dos doentes internados por TB é do sexo masculino, sendo comum na admissão hospitalar a história de abandono do tratamento, além de relatos de dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Frequentemente, esses pacientes são graves e possuem elevado risco de óbito. Registros de casos de TB resistente aos medicamentos e atraso no diagnóstico também contribuem para o pior prognóstico (21) (22).

Entre os pacientes com TB que necessitam de internação, a coinfeção por HIV se torna um desafio, principalmente para o paciente que não faz uso regular de Tratamento Antirretroviral (TARV) (23). Em regiões endêmicas e com recursos de saúde limitados, a hospitalização e a mortalidade por HIV tendem a ser elevadas nesses casos (24). Apesar dos benefícios advindos da utilização do TARV, existem casos que precisam ser reavaliados, especialmente aqueles com história de hepatotoxicidade, em que o risco e o benefício da terapêutica são relevantes durante a hospitalização (25).

1.7 Tuberculose em Unidade de Terapia Intensiva

O número de pacientes com TB que necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é cada vez mais elevado. Uma das complicações frequentemente observadas nesses pacientes é a falência respiratória decorrente de complicações por TB. A insuficiência respiratória acompanhada de outras

comorbidades é uma variável determinante no aumento da mortalidade hospitalar (26). Para diminuir a ocorrência dessas complicações em pacientes com TB é fundamental a realização do diagnóstico em tempo hábil. No entanto, é cada vez mais comum a admissão de pacientes com diagnóstico tardio de TB nas UTIs resultando em aumento no tempo de internação e nos índices de óbitos em decorrência do agravo clínico (27). O comprometimento pulmonar, em decorrência da TB grave, aumenta as chances de óbito entre os pacientes admitidos na UTI. O acometimento dos pulmões estabelece a necessidade do uso de Ventilação Mecânica (VM) e os efeitos deletérios são observados com o uso prolongado da ventilação artificial (28).

Um dos maiores desafios na UTI, durante a assistência ao paciente com TB, é o diagnóstico do *M.tb* com características atípicas pulmonares, dificultando o manejo da doença e o início precoce do tratamento adequado. Ausência de tosse e resultado negativo na baciloscopia são os achados mais comuns apresentados pelos pacientes e, nesses casos, o atraso no início do tratamento anti-TB contribui para maior tempo de internação e mortalidade precoce na UTI (29).

Além das formas clínicas atípicas de TB e dos casos negativos de baciloscopia que interferem no diagnóstico, a dificuldade dos profissionais de saúde em reconhecer o paciente infectado por TB, no serviço de atenção primária, também é uma questão que interfere na progressão da doença. A identificação tardia da sintomatologia sugestiva de TB predispõe o paciente à piora clínica e à necessidade de hospitalização precoce (30). A crença em não estar doente e que os sinais e sintomas de TB não representam doença, é um dos motivos mais frequentes mencionados pelo pacientes para justificar o atraso na procura de atendimento. Maior et al. realizaram um estudo em uma unidade básica de saúde, na região sudeste do Brasil, Rio de Janeiro, onde foi avaliado o tempo entre o início dos sintomas referidos, o resultado da baciloscopia e o início do tratamento em pacientes com TB. Eles observaram um longo período (11 semanas) entre o início dos sintomas e o início do tratamento após a confirmação de TB por meio da baciloscopia. A maior proporção desse atraso (8 semanas) foi atribuída aos pacientes que adiaram a procura pelo atendimento ao relatarem não reconhecer TB como doença e mencionaram a dificuldade de acesso ao serviço de saúde naquela região. A demora entre o tempo de entrada no serviço de saúde e o início do tratamento para TB (3 semanas) também foi longo nesse estudo, sendo reconhecido como atraso na terapêutica. Os resultados corroboram tanto a carência de conhecimento da população acerca das manifestações clínica da TB, quanto a fragilidade do sistema de saúde em ofertar tratamento precoce ao paciente (31).

As formas clínicas mais observadas nas UTIs são as pulmonares. No entanto, existe uma proporção considerável de TB miliar frequentemente encontrada em indivíduos coinfectados por HIV, que corresponde de 1 a 2% de todos os casos de TB e 8% de todas as formas extrapulmonares (7). Essa forma clínica observada na UTI está associada a elevados índices de mortalidade, pois contribui para o aumento da suscetibilidade do paciente ao desenvolvimento de Insuficiência Respiratória Aguda (IRA) (32).

Entre as formas extrapulmonares, a TB do sistema nervoso central (SNC) também é comum entre os casos admitidos na UTI. A maioria dos pacientes, coinfectados por HIV, apresenta alteração do nível de consciência. Em consequência do acometimento do SNC, a piora do estado neurológico é inevitável, sendo evidente a necessidade do uso de VM. Dos pacientes com TB miliar, 65% morrem em decorrência de complicações respiratórias (33).

1.8 Tuberculose em pacientes com HIV

O acesso deficiente aos serviços de saúde é um dos aspectos relevantes que comprometem a qualidade do diagnóstico e do tratamento. Além dessa questão, a existência de comorbidades, em especial HIV, contribui sobremaneira na piora clínica de pacientes com TB. De fato, uma das causas mais comuns de hospitalização e óbito é a coinfeção TB/HIV (34).

O advento do HIV reflete de forma importante nas condições de saúde das populações. A repercussão sobre a clínica do paciente com diagnóstico de TB não é favorável, sendo observado pela desordem imunológica causada pelo vírus e principalmente pela interferência nas funções de defesa das células frente ao *M.tb*. Em consequência, ocorre aumento no número de casos novos e reinfecções por TB (35).

Os pacientes com diagnóstico de HIV apresentam um risco considerável de adoecimento pelo *M.tb*. Cerca de 30% a 50% evoluem para a doença por TB, quando comparados àqueles com a imunidade preservada (5% a 10%). A replicação do HIV, conseqüentemente promove o crescimento do bacilo da TB, criando um ciclo contínuo de infecção, e a progressão para a doença dependerá da proporção de células CD4 destruídas pelo vírus, o que acarreta diminuição da imunidade e facilita o surgimento de diversas infecções oportunistas (7).

A evolução da infecção nos pacientes com TB coinfectados por HIV tende a resultar em maior risco de mortalidade, principalmente após um ano de infecção pelo vírus. O grau de comprometimento clínico é observado quando se obtém contagem de células CD4 menores que 200 cél/mm³. A presença de coinfeção TB/HIV resulta em importantes alterações clínicas, radiológicas e laboratoriais, sendo comuns os baixos níveis de hemoglobina (Hb), o que caracteriza quadros graves de anemia (36).

Além das alterações clínicas e laboratoriais presentes em pacientes coinfectados por TB/HIV, é possível observar o impacto da diminuição da contagem de células CD4 sobre as características pulmonares observadas nas imagens radiológicas. Em diferentes estudos houve relato que existem diferenças importantes entre os exames de imagens do tórax de pacientes coinfectados e não coinfectados. As características pulmonares na coinfeção são inespecíficas, tal fato se torna um desafio no momento do diagnóstico (37). A gravidade da infecção por HIV dificulta essa identificação e tais aspectos não facilitam a detecção precoce de *M.tb*, contribuindo para o diagnóstico tardio. As características radiológicas mais observadas revelam derrame pleural, presença de nódulos e lesões intersticiais (38). A testagem rápida para o HIV nos pacientes com TB é umas das estratégias mais eficazes para diminuir a mortalidade. Tal medida proporciona o rastreamento e o controle da infecção e permite oferecer assistência adequada e integral ao paciente. Os pacientes ainda sofrem com o estigma da doença e isso afeta o seu convívio na sociedade.

TB e HIV acometem principalmente adultos jovens, do sexo masculino e com baixos níveis de escolaridade, repercutindo sobremaneira no adoecimento da população e nas elevadas taxas de incidência de infecção. As áreas endêmicas para a coinfeção TB/HIV são as mais afetadas, refletindo nos altos custos referentes a tratamento, diagnóstico e internação, o que prejudica os setores econômicos e produtivos dessas regiões. Investir em estudos que proporcionem o conhecimento das características sociodemográficas de indivíduos coinfectados por TB/HIV são fundamentais e contribuem como instrumento de controle da expansão dessas morbidades em áreas endêmicas (39).

1.9 Coinfecção TB/HIV em Unidade de Terapia Intensiva

A coinfecção TB/HIV é um grave problema de saúde, especialmente porque pacientes com TB tendem à elevada mortalidade quando acometidos por HIV. A coinfecção ganha destaque principalmente em países em desenvolvimento, devido à variáveis como as condições de pobreza, os serviços de saúde precários e o surgimento cada vez mais frequente de cepas de *M.tb* resistente aos medicamentos (40). A detecção precoce do bacilo no estágio de doença ativa da TB visa impedir a sua multiplicação no organismo, mesmo na presença de um sistema imune debilitado. Medidas diagnósticas e terapêuticas eficazes ajudam a reduzir a incidência de formas graves e disseminadas de TB em pacientes com HIV e melhoram a sobrevida (41). A realização de testes rápidos para a detecção de HIV em pacientes com TB necessita ser uma prática rotineira, uma vez que a confirmação da coinfecção se faz importante para a adoção de medidas terapêuticas que evitem a progressão e o agravamento da doença, diminuindo os riscos de internação em UTI (42).

A hospitalização de pacientes com TB em UTI se tornou preocupante nos países em desenvolvimento. A baixa suspeita de infecção pelo bacilo predispõe à piora clínica e conseqüentemente à admissão na UTI. Apesar de novos métodos diagnósticos terem sido descobertos e aperfeiçoados durante a prática clínica, a dificuldade em reconhecer as manifestações atípicas da infecção por *M.tb* tende a aumentar as proporções de morbidade e mortalidade hospitalar (29). O diagnóstico precoce pode ser o caminho para a cura, enquanto que o atraso em confirmar a presença do bacilo pode ser fatal na maioria dos casos (43).

Em pacientes com HIV, as formas clínicas extrapulmonares de TB são mais frequentes. Os casos de TB extrapulmonar é um desafio a ser enfrentado pelos profissionais de saúde, especialmente porque é difícil reconhecer em pacientes internados na UTI. Nesses casos, os pacientes possuem maior risco de atraso no diagnóstico e maior morbimortalidade (44).

Os pacientes com TB em estágio avançado de HIV tendem a progredir rapidamente para a insuficiência respiratória (45). Em um estudo realizado pela Faculdade de Medicina de São Paulo, foi observado que a maior proporção dos casos que evoluíram para insuficiência respiratória na UTI estava gravemente imunossuprimido (46). Em pacientes com HIV, as lesões pulmonares ocasionadas por *M.tb* resultam em insuficiência respiratória aguda, predispondo o paciente ao uso de

VM (47). O impacto clínico da insuficiência respiratória em pacientes com TB/HIV compromete a oxigenação sanguínea, e inevitavelmente as concentrações de Hb e hematócrito (Ht) reduzem drasticamente. Nesses casos, a anemia grave se estabelece, prolonga a permanência na UTI e eleva os índices de mortalidade (48).

1.10 Alterações hematológicas em pacientes hospitalizados com Tuberculose e HIV

Anormalidades hematológicas são comuns em pacientes infectados com *M.tb*. O aspecto clínico atípico é um desafio para os profissionais de saúde que prestam assistência ao paciente com TB, principalmente frente às alterações hematológicas ocasionadas pela presença do bacilo e sua influência no sistema imune (49). A TB pulmonar ocasiona importantes mudanças na hematopoiese, que resultam em alterações hematológicas conhecidas como marcadores para o diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento. Em pacientes coinfetados por HIV, essas mudanças hematopoiéticas são mais graves (50).

Nos países em desenvolvimento, a condição que mais afeta pacientes hospitalizados por TB é a desnutrição. As manifestações clínicas sinalizam os efeitos da desnutrição, sendo observada a diminuição das defesas do sistema imune dos pacientes infectados por TB (51). O controle da TB é prioritário nessas regiões, sendo a deficiência nutricional conhecida como fator de risco para o adoecimento por TB (52). Em decorrência da diminuição das reservas nutricionais, o distúrbio hematológico mais frequente é a anemia. Em alguns estudos é sugerido que a anemia é um dos determinantes clínicos que aumenta as proporções de mortalidade entre pacientes hospitalizados por TB (53). Além da anemia, outros graves distúrbios hematológicos frequentes são: leucocitose, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia. Existe uma estreita relação entre a infecção por *M.tb* e o sistema hematopoiético, que sinaliza para a maior necessidade de atenção aos efeitos deletérios sobre o prognóstico do paciente hospitalizado com TB (54).

Em pacientes com HIV, as alterações hematológicas são frequentemente observadas na imunossupressão grave, visualizadas pela baixa contagem de células CD4. Nos países em desenvolvimento, os distúrbios hematopoiéticos também servem como marcadores de gravidade da doença, especialmente nas mudanças observadas na contagem de linfócitos, leucócitos, Ht e Hb (55). Porém, muitos desses marcadores

não são utilizados na rotina de atendimento aos pacientes com HIV, devido à fraca relação com a gravidade da doença (56).

Apesar do uso rotineiro do TARV, muitos pacientes com HIV apresentam diminuição dos níveis de Hb. A anemia é o distúrbio hematológico mais comum nesses pacientes e está intimamente associada ao impacto na qualidade de vida, à gravidade da doença e à alta proporção de mortalidade em pacientes hospitalizados (57). A fisiopatologia da anemia em pacientes com HIV pode envolver três mecanismos: a) diminuição da produção de hemácias devido à presença de infecções oportunistas pelos efeitos diretos das infecções por HIV, medicamentos mielossupressores e diminuição na produção de eritropoietina; b) destruição de hemácias resultante de anemia hemolítica, coagulação intravascular disseminada e microangiopatia trombótica; c) produção ineficaz de hemácias devido à deficiência de vitaminas e ferro, em consequência da diminuição de reservas nutricionais comuns em países em desenvolvimento (58).

Além da anemia, a neutropenia é comumente observada na infecção por HIV. Cerca de 70% dos pacientes com diagnóstico de HIV hospitalizados apresentam baixas contagens de neutrófilos, principalmente no estágio de progressão para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). Diminuição da contagem de células CD4 que permite maiores riscos de infecções oportunistas tem sido associada aos casos graves de neutropenia, devido à importante supressão da medula óssea decorrente dessas infecções (59). A diminuição na contagem de plaquetas também é um distúrbio hematológico que afeta aproximadamente 40% dos pacientes com HIV durante o curso da doença, sendo a única manifestação hematológica observada na apresentação clínica inicial. No entanto, não está claro se a trombocitopenia está relacionada diretamente ao HIV pela destruição autoimune das plaquetas ou pela redução da produção de plaquetas pelos megacariócitos (60).

As alterações hematológicas são condições graves que afetam pacientes coinfectados por TB/HIV, sendo um fator de risco para mortalidade. Em diferentes estudos é relatado que o risco de óbito é cinco vezes maior em pacientes com TB e anemia associados. Em indivíduos coinfectados, valores de Hb acima de 10 g/dl reduzem a mortalidade em 80% durante ou após o tratamento para TB, o que melhora a sobrevida entre os pacientes internados (61) (62).

1.11 Desafios no controle da Tuberculose

Milhares de pessoas são diagnosticadas e tratadas para TB por meio de estratégias de controle criadas pela OMS nos últimos anos. Apesar dos esforços, ainda são elevados os números de casos novos de TB em várias partes do mundo. São inúmeros os estudos que buscam explicar a relação entre *M.tb* e o homem, com o intuito de entender a persistência da infecção. Apesar de existirem maneiras diversificadas de reduzir a incidência e a prevalência da doença, o diagnóstico e o início do tratamento precoces ainda permanecem como estratégia eficaz utilizada pelos programas de saúde para o controle da infecção (63).

A implantação do Tratamento Diretamente Observado (TDO) como estratégia mundial de controle é, entre outras ações, a que resultou em melhores impactos sobre a doença, principalmente em países de alta carga para TB. Houve a necessidade de reformular e ampliar a estratégia do TDO também aos pacientes coinfectados por HIV e aos multirresistentes à terapia anti-TB, de maneira que a maioria fosse alcançada pelo tratamento (64). O impacto positivo da implantação do TDO foi observado em várias regiões do mundo, principalmente em pacientes resistentes aos medicamentos, que eram responsáveis pelos casos graves da doença e por aumentarem as taxas de mortalidade todos os anos. Os esquemas atuais de fármacos para TB reduzem a mortalidade em até 100%, porém em pacientes não tratados, a mortalidade pode alcançar 50-80% dos casos (65).

As proporções de mortalidade por TB variam em diversas regiões e países e as discrepâncias são notórias. O aumento no número de casos é facilmente observado em locais onde os recursos de assistência à saúde são limitados e em locais endêmicos para HIV, em que a presença da coinfeção TB/HIV contribui sobremaneira para a gravidade e para os óbitos pela doença. Tais eventos fazem surgir a necessidade de estratégias diversificadas de controle pelos países afetados, com o objetivo de conter a elevada incidência de TB, por meio da avaliação de recursos apropriados em cada região (66).

Os desafios são inúmeros, principalmente nos casos de TB latente. O diagnóstico e o tratamento nesses casos são complexos. Assim, muitos países preferem investir em vacinação como estratégia primária para a prevenção da TB em todas as suas formas, como medida ideal em regiões mais afetadas pela doença. Porém, a eficácia dessa estratégia não se estende a todos os grupos de pacientes, principalmente em locais onde a carga de coinfeção TB/HIV é elevada (65). Uma das

questões preocupantes envolve a reativação da TB latente em pacientes com HIV, resultando em aumento na incidência, especialmente naqueles sem o uso do TARV. O uso efetivo de TARV mostrou resultados satisfatórios e potencialmente reduziu os casos de TB entre indivíduos imunossuprimidos (66).

Apesar dos avanços na comunidade científica, a TB ainda preocupa as autoridades sanitárias. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PCNT) enfrentou importantes desafios desde a sua implantação. Dentre os desafios, um dos principais é a detecção dos casos, além de barreiras quanto a questão do abandono e aumento da proporção de cura entre os casos novos (67). Encontrar medidas efetivas para o diagnóstico precoce da TB, que diminuam a mortalidade e a transmissão do bacilo é medida eficaz na saúde pública. Nos centros urbanos, onde 30% a 50% dos casos de TB são diagnosticados em hospitais e/ou emergências, a medida necessária para diminuir a mortalidade por TB é a rápida identificação do paciente potencialmente infectado em sua primeira consulta na atenção primária, ou logo em sua admissão na Unidade Hospitalar. No entanto, devido à dinâmica entre TB e HIV, é comum observar indivíduos com manifestações clínicas atípicas que contribuem para o atraso no diagnóstico e retardam o início do tratamento, resultando em piora clínica e internação precoce em UTI (68).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever as características sociodemográficas, clínicas, hematológicas, laboratoriais e radiológicas de pacientes com TB internados em UTI.

2.2 Objetivos Específicos

1. Estimar a letalidade por TB nos pacientes internados na UTI;
2. Comparar aspectos sociodemográficos, clínicos, radiológicos e laboratoriais dos pacientes coinfectados com TB/HIV com os não coinfectados;
3. Descrever as alterações hematológicas dos pacientes coinfectados com TB/HIV internados na UTI;
4. Descrever as variáveis associadas à letalidade em pacientes com TB internados na UTI.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Modelo de Estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, tipo levantamento retrospectivo.

3.2 População de referência

Pacientes com diagnóstico de TB.

3.3 População de estudo

Pacientes com diagnóstico de TB internados na UTI da Fundação de Medicina Tropical-Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes tratados para TB na UTI durante o período do estudo no período de 2011 a 2014.

3.5 Critérios de exclusão

Pacientes cujos registros estavam incompletos ou que não foram encontrados no sistema de prontuário eletrônico da FMT-HVD.

3.6 Definições

Diagnóstico de TB foi definido como confirmado por meio da baciloscopia positiva (duas amostras) e/ou da cultura positiva; compatível com TB por meio de exames clínicos, clínicos-radiológicos (imagens sugestivas) (69)(70)(71). Por meio de critérios histopatológicos (necropsia) com exame macroscópico compatível com nódulos caseosos, fibrocaseosos e miliares; exame microscópico com granuloma caseoso; detecção do bacilo pela coloração de Ziehl-Neelsen (72); e que tenham no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) a causa básica como TB; ou que tenham como registro na UTI o diagnóstico de TB no momento de alta.

Anemia foi definida, neste estudo, de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS (73): ausência de anemia (concentração de Hb $\geq 13,0$ g/dl em homens e $\geq 12,0$ g/dl em mulheres); anemia leve (11,0 – 12,9 em homens e 11,0 – 11,9 g/dl em mulheres); anemia moderada (8,0 – 10,0 em homens e mulheres) e anemia grave ($< 8,0$ g/dl em homens e em mulheres).

3.7 Procedimentos

A FMT-HVD é referência no diagnóstico e tratamento de doenças infectoparasitárias, tropicais e dermatológicas. Os pacientes encaminhados a essa unidade são referenciados pela rede de saúde da capital e do interior do Amazonas, além de outros estados e países vizinhos. A UTI adulto da FMT-HVD, instalada na unidade hospitalar Prof. Nelson Antunes, a qual faz parte da fundação é composta de 7 leitos e integraliza suas atividades com os serviços de urgência e emergência de doenças infecciosas e parasitárias. Constitui um modelo moderno de atendimento médico-hospitalar, na área da Medicina Tropical.

O fluxo de coleta das informações dos pacientes internados na UTI (Figura 4) compreendeu, inicialmente, o levantamento dos registros por meio dos livros de admissão na UTI. Dados como data de admissão, número do prontuário, número do leito, nome completo do paciente, idade, diagnóstico e data de óbito ou de alta são necessários no momento da admissão do paciente na UTI. Esses livros ficam armazenados na própria UTI e são comumente preenchidos pelo enfermeiro no decorrer do plantão. Dentre as informações encontradas, as variáveis pertinentes para estudo foram: nome completo do paciente, idade, número do prontuário, diagnóstico, data de admissão na UTI, data do óbito ou da alta.

Após identificar os pacientes com diagnóstico clínico de TB, verificaram-se aqueles que realizaram exames de baciloscopia e de cultura para micobactéria durante a hospitalização ou após a internação na UTI. A coleta das variáveis laboratoriais foi feita no setor da bacteriologia da FMT-HVD, onde verificamos aqueles que realizaram os exames, o tipo de amostra coletada e os resultados. No laboratório, os resultados dos exames são organizados conforme o ano, o mês e o dia em que o paciente foi submetido à coleta. Somente os resultados laboratoriais mais recentes, referentes aos anos de 2013 e de 2014 estavam no laboratório da bacteriologia, enquanto os resultados mais antigos estavam armazenados em outro setor da FMT-HVD, de onde foram coletados. Aqueles que confirmaram TB, do ponto de vista bacteriológico ou clínico, foram selecionados.

Além do levantamento dos resultados dos exames bacteriológicos, também incluímos os exames de necropsias. As informações das necropsias realizadas ficam registradas em livros no setor da Patologia, e os pacientes são identificados pelo nome completo e numeração da lâmina utilizada durante o exame histopatológico. Dentre os que realizaram necropsias, identificamos aqueles que foram admitidos na UTI no

período do estudo. Após identificá-los e verificar os respectivos laudos, confirmamos ou não a TB como causa de óbito.

A etapa seguinte correspondeu à coleta das imagens dos exames de raio-x e tomografia computadorizada de tórax. Essas imagens estavam armazenadas no software *IMPAX®*, programa utilizado pela FMT-HVD desde 2013. Portanto, apenas os exames radiológicos feitos a partir de 2013 pelos pacientes estavam nesse programa. Os laudos das imagens radiológicas realizadas em 2011 e 2012 não foram encontrados, por isso foram excluídos do estudo. Registros dos infiltrados pulmonares evidenciados pelas imagens radiológicas que permitem a classificação ou exclusão de lesão por TB foram encontrados no prontuário eletrônico dos pacientes a partir de 2013. As imagens e os laudos foram revistos por um médico radiologista experiente.

Em meados de 2008, a FMT-HVD optou por informatizar todo o processo de atendimento ao público realizado em suas dependências. Desde a admissão, a realização de exames laboratoriais, como também todo o procedimento realizado no paciente foram incluídos no sistema informatizado de prontuário eletrônico denominado *i-Doctor®*, conferindo praticidade e rapidez no atendimento. Tanto os profissionais de saúde, como aqueles que trabalham nos setores administrativos foram treinados para utilizarem o sistema. O processo de implantação e evolução do prontuário eletrônico se deu de forma satisfatória, e atualmente, é utilizado com facilidade pelos profissionais da fundação, inclusive por estudantes da graduação e da pós-graduação em meio às pesquisas de campo. Cada setor da FMT-HVD possui computadores com o sistema *i-Doctor®* e nele é possível identificar os procedimentos realizados nos pacientes. Para o acesso ao sistema é necessário realizar um cadastro com os dados pessoais e profissionais junto ao departamento responsável e informar a finalidade para a qual se pretende ter acesso ao sistema. Caso o departamento aprove o acesso ao *i-Doctor®*, o pesquisador recebe um *login* e uma senha alfanumérica de uso individual. A liberação do acesso ao *i-Doctor®* para fins de pesquisa requer principalmente, a anuência do departamento de ensino e pesquisa, da gerência de arquivo médico e da gerência da informática da FMT-HVD e, previamente, aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, incumbindo ao pesquisador a confidencialidade das informações coletadas.

A última etapa correspondeu ao levantamento das informações sociodemográficas e clínicas no *i-Doctor®*. As variáveis sociodemográficas coletadas foram: idade, sexo, etilismo, tabagismo e uso de drogas; e dentre as variáveis clínicas, os sinais e sintomas de febre, tosse, emagrecimento, diarreia e dispneia. Valores de

FiO₂ (Fração Inspirada de Oxigênio) e SatO₂ (Saturação de Oxigênio), uso de VM e suas modalidades foram parâmetros respiratórios observados no prontuário eletrônico dos pacientes e incluídos no estudo.

Os exames laboratoriais realizados no momento da admissão na UTI e incluídos no estudo foram: Hb e albumina. Os valores de Hb foram estratificados de acordo com o sexo e definidos de acordo com a OMS (73). Quanto aos níveis de albumina, utilizou-se o intervalo de 3,0 g/dl - 5,0 g/dl para ambos os sexos.

A coleta de informações no *i-Doctor*® compreendeu a data do início do tratamento da TB, os respectivos esquemas terapêuticos e as formas clínicas, se pulmonar, extrapulmonar ou mista. Além da data de admissão hospitalar, observou-se o período de permanência na UTI, bem como o seu desfecho, se óbito ou alta. Para avaliação do nível de consciência dos pacientes internados, utilizamos as variáveis da Escala de Coma de Glasgow (ECG): abertura ocular, resposta verbal e resposta motora. Para cada variável, atribuiu-se um score com valor de 1 – 15 pontos. Considerou-se pontuação mínima o valor 03 (coma) e pontuação máxima o valor 15 (nível de consciência preservado).

Na última etapa da coleta, os registros sobre informações referentes à coinfeção TB-HIV entre os pacientes internados na UTI, bem como os resultados dos exames de teste rápido, contagem de células CD4 e uso de TARV também foram incluídos no estudo. Contagem de célula CD4 menor que 200 cél/mm³ foi considerada como piora clínica e imunossupressão grave em pacientes com HIV.

Após a coleta das variáveis sociodemográficas, clínicas, radiológicas e laboratoriais, criou-se um arquivo de dados no programa *Excel*®, onde todas as informações foram organizadas em uma planilha única. Todas as variáveis foram codificadas por meio de uma numeração. Para cada variável foi atribuído um valor/código numérico de 1 a 6, incluindo o número 9 que significa ausência de informação. A codificação numérica das variáveis permitiu a análise dos casos admitidos na UTI, pelo programa estatístico *Stata*® 9.1, durante o período do estudo.

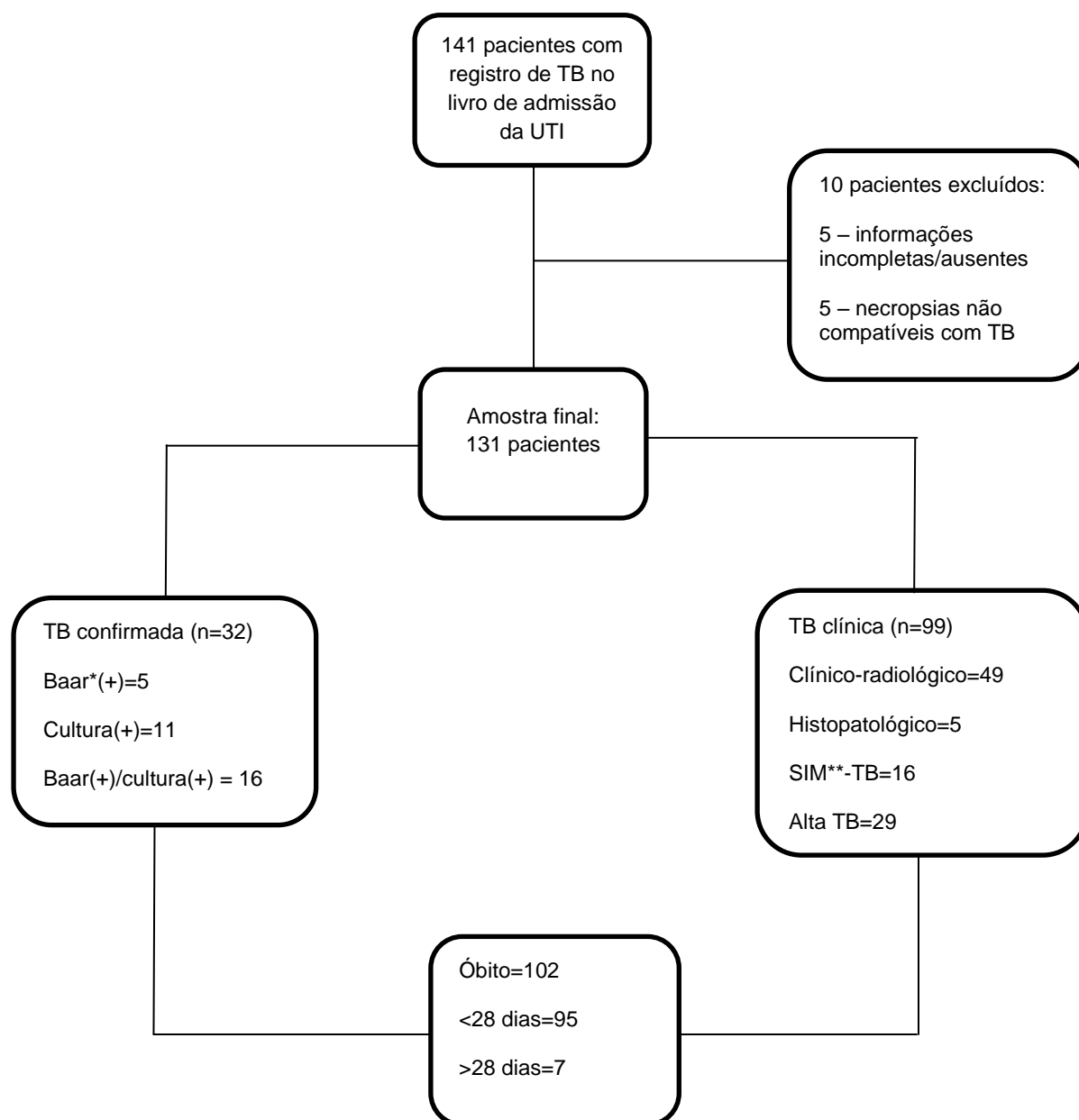


Figura 4. Algoritmo das informações dos casos de tuberculose internados na UTI da FMT-HVD, Manaus, 2011-2014.

*BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente

**SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade

3.8 Questões Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMT- HVD, sob o número CAAE: 34073314.3.0000.0005. A utilização das informações dos pacientes se destina apenas para fins de pesquisa, sem prejuízo aos pacientes incluídos, principalmente quanto à divulgação dos seus nomes ou informações sobre o estado de saúde dos mesmos, conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Considerando o grande número de indivíduos que foram a óbito que resultou na impossibilidade de obtenção das assinaturas, o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) foi dispensado, e a pesquisadora assinou o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

3.9 Análise dos dados

Os dados obtidos no estudo foram organizados em planilha do programa *Microsoft Excel® 2010*, e para a análise estatística dos dados foi utilizado o *software Stata 9.0*.

Foram calculadas medidas de posição (média, moda e mediana) e de variabilidade (amplitude de variação e desvio padrão). Para as variáveis categóricas foi aplicado o teste de Qui - Quadrado ou teste exato de *Fisher*.

4. RESULTADOS

No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2014 foram internados 141 pacientes com menção de TB na UTI da FMT-HVD. Desse universo, 10 foram excluídos do estudo: cinco com informações incompletas ou ausentes e cinco não confirmaram TB por meio da necropsia. Portanto, 131 pacientes fizeram parte da amostra final. O tempo médio de permanência na UTI foi de 8,8 IC95% (6.40-9.76) dias para os pacientes que evoluíram para o óbito e 22,0 IC95% (6.09-37.91) dias para os que receberam alta da UTI. As características sociodemográficas e clínicas dos casos de TB admitidos na UTI estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas de 131 pacientes com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	N	(%)
Sexo		
Masculino	93	71,0
Feminino	38	29,1
Faixa etária (anos)		
<20	2	1,50
20-30	39	29,8
30-40	45	34,4
40	45	34,4
Médiana de idade, \pmSD	36,44 \pm 11.77	
Etilismo ¹	46	49,5
Tabagismo ²	36	38,3
Drogas ilícitas ³	20	28,6
Coinfecção TB/HIV	120	91,6
Comorbidades	93	71,0

Nota: s/i: sem informação

¹ 38 s/i; ² 73 s/i; ³ 61 s/i.

A média de idade dos pacientes internados foi de 36,44 anos (\pm 11,77), sendo 93 (70,9%) do sexo masculino; 84 (64,4%) pertenciam à faixa etária entre 20 a 40 anos; 46 (49,5%) etilistas; 36 (38,3%) tabagistas; 20 (28,6%) usuários de drogas ilícitas; e 120 (91,6%) estavam infectados por HIV. No momento da internação, 93 pacientes (71%) apresentaram comorbidades associadas à TB.

Entre as características clínicas descritas na Tabela 2, observamos que os sintomas mais frequentes foram emagrecimento em 82 pacientes (94,3%); dispneia em 98 pacientes (86,7%); e tosse em 78 pacientes (83%). No momento da internação, 17 (53,1%) estavam em coma grave; 78 (83,9%) em VM; 9 (14,8%) com saturação de O₂

abaixo de 90%; e 62 (87,3%) com níveis de CD4 abaixo de 200 cel/mm³. Em 56 pacientes (49,6%) houve o desenvolvimento de pulmão de SARA (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda). Entre as formas de TB, a localização pulmonar foi mais frequente em 64 (48,9%) seguida da forma extrapulmonar em 51 (38,9%). Diagnóstico clínico de TB (75,6%) foi mais frequente, enquanto apenas 24,4% dos casos confirmaram pelos exames bacteriológicos.

Tabela 2. Características clínicas de 131 pacientes com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	N	%
Sinais e sintomas		
Tosse ¹	78	83,0
Febre ²	34	28,8
Emagrecimento ³	82	94,3
Diarreia ⁴	38	42,7
Dispneia ⁵	98	86,7
Forma clínica		
Pulmonar	64	48,9
Extrapulmonar	51	38,9
Mista	16	12,2
Glasgow⁶		
Leve (13-15)	7	21,9
Moderado (9-12)	8	25,0
Grave (<8)	17	53,1
SARA*⁷	56	49,6
VM**⁸	78	83,9
Saturação O2 <90%⁹	9	14,8
Contagem de célula CD4¹⁰		
< 200 cel/mm ³	62	87,3

Nota: s/i: sem informação;

* SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda;

**VM: Ventilação Mecânica;

¹ 37 s/i; ² 13 s/i; ³ 44 s/i; ⁴ 42 s/i; ⁵ 18 s/i; ⁶ 99 s/i; ⁷ 57 s/i ⁸ 38 s/i; ⁹ 70 s/i; ¹⁰ 60 s/i.

O perfil hematológico dos pacientes internados na UTI está descrito na Tabela 3. Observamos anemia grave em 41% dos pacientes, com predomínio do sexo masculino (27,8%). Quanto ao tipo, anemia normocítica (58,9%) e normocrômica (55,7%) foram mais observadas. Além dos baixos níveis de Hb, observamos neutrofilia em 36 pacientes (28,8%), leucocitose em 38 (30,7%), linfocitopenia em 94 (75,8%), monocitopenia em 13 (10,5%), além de distúrbio na contagem de plaquetas, com presença de trombocitopenia em 41 pacientes (33,1%) internados na UTI.

Tabela 3. Alterações hematológicas de 131 pacientes com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	N	%
Hemoglobina (g/dl) ¹		
Masculino < 8	25	27,8
Feminino <7	5	13,2
Anemia (VCM*) ²		
Macrocítica	13	10,5
Microcítica	38	30,7
Normocítica	73	58,9
Anemia (CHCM**) ³		
Hipercrômica	1	0,9
Hipocrômica	54	46,3
Normocrômica	69	55,7
Neutrófilos ⁴		
Neutrofilia	36	28,8
Neutropenia	6	4,8
Leucócitos ⁵		
Leucocitose	38	30,7
Leucopenia	28	22,6
Linfócitos ⁶		
Linfocitose	4	3,2
Linfopenia	94	75,8
Monócitos ⁷		
Monocitose	12	9,7
Monocitopenia	13	10,5
Plaquetas ⁸		
Trombocitose	17	13,7
Trombocitopenia	41	33,1

Nota: s/i: sem informação;

*VCM: Volume Corpuscular Médio;

**CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média;

¹ 3 s/i; ² 7 s/i; ³ 7 s/i; ⁴ 6 s/i; ⁵ 7 s/i; ⁶ 7 s/i; ⁷ 7 s/i; ⁸ 7 s/i.

Na tabela 4, a baciloscopia foi positiva em apenas 21 (21,2%) dos casos. O resultado da baciloscopia foi liberado pelo laboratório depois de 7 dias de internação em 7 (7,1%) casos. A cultura para micobactéria foi positiva em 27 (31,3%). Imagens sugestivas de TB pulmonar na radiografia torácica foram observadas em 15 (23,1%), e na tomografia computadorizada de tórax em 7 (24,1%). Necropsia foi realizada em 10 pacientes, sendo confirmada TB em atividade em 5.

Tabela 4. Variáveis bacteriológicas e radiológicas de 131 pacientes com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	N	%
BAAR*¹		
Positivo	21	21,2
Negativo	78	78,8
Período de solicitação de BAAR²		
7 dias antes da admissão na UTI	43	43,9
Admissão até 7 dias	48	49,0
7 dias após a admissão na UTI	7	7,1
Cultura para <i>M.tb</i>**³		
Positivo	27	31,3
Negativo	60	69,0
Raio-x de tórax⁴		
Compatível	15	23,1
Não compatível	50	76,9
Tomografia de tórax⁵		
Compatível	7	24,1
Não compatível	22	75,9
Necropsia⁶		
Compatível	5	50
Não compatível	5	50

Nota: s/i sem informação;

*BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente;

***M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*;

¹ 32 s/i; ² 33 s/i; ³ 44 s/i; ⁴ 55 s/i; ⁵ 55 s/i; ⁶ 121 s/i.

Na tabela 5, observa-se que entre os pacientes que internaram na UTI utilizando medicamentos anti-TB (83,3%), apenas 64 deles (48,9%) estavam em uso de TARV. Cento e dois pacientes evoluíram para óbito, sendo que esse ocorreu em menos de 28 dias de internação em 95 (93,1%). No atestado de óbito, a TB foi mencionada como causa básica ou associada em 44 (40,7%) dos casos. Entre os 131 pacientes admitidos com diagnóstico de TB, 31 (23,7%) foram notificados apenas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e 16 (12,2%) apenas no SIM. Constavam notificados no SIM e no SINAN 72 (55%) casos.

Tabela 5. Variáveis de tratamento, notificação e óbito de 131 com diagnósticos de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	N	%
Tratamento TB em UTI¹		
>30 dias antes da admissão	39	34,2
<30 dias antes da admissão	56	49,1
Após a admissão	19	16,7
Tratamento para HIV		
TARV*	64	48,9
Sem TARV	67	51,2
Adesão ao TARV**	38	33,6
Desfecho		
Óbito	102	77,9
Alta	29	22,1
Tempo de óbito		
< 28 dias	95	93,1
> 28 dias	7	6,9
Causa do óbito²		
TB causa básica/associada	44	40,7
Não TB	60	55,6
Ignorado	4	3,7
Local de notificação de TB³		
Atenção primária	4	3,9
Atenção secundária	96	93,2
Atenção terciária	3	2,9
Notificação no Sistema de Vigilância⁴		
SINAN***	31	23,7
SIM****	16	12,2
SINAN/SIM	72	55,0

Nota: s/i: sem informação;

*TARV: Tratamento antirretroviral;

** Dados referentes a 2012-2014;

***SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação;

****SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade;

¹17 s/i; ²4 s/i; ³28 s/i ; ⁴12 s/i.

Quando comparamos as características de pacientes com diagnóstico confirmado e clínico de TB, observamos que a forma pulmonar e mista estiveram associadas ao diagnóstico confirmado de TB ($p=0,03$), e nesse grupo, a letalidade precoce foi menor ($p=0,05$) como mostrado na Tabela 6. As comorbidades mais frequentes foram neurotoxoplasmose (20,6%), pneumocistose (15,3%), IRA (14,5%), pneumonia (13,7%) e histoplasmose (6,9%). Não houve diferença significativa entre as outras variáveis analisadas: idade, sexo, níveis séricos de albumina, Hb, infecção por

HIV, uso de tratamento anti-TB anterior à admissão na UTI, necropsia compatível com TB, coma grave e comorbidades.

Tabela 6. Características dos 131 casos com diagnóstico de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

	Tuberculose			OR	IC (95%)	p-valor
	Confirmada (n=32) n(%)	Clínica (n=99) n(%)	Total (n=131) n(%)			
Sexo Masculino	26 (81,3)	67 (67,7)	93 (71,0)	2,1	0,77-5,52	0,21
Idade, ±SD	31,00±10,27	37,00±12,16				
Forma clínica				4,68	1,66-13,16	0,03
TB pulmonar	18 (56,3)	46 (46,5)	64 (48,9)			
TB mista	9 (28,1)	7 (7,1)	16 (12,2)			
TB extrapulmonar	5 (15,6)	46 (46,6)	51 (38,9)			
Albumina <3,0 g/dl	19 (76,0)	54 (72,0)	73 (73,0)	1,23	0,43-3,50	0,89
Hemoglobina (g/dl)						
Masculino 8,0-13,0	17 (70,8)	42 (63,6)	59 (65,6)	1,38	0,50-3,82	0,70
Feminino 7,0-12,0	5 (83,3)	23 (71,9)	28 (73,7)	1,85	0,19-19,1	1,00
Uso de VM*	21 (87,5)	57 (82,6)	78 (83,9)	1,47	0,37-5,74	0,75
Infecção por HIV	28 (87,5)	85 (85,9)	113 (86,3)	1,15	0,35-3,79	0,95
Tratamento da TB em UTI				1,47	0,66-3,28	0,45
>30 dias antes da admissão	8 (27,6)	31 (36,5)	39 (34,2)			
<30 dias antes da admissão	16 (55,2)	40 (47,1)	56 (49,1)			
Após a admissão	5 (17,2)	14 (16,5)	19 (16,8)			
Glasgow < 8	5 (55,6)	12 (52,2)	17 (53,1)	1,14	0,24-5,39	1,00
Necropsia compatível com TB	3 (9,4)	2 (2,0)	5 (3,8)	2,25	0,17-28,5	1,00
Óbito	20 (83,3)	75 (96,2)	95 (93,1)	0,20	0,04-0,96	0,05
Comorbidades	24 (75,0)	69 (69,7)	93 (71,0)	1,30	0,52-3,23	0,75

Nota: *VM: Ventilação Mecânica

Na tabela 7, na comparação entre as características de pacientes com TB com cultura positiva e negativa, observamos que forma pulmonar e mista foi prevalente em pacientes com resultado de positivo ($p=0,01$). Os resultados positivos de cultura e baciloscopia estiveram significativamente associados ($<0,0001$). Não houve diferença significativa entre as outras variáveis analisadas: idade, sexo, resultado na necropsia, infecção por HIV, uso de tratamento anti-TB anterior à admissão na UTI, contagem de CD4, ou evolução para óbito antes de 28 dias. Apesar de ocorrer maior proporção de cultura positiva (54,2%) entre os pacientes que iniciaram tratamento anti-TB em um

período de 30 dias anterior à admissão, em relação aos que iniciaram o tratamento após a admissão (20,8%), não observamos diferença significativa.

Tabela 7. Características laboratoriais de cultura para *M.tb* dos pacientes com diagnóstico de TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Cultura para <i>M.tb</i>*						
	Positivo (n=27) n(%)	Negativo (n=60) n(%)	Total (n=87) n(%)	OR	IC (95%)	p-valor
Sexo				1,73	0,56-5,34	0,47
Masculino	22 (81,5)	43 (71,7)	65 (74,7)			
Feminino	5 (18,5)	17 (28,3)	22 (25,3)			
Idade, \pmSD	31,00 \pm 10,85	36,5 \pm 12,08				
Forma clínica				5,33	1,44-19,7	0,01
Pulmonar	16 (59,3)	31 (51,7)	47 (54)			
Mista	8 (29,6)	5 (8,3)	13 (14,9)			
Extrapulmonar	3 (11,1)	24 (40)	27 (31)			
Baciloscopia				65,1	12,3-344,8	<0,0001
Positiva	16 (69,6)	2 (3,4)	18 (22,0)			
Negativa	7 (30,4)	57 (96,6)	64 (78,1)			
Necropsia				6,0	0,35-101,5	0,52
Positiva	3 (11,1)	1 (1,7)	4 (4,6)			
Tratamento da TB em UTI				0,83	0,24-2,82	0,97
>30 dias antes da admissão	6 (25)	21 (42)	27 (36,5)			
<30 dias antes da admissão	13 (54,2)	20 (40)	33 (44,6)			
Após admissão	5 (20,8)	9 (18)	14 (18,9)			
Coinfecção TB/HIV	25 (92,6)	53 (88,3)	78 (89,7)	1,65	0,31-8,52	0,71
CD4 <200 cel/mm³	13 (92,9)	28 (84,9)	41 (87,2)	2,32	0,24-21,9	0,65
Tratamento para HIV	16 (59,3)	25 (41,7)	41 (47,1)	2,03	0,80-5,12	0,19

Nota: **M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*

Na tabela 8, observamos que em pacientes internados com TB na UTI, anemia hipocrômica ($p=0,04$) e trombocitopenia ($<0,0001$) estiveram estatisticamente associados ao HIV, enquanto neutrofilia ($p=0,04$) e leucocitose ($p=0,04$) associadas aos pacientes HIV negativos.

Tabela 8. Casos de coinfeção TB/HIV internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Tuberculose						
	HIV positivo (n=121) n(%)	HIV negativo (n=11) n(%)	Total (n=131) n(%)	OR	IC (95%)	p-valor
Sexo Masculino	84 (70)	9 (81,8)	93 (71,0)	0,51	0,10-2,52	0,50
BAAR* Positivo	20 (22,2)	1 (11,1)	21 (21,2)	2,28	0,26-19,3	0,67
Cultura Positivo	25 (32,1)	2 (22,2)	27 (31,0)	1,65	0,31-8,52	0,71
Forma clinica				0,88	0,24-3,19	1,00
TB pulmonar	57 (47,5)	7 (63,6)	64 (48,9)			
TB mista	16 (13,3)	0 (0,0)	16 (12,2)			
Extrapulmonar	47 (39,2)	4 (36,4)	51 (38,9)			
Albumina (g/dl) < 3,0	69 (73,4)	4 (66,7)	73 (73,0)	1,38	0,23-8,00	0,65
Hemoglobina (g/dl)						
Masculino (8,0-13,0)	55 (67,9)	4 (44,4)	59 (65,6)	2,64	0,65-10,6	0,26
Feminino (7,0 - 12,0)	28 (77,8)	0 (0,0)	28 (73,7)		indefinido	0,06
Anemia						
Microcítica	12 (10,53)	1(7,7)	13 (10,5)	1,84	0,37-9,13	0,72
Hipocrômica	53 (46,5)	1 (10,0)	54 (43,6)	7,81	0,95-63,7	0,04
Neutrófilos						
Neutrofilia	30 (26,1)	6 (60,0)	36 (28,8)	0,25	(0,06-1,00)	0,04
Neutropenia	6 (5,2)	0 (0,0)	6 (4,9)	0,05	(0,01-0,24)	0,75
Normal	79 (68,7)	4 (40,0)	83 (66,4)			
Leucócitos						
Leucocitose	31 (27,2)	7 (70,0)	38 (30,7)	0,24	(0,04-1,00)	0,04
Leucopenia	28 (24,6)	0 (0,0)	28 (22,6)		indefinido	0,60
Normal	55 (48,3)	3 (30,0)	58 (46,8)			
Linfócitos						
Linfocitose	4 (3,5)	0 (0,0)	4 (3,2)		indefinido	1,00
Linfocitopenia	84 (73,7)	10 (100,0)	94 (75,8)		indefinido	0,18
Normal	26 (22,8)	0 (0,0)	26 (21,0)			
Plaquetas						
Trombocitose	16 (14,0)	1 (10,0)	17 (13,7)	1,89	0,21-16,5	1,00
Trombocitopenia	39 (34,2)	2 (20,0)	41 (33,1)	27,3	4,39-169,6	<0,0001
Normal	59 (51,8)	7 (70,0)	66 (53,2)			
CD4 < 200 cél/mm³	62 (51,7)	0 (0)	62 (47,3)		indefinido	0,01
Raio-x de tórax						
Compatível	14 (20,0)	1 (16,7)	15 (19,7)	0,89	0,08-9,28	1,00
Tratamento para TB na UTI				2,11	0,37-11,8	0,33
>30 dias antes da admissão	36 (36,6)	3 (42,9)	39 (34,2)			
<30 dias antes da admissão	54 (50,5)	2 (28,6)	56 (49,1)			
Após a admissão	17 (15,9)	2 (28,6)	19 (16,7)			
Óbito < 28 dias	88 (73,3)	7 (63,4)	95 (72,5)	2,09	0,22-19,9	0,44

Nota: *BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente

Entre os 121 pacientes coinfectados com HIV, observamos que em 31(27,2%) ocorreu leucocitose, em 30 (26,1%) neutrofilia e em 84 (73,7%) linfocitopenia. Durante a internação na UTI, 46,8% apresentaram alterações na contagem de plaquetas, sendo a maior proporção de trombocitopenia (34,2%). Na radiografia de tórax, o diagnóstico compatível com TB predominou em 20% dos pacientes com HIV e 15,9% deles receberam tratamento anti-TB após a admissão na UTI. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as outras variáveis analisadas: idade, sexo, níveis séricos de albumina, anemia, baciloscopia, cultura ou evolução para óbito antes de 28 dias.

Em relação ao tratamento anti-TB na UTI (Tabela 9), na comparação entre as características de pacientes que iniciaram o tratamento em um período superior a 30 dias e nos 30 dias que antecederam à admissão, observamos que houve predomínio de cultura negativa no grupo que recebeu tratamento anti-TB um mês antes de serem admitidos na UTI (77,8%). Observamos elevada proporção de baciloscopia positiva ($p=0,05$) nos pacientes que receberam tratamento anti-TB nos 30 dias antes da internação na UTI, além de baixos níveis de albumina durante esse período ($p=0,06$). Não houve diferença significativa do ponto de vista estatístico entre as outras variáveis analisadas: idade, sexo, níveis de Hb, formas de TB, coinfecção com HIV, radiografia torácica compatível e evolução para óbito antes de 28 dias de internação na UTI.

Tabela 9. Características dos pacientes em tratamento para TB, antes da admissão na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

	Tratamento para TB na UTI			OR	IC (95%)	p-valor
	>30 dias antes n=56 n(%)	<30 dias antes n=39 n(%)	Total n=95 n(%)			
Sexo Masculino	44 (78,6)	27 (69,2)	71 (74,7)	1,62	0,64-4,14	0,42
BAAR*	1			3,37	0,97-11,7	0,05
Positivo	13 (33,3)	4 (12,9)	17 (24,3)			
Negativo	26 (66,7)	27 (87,1)	53 (75,7)			
Cultura para <i>M.tb</i>**				2,27	0,72-7,14	0,25
Positivo	13 (39,4)	6 (22,2)	19 (31,7)			
Negativo	20 (60,6)	21 (77,8)	41 (68,3)			
Forma clínica				1,25	0,48-2,62	0,95
Pulmonar	28 (50,0)	18 (46,2)	46 (48,4)			
Mista	8 (14,3)	6 (15,4)	14 (14,7)			
Extrapulmonar	20 (35,7)	15 (38,5)	35 (36,8)			
Albumina (g/dl)				2,96	1,07-8,23	0,06
< 3,0	37 (80,4)	18 (58,1)	55 (71,4)			
3,0-5,0	9 (19,6)	13 (41,9)	22 (28,6)			
Hemoglobina (g/dl)						
Masculino				1,24	0,39-3,8	0,93
<8,0	11 (26,2)	6 (22,2)	17 (18,3)			
8,0-13,0	29 (69,1)	20 (74,1)	49 (52,7)			
>13,0	2 (4,8)	1 (3,7)	3 (3,2)			
Feminino						
<7,0	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (3,2)	0,45	0,03-5,81	1,00
7,0-12,0	9 (75,0)	8 (66,7)	17 (18,3)			
>12,0	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (4,3)			
Anemia						
Normocítica	36 (69,2)	24 (63,2)	60 (66,7)	0,76	0,31-1,84	0,70
Hipocrômica	20 (38,5)	15 (39,5)	35 (38,9)	0,95	0,40-2,25	0,90
Neutrofilia	14 (26,9)	9 (23,7)	23 (25,6)	1,18	0,45-3,12	0,91
Leucocitose	13 (25,0)	8 (21,1)	21 (23,3)	1,25	0,45-3,40	0,85
Linfocitopenia	40 (76,9)	26 (68,4)	66 (73,3)	1,53	0,60-3,93	0,50
Trombocitopenia	19 (36,5)	12 (31,6)	31 (34,4)	1,24	0,51-3,02	0,79
CD4 < 200 cél/mm³	23 (82,1)	23 (95,8)	46 (88,5)	0,20	0,02-1,84	0,26
Coinfecção TB/HIV	54 (96,4)	36 (92,3)	90 (94,7)	2,25	0,35-14,1	0,39
Raio-x Compatível	5 (14,7)	6 (26,1)	11 (19,3)	0,64	0,16-2,47	0,76
Óbito <28 dias	43 (76,9)	24 (61,5)	67 (70,5)	2,68	0,41-17,2	0,35

Nota: *BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente;

***M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*.

Quando comparamos o tratamento anti-TB em pacientes admitidos na UTI instituído antes e após a admissão, observamos que a anemia normocítica ($p=0,01$) foi mais frequente nos que iniciaram o tratamento antes da admissão. Na análise das demais variáveis, não observamos diferenças estatísticas significantes (Tabela 10).

Tabela 10. Características dos pacientes em tratamento para TB, antes e após a admissão na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Tratamento para TB na UTI						
	Antes da admissão n=95	Após a admissão n=19	Total n=114 n(%)	OR	IC (95%)	p-valor
Sexo Masculino	71 (74,7)	12 (63,2)	83 (72,8)	1,72	0,60-4,88	0,45
BAAR*				1,06	0,26-4,34	1,00
Positivo	17 (24,3)	3 (23,1)	20 (24,1)			
Negativo	53 (75,7)	10 (76,9)	63 (75,9)			
Cultura para <i>M.tb</i>**						
Positivo	19 (31,7)	5 (35,7)	24 (32,4)	0,83	0,24-2,82	0,97
Negativo	41 (68,3)	9 (64,3)	50 (67,6)			
Forma clínica				1,00	0,36-2,77	0,79
Pulmonar	46 (48,4)	10 (52,3)	56 (49,1)			
Mista	14 (14,7)	2 (10,5)	16 (14,0)			
Extrapulmonar	35 (36,8)	7 (36,8)	42 (36,8)			
Albumina (g/dl)				0,22	0,02-1,86	0,17
< 3,0	55 (71,4)	11 (1,7)	66 (74,2)			
3,0-5,0	22 (28,6)	1 (8,3)	23 (25,8)			
Hemoglobina (g/dl)						
Masculino				0,57	0,14-2,19	0,46
<8,0	17 (18,3)	4 (22,2)	21 (18,9)			
8,0-13,0	49 (52,7)	6 (33,3)	55 (49,6)			
>13,0	3 (3,2)	1 (5,6)	4 (3,6)			
Feminino				0,85	0,07-9,81	1,00
<7,0	3 (3,23)	1 (5,6)	4 (3,6)			
7,0-12,0	17 (18,3)	6 (33,3)	23 (20,7)			
>12,0	4 (4,3)	0 (0,0)	4 (3,6)			
Anemia						
Normocítica	60 (66,7)	6 (33,3)	66 (61,1)	4,0	1,36-11,7	0,01
Hipocrômica	35 (38,9)	10 (55,6)	45 (41,7)	0,50	0,18-1,41	0,29
Neutrofilia	23 (25,6)	2 (10,5)	25 (22,9)	2,91	0,62-13,6	0,23
Leucocitose	21 (23,3)	7 (38,9)	28 (25,9)	0,47	0,16-1,38	0,28
Linfopenia	66 (73,3)	12 (66,7)	78 (72,2)	1,37	0,46-4,7	0,77
Trombocitopenia	31 (34,4)	5 (27,8)	36 (33,3)	1,36	0,44-4,18	0,78
CD4 < 200 cél/mm³	46 (88,5)	11 (84,6)	57 (87,7)	1,39	0,24-7,86	0,65
Coinfecção TB/HIV	90 (94,7)	17 (89,5)	107 (93,9)	2,11	0,37-11,8	0,33
Raio-x Compatível	11 (19,3)	2 (20,0)	13 (19,4)	0,84	0,14-4,79	1,00
Óbito <28 dias	67 (70,5)	15 (79,0)	82 (71,9)		indefinido	0,58

Nota: *BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente;

***M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*.

Na tabela 11, quando comparamos as características sociodemográficas de pacientes com TB que evoluíram para óbito precoce e tardio, observamos que pacientes que não receberam confirmação bacteriológica de TB ($p=0,05$), evoluíram para o óbito em menos de 28 dias de internação na UTI. Não houve diferença significativa do ponto de

vista estatístico entre as outras variáveis analisadas: idade, sexo, etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e local de notificação de TB.

Tabela 11. Características sociodemográficas dos óbitos por TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

	Óbito			OR	IC (95%)	p-valor
	<28 dias n=95 n(%)	>28 dias n=7 n(%)	Total n=102 n(%)			
Sexo Masculino	69 (72,3)	3 (42,9)	72 (70,6)	3,53	0,74-16,8	0,19
Faixa etária (anos)				0,19	0,03-1,05	0,09
<20	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,0)			
20-30	27 (28,4)	0 (0,0)	27 (26,5)			
30-40	31 (32,6)	5 (71,4)	36 (35,3)			
>40	35 (36,8)	2 (28,6)	37 (36,3)			
Etilismo	28 (43,1)	3 (50,0)	31 (43,7)	0,75	0,14-4,03	1,00
Tabagismo	21 (31,8)	3 (50,0)	24 (33,3)	0,46	0,08-2,50	0,39
Uso de drogas ilícitas	9 (18,6)	2 (33,3)	11 (20,4)	0,46	0,07-2,92	0,59
Local de notificação de TB					indefinido	1,00
Atenção primária	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (2,9)			
Atenção terciária	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Atenção secundária	73 (76,8)	4 (57,1)	77 (75,5)			
Diagnóstico de TB				0,20	0,04-0,96	0,05
Confirmado	20 (21,1)	4 (57,1)	24 (23,5)			
Clínico	75 (79,0)	3 (42,9)	78 (76,5)			

Quando comparamos as variáveis sociodemográficas entre os que evoluíram para o óbito com aqueles que receberam alta da UTI (Tabela 12), observamos que a elevada proporção de letalidade esteve associada aos pacientes que foram notificados com TB no nível secundário de assistência à saúde ($p=0,04$). Pacientes usuários de drogas ilícitas ($p=0,01$) tiveram menor associação com letalidade na UTI.

Tabela 12. Características sociodemográficas dos óbitos e não óbitos por TB, internados na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

	Óbito n=102 n(%)	Não óbito n=29 n(%)	Total n=131 n(%)	OR	IC (95%)	p-valor
Média de idade, ±SD	37,31±12.54	39.71±9.18				
Sexo Masculino	72 (70,6)	21 (72,4)	93 (71,0)	0,91	0,36-2,29	0,96
Faixa etária (anos)				1,21	0,50-2,93	0,83
<20	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,5)			
20-30	27 (46,5)	12 (41,4)	39 (29,8)			
30-40	36 (35,3)	9 (31,0)	45 (34,4)			
>40	37 (36,3)	8 (27,6)	45 (34,4)			
Etilismo	31 (43,7)	15 (68,2)	46 (49,5)	0,36	0,13-0,99	0,07
Tabagismo	24 (33,3)	12 (54,6)	36 (38,3)	0,41	0,15-1,10	0,12
Uso de drogas ilícitas	11 (20,4)	9 (56,3)	20 (28,6)	0,19	0,06-0,65	0,01
Local de notificação de TB				0,18	0,03-0,89	0,04
Atenção primária	3 (2,9)	1 (3,5)	4 (3,1)			
Atenção terciária	0 (0,0)	3 (10,3)	3 (2,3)			
Atenção secundária	77 (75,5)	19 (65,5)	96 (73,3)			
Diagnóstico de TB				0,80	0,31-2,05	0,83
Confirmado	24 (23,5)	8 (27,6)	32 (24,4)			
Clínico	78 (76,5)	21 (72,4)	99 (75,6)			

Quando observamos a letalidade no período superior e inferior a 28 dias de internação na UTI, verificamos que pacientes com diagnóstico de TB extrapulmonar tenderam ao óbito precoce ($p=0,06$). Houve maior proporção de letalidade em pacientes coinfectados por HIV em menos de 28 dias de internação na UTI (92,6%). Menor proporção de óbito precoce ocorreu no grupo que aderiu ao TARV ($p=0,03$) e maior letalidade nos pacientes com SARA ($p=0,02$). Não houve diferença significativa do ponto de vista estatístico entre as outras variáveis analisadas: tosse, febre, dispneia, emagrecimento e diarreia (Tabela 13).

Tabela 13. Descrição das características clínicas dos pacientes que foram a óbito por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	Óbito			OR	IC (95%)	p-valor
	<28 dias n=95 n(%)	>28 dias n=7 n(%)	Total n=102 n(%)			
Variáveis						
Tosse	57 (80,3)	4 (80,0)	61 (80,3)	1,01	0,10-9,83	1,00
Febre	26 (30,2)	1 (14,3)	27 (29,0)	2,60	0,29-22,6	0,66
Emagrecimento	63 (94,0)	6 (100,0)	69 (94,5)			1,00
Diarreia	32 (47,1)	3 (50,0)	35 (47,3)	0,88	0,16-4,72	1,00
Dispneia	74 (89,2)	6 (85,7)	80 (88,9)	1,37	0,14-12,7	0,57
Forma Clínica						
Pulmonar	43 (45,3)	5 (71,4)	48 (47,1)		indefinido	0,06
Mista	11 (11,6)	2 (28,6)	13 (12,6)			
Extrapulmonar	41 (43,2)	0 (0,0)	41 (40,2)			
SARA*	45 (68,2)	14 (29,8)	59 (52,2)	2,75	1,21-6,27	0,02
Coinfecção TB/HIV	88 (92,6)	6 (85,7)	94 (92,3)	2,09	0,22-19,9	0,44
Adesão ao TARV**	28 (42,4)	10 (21,3)	38 (33,6)	2,72	1,16-6,39	0,03

Nota: *SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda;

**TARV: Tratamento Antirretroviral.

Na Tabela 14, ao analisarmos o desfecho entre os que foram a óbito e entre aqueles que sobreviveram, não houve diferença significativa entre as variáveis clínicas durante a internação na UTI.

Tabela 14. Descrição das características clínicas dos pacientes segundo óbito e não óbito por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

Variáveis	Óbito	Não óbito	Total	OR	IC (95%)	p-valor
	n=102 n(%)	n=29 n(%)	n=131 n(%)			
Variáveis						
Tosse	61 (82,3)	17 (94,4)	78	0,23	0,02-1,94	0,29
Febre	27 (29,0)	7 (28,0)	34 (28,8)	1,05	0,39-2,80	0,88
Emagrecimento	69 (94,5)	13 (92,9)	82 (94,3)	1,32	0,13-12,8	1,00
Diarreia	35 (47,3)	3 (20,0)	38 (42,7)	3,58	0,93-13,7	0,08
Dispneia	80 (88,9)	18 (78,3)	98 (86,7)	2,22	0,67-7,29	0,31
Forma Clínica				0,78	0,33-1,85	0,73
Pulmonar	48 (47,1)	16 (55,2)	64 (48,9)			
Mista	13 (12,8)	3 (10,3)	16 (12,2)			
Extrapulmonar	41 (40,2)	10 (34,5)	51 (38,9)			
Coinfecção TB/HIV	94 (92,2)	26 (89,7)	120 (91,6)	1,35	0,33-5,47	0,70
Adesão ao TARV*	30 (33,0)	7 (35,0)	37 (33,3)	0,91	0,33-2,52	0,93

Nota: *SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda;

**TARV: Tratamento Antirretroviral.

Na tabela 15, na comparação entre as características laboratoriais e radiológicas de TB com óbito precoce e tardio, observamos baixos níveis de albumina (83,8%) nos óbitos ocorridos em menos de 28 dias de admissão na UTI, além de verificarmos associação estatisticamente significativa entre óbito precoce e anemia no sexo feminino ($p=0,03$). Ao analisarmos as alterações hematológicas, não houve significância estatística entre os casos de neutrofilia, leucocitose, linfopenia e trombocitopenia.

Tabela 15. Características laboratoriais e radiológicas dos óbitos por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

	Óbito			OR	IC (95%)	p-valor
	<28 dias n=72 n(%)	>28 dias n=7 n(%)	Total n=79 n(%)			
Baciloscopia				0,71	0,12-4,03	0,65
Positivo	16 (22,2)	2 (28,6)	18 (22,8)			
Negativo	56 (77,8)	5 (71,4)	61 (77,2)			
Cultura para <i>M.tb</i>*				0,37	0,06-2,05	0,34
Positivo	17 (27,4)	3 (50,0)	20 (29,4)			
Negativo	45 (72,6)	3 (50,0)	48 (70,6)			
Tempo de realização de BAAR** na UTI				2,72	0,49-14,9	0,43
7 dias antes da admissão	32 (45,1)	3 (42,9)	35 (44,9)			
7 dias de admissão	37 (52,1)	2 (28,6)	39 (50,0)			
7 dias após a admissão	2 (2,8)	2 (28,6)	4 (5,1)			
Exames radiológicos				0,97	0,09-10,3	1,00
Raio-x de tórax compatível	11 (20,8)	1 (16,7)	12 (20,3)			
Raio-x de tórax incompatível	34 (64,2)	3 (50,0)	37 (62,7)			
Exames laboratoriais						
Albumina (g/dl) <3,0	62 (83,8)	3 (50,0)	65 (81,3)	5,25	0,94-29,2	0,07
Hemoglobina (g/dl)						
Masculino 8,0-13,0	41 (43,2)	3 (42,9)	44 (43,1)		indefinido	0,27
Feminino 7,0-12,0	22 (23,1)	1 (14,3)	23 (22,6)	16,5	1,35-201,2	0,03
Neutrofilia	27 (29,4)	2 (33,3)	29 (29,6)	0,84	0,14-4,88	1,00
Leucocitose	29 (31,5)	1 (16,7)	30 (30,6)	2,30	0,25-20,5	0,66
Linfocitopenia	72 (78,3)	5 (83,3)	77 (78,6)	0,72	0,07-6,52	1,00
Trombocitopenia	34 (37,0)	3 (50,0)	37 (37,8)	0,58	0,11-3,06	0,66
Uso de VM***	63 (95,5)	5 (100,0)	68 (95,8)		indefinido	1,00
Infecção por HIV	85 (89,5)	6 (85,7)	91 (89,2)	0,41	0,15-12,9	0,56
CD4 <200 cél/mm³	46 (93,9)	3 (100,0)	49 (94,2)		indefinido	1,00

Nota: **M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*.

**BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente;

***VM: Ventilação Mecânica;

Na tabela 16, observamos que houve diferença estatisticamente significativa entre baixa contagem de CD4 ($p=0,009$) e uso de VM ($p<0,0001$) quando comparamos óbito e não óbito. Essa diferença também foi observada nos casos de hipoalbuminemia ($p=0,005$) e trombocitopenia ($p=0,03$). Entre as demais variáveis analisadas, não observamos diferenças estatísticas.

Tabela 16. Características laboratoriais e radiológicas dos óbitos e não óbitos por TB na UTI da FMT-HVD. Manaus, 2011-2014

	Óbito n=102 n(%)	Não óbito n=29 n(%)	Total n=131 n(%)	OR	IC (95%)	p-valor
BAAR*				1,67	0,43-6,35	0,55
Positivo	18 (22,8)	3 (15,0)	21 (21,2)			
Negativo	61 (77,2)	17 (85,0)	78 (78,8)			
Cultura para <i>M.tb</i>**				0,71	0,24-2,07	0,73
Positivo	20 (29,4)	7 (36,8)	27 (31,0)			
Negativo	48 (70,6)	12 (63,2)	60 (69,0)			
Tempo de realização de BAAR na UTI				1,22	0,45-3,27	0,88
7 dias antes da admissão	35 (44,9)	8 (40,0)	43 (43,9)			
Até 7 dias da admissão	39 (50,0)	9 (45,0)	48 (49,0)			
7 dias após a admissão	4 (5,1)	3 (15,0)	7 (7,1)			
Exames radiológicos				1,40	0,34-5,78	0,74
Raio-x de tórax compatível	12 (20,3)	3 (17,7)	15 (19,7)			
Raio-x de tórax não compatível	37 (62,7)	13 (76,5)	50 (65,8)			
Exames laboratoriais						
Albumina (g/dl) <3,0	65 (81,3)	8 (40,0)	73 (73,0)	6,50	2,26-18,6	0,0005
Hemoglobina (g/dl)						
Masculino 8,0-13,0	44 (43,1)	15 (57,7)	59 (46,1)	0,31	0,08-1,18	0,09
Feminino 7,0-12,0	23 (22,6)	5 (19,2)	28 (21,9)	1,97	0,37-10,3	0,41
Neutrofilia	29 (29,6)	7 (25,9)	36 (28,8)	1,20	0,45-3,14	0,89
Leucocitose	30 (30,6)	8 (30,8)	38 (30,7)	0,99	0,38-2,53	0,82
Linfocitopenia	77 (78,6)	17 (65,4)	94 (75,8)	1,94	0,75-4,97	0,25
Trombocitopenia	37 (37,8)	4 (15,4)	41 (33,1)	3,33	1,06-10,4	0,03
Uso de VM*	68 (95,8)	10 (45,5)	78 (83,9)	27,2	6,51-113,5	<0,0001
Infecção por HIV	91 (89,2)	22 (75,9)	113 (86,3)	2,63	0,91-7,56	0,12
CD4 <200 cél/mm³	49 (94,3)	13 (68,4)	62 (87,3)	7,53	1,65-34,2	0,009

Nota: **BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente;

**M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*;

***VM: Ventilação Mecânica.

5. DISCUSSÃO

Em nossa casuística, observamos elevada letalidade (83,3%) entre pacientes que receberam o diagnóstico de TB internados na UTI de um hospital de referência para tratamento de HIV/Aids no Amazonas. Esta proporção foi superior à relatada por outros estudos, especialmente em cenários semelhantes para a alta carga de TB, onde a letalidade variou de 42% a 56% (18) (47) (74) (75) (76) (77). Possivelmente, a elevada letalidade em nosso estudo resultou da maior proporção de pacientes coinfectados por HIV (91%), e desses, apenas metade estavam em TARV. Entre os que recebiam TARV, apenas 27,5% faziam uso adequado da terapia. A letalidade dos pacientes com confirmação laboratorial de TB foi significativamente menor quando comparados aos pacientes com cultura negativa ($p=0,05$). A maior letalidade observada nos casos não confirmados por cultura pode sinalizar para a possibilidade desses casos não serem TB e as causas dos óbitos serem outras, como observado recentemente no estudo de Sterling et. al (78). O elevado número de óbitos associados ao HIV, neste estudo, possivelmente é reflexo da atual situação epidemiológica da Aids no Brasil, em especial no Amazonas e em Manaus. Na Região Norte, houve um aumento de 75% da mortalidade por Aids em 2013 em relação ao ano de 2004. O Amazonas apresenta elevados indicadores de mortalidade, e se encontra atualmente no terceiro lugar entre os maiores coeficientes de mortalidade do país. Entre as unidades da federação, Manaus ocupa o 4º lugar com as maiores taxas de óbitos do Brasil. Portanto, a alta letalidade observada nos pacientes com TB/HIV na UTI deste estudo, pode estar também relacionada à problemática maior, que é a epidemia da Aids no estado do Amazonas (79).

Recentemente, num estudo realizado na África do Sul, região de alta carga para TB/HIV, foi registrada 44% de coinfecção, inferior ao observado em nosso estudo (47). Pessoas com diagnóstico de HIV possuem um risco elevado de adoecimento por TB, principalmente quando estão sem o uso de TARV. Isso foi mostrado no estudo realizado por Addis Alene et al. que observaram alta incidência de TB em pacientes com HIV, tipicamente graves e sem uso de terapia adequada, atendidos em um hospital de referência da Etiópia (80).

Em nossa casuística houve predomínio do sexo masculino, com média de idade de 36 anos. De modo diferente, a maioria das séries realizadas em hospitais gerais é composta de indivíduos com idade acima de 40 anos de idade (47) (18) (75) (76) (81) (82) (28), o que caracteriza a nossa população como mais jovem. Nossos resultados

são reflexos da problemática atual vivenciada no Amazonas e no Brasil em relação aos casos de HIV e Aids. No país, a maior concentração desses casos está entre a faixa etária de 25 a 39 anos e a maior proporção atinge jovens do sexo masculino (79), o que corrobora com os nossos resultados.

As comorbidades mais frequentes no momento da internação na UTI foram relacionadas aos distúrbios respiratórios. Observamos maior gravidade clínica nos pacientes em nossa casuística, quando comparado a um estudo retrospectivo realizado na França, que relatou de maneira semelhante, as causas comuns de internação de pacientes com TB em UTI e verificou o predomínio de pacientes com problemas respiratórios, devido a infecções bacterianas com necessidade de VM (77). Em nossa casuística metade dos pacientes evoluíram de SARA, achados superiores aos descritos em outros estudos (28) (75) (47) e inferior ao relatado por Lee et al (82). A TB tem sido a principal causa de SARA em pacientes que necessitam de cuidados intensivos. Malhotra et al. mostrou que de 18,8% das admissões, 3,8% têm sido atribuídas à SARA em consequência da infecção por TB (83). Nossos achados revelam associação entre letalidade precoce e SARA ($p=0,02$). Porém, quando comparamos essa variável entre óbito e não óbito, não observamos diferença estatística. Ao identificarmos a ocorrência de SARA, encontramos poucos registros nos prontuários, o que pode subestimar a diferença dos desfechos entre óbito e os que receberam alta da UTI. O acometimento respiratório é frequente em pacientes com HIV, independente do seu grau de imunossupressão, no entanto, a incidência de infecções respiratórias aumenta com baixos níveis de células CD4 (84). O aspecto observado na radiografia de tórax usualmente remete a padrões de consolidação pulmonar, característica em pacientes em estágio avançado da doença. Portanto, é necessário investigar evidências de infecções respiratórias por *M.tb* e instituir a conduta adequada em pacientes internados em UTI (82).

Em nossa casuística, entre pacientes infectados por HIV, observamos que 87,3% dos pacientes apresentavam grave imunossupressão com contagem de células CD4 menor de 200 cél/mm³ e mediana de 55,5 cél/mm³. Observamos maior proporção de casos graves de pacientes com HIV foram observados neste estudo quando comparado ao relatado em outras séries (74) (47) (76). Tais resultados provavelmente sinalizam para baixa efetividade das ações de controle nos Programas de Aids no Amazonas resultando na admissão em UTI de pacientes sem uso de TARV ou sob uso inadequado do tratamento. A TARV realizada de forma inadequada compromete a resposta imune frente às infecções oportunistas, incluindo infecções por micobactérias

como a TB, como observado em um estudo realizado em Recife, região nordeste do Brasil. Nesse estudo, os autores observaram que a diminuição da contagem de CD4 possivelmente decorria do uso irregular ou ausência de TARV. Como seria esperado, o impacto causado pela imunossupressão é mais grave e aumenta em até 9 vezes a incidência de TB (85). Em um estudo realizado na Tailândia, observou-se que em pacientes graves que iniciavam TARV precocemente, em um período de 6 meses após o tratamento anti-TB, houve melhor sobrevida. Quanto aos que não recebiam TARV, aproximadamente metade evoluíram para o óbito após um ano do diagnóstico de TB (86). Menor proporção de pacientes aderiu ao TARV durante a internação e isso esteve associado ao óbito em menos de 28 dias de admissão na UTI ($p=0,03$). O fato de pacientes não aderirem ao tratamento, pode ser reflexo dos problemas enfrentados pelos programas de saúde quanto à baixa adesão terapêutica, que resulta em tratamento irregular com antirretrovirais, apesar da oferta da medicação ser gratuita no Brasil. Embora tenhamos verificado associação entre não adesão ao TARV e óbito precoce, quando comparamos óbito e não óbito, não observamos diferença significativa entre essas variáveis. Esse fato pode estar relacionado ao número pequeno de informações que referem adesão ou não ao TARV, o que pode subestimar a elevada letalidade nesse grupo.

O distúrbio hematológico mais observado em nosso estudo foi anemia. Essa elevada proporção foi confirmada em outras séries (85) (87) e pode ser justificada pelo número de pacientes infectados por HIV, pois 63,4% dos coinfetados por TB/HIV apresentaram baixos níveis de Hb, com predomínio em 67,9% dos homens. Casos graves de anemia podem ter alto valor preditivo tanto para a incidência de TB quanto para mortalidade em pacientes que fazem uso de TARV. Indivíduos que fazem uso de TARV possuem maior risco para o desenvolvimento de anemia, por isso os níveis de Hb precisam ser monitorados rotineiramente durante o tratamento para o HIV. Em pacientes que desenvolvem anemia moderada ou grave em uso de TARV, é necessário investigar a possibilidade de infecção por TB (88).

Diferente de outras séries (89) (59), os pacientes coinfetados por TB/HIV deste estudo apresentaram elevada proporção de anemia hipocrômica (46,5%). A diminuição dos níveis de Hb pode afetar até 95% dos pacientes com HIV, predispondo à progressão para Aids e ao risco elevado de óbito (90). De maneira similar, Saathoff et al. também observaram relação entre anemia e coinfeção TB/HIV, particularmente em pacientes do sexo feminino (91). Em outro estudo, foi observada associação de anemia com baixos índices de massa corpórea em 40% dos pacientes coinfetados (85). Ao

realizarmos o levantamento das informações, não encontramos registros de índice de massa corpórea dos pacientes internados na UTI deste estudo, apenas dados relativos a emagrecimento. Quando analisamos a variável emagrecimento, não observamos associação com anemia em nossa casuística, que pode ser justificado pelo poucos registros dessa variável nos prontuários (dados não mostrados).

Além da anemia, linfocitopenia foi observada em $\frac{3}{4}$ dos pacientes com TB e HIV. Somando-se que cerca de 90% desse universo apresentaram contagem de CD4 abaixo de 200 cel/mm³, concluímos que a maioria dos pacientes foi admitida na UTI em grave imunodepressão. Esses achados são superiores ao estudo realizado na Etiópia onde se observou linfocitopenia em apenas 2,1% dos casos (92). A elevada proporção de trombocitopenia observada, e de maneira isolada, não afeta o prognóstico (56). Em nossa casuística, 34,2% dos pacientes coinfectados por TB/HIV apresentaram baixa contagem de plaquetas, resultado superior ao relatado por Patwardhan et al. (13%) (93) e Parinitha e Kulkarni (21.7%) de trombocitopenia (89).

Entre pacientes submetidos a exames bacteriológicos houve menor proporção de positividade da baciloscopia (21,2%) e cultura (31,3%) nos pacientes com HIV admitidos na UTI, em sua maioria com baixos níveis de CD4. Tais achados são similares a outras séries (26) (94) (95), sendo o baixo rendimento bacteriológico e a apresentação clínica atípica da TB comuns em pacientes com imunossupressão grave. A avaliação clínica realizada por meio de imagens radiológicas, na presença de lesões pulmonares atípicas é complexa, principalmente em condições de grave imunossupressão (96). Neste estudo, menos de 30% dos pacientes internados na UTI apresentaram imagens radiológicas compatíveis com TB. A grave imunossupressão pode ter contribuído para o baixo rendimento em identificar lesões por TB pelo radiograma torácico e pela tomografia de tórax.

No cenário da UTI, a ocorrência de padrões não característicos de TB nos exames de imagens reforça o fato de que nestes locais os exames radiológicos pouco contribuem para a elucidação do diagnóstico clínico de pacientes com suspeita de TB (71). Nos escassos estudos que descreveram a utilidade dos exames de imagens para o diagnóstico de TB em UTI, é sugerido que pequenas lesões nodulares e padrões cavitários visualizados no raio-x de tórax, associados à história de doença por mais de 2 semanas podem ser considerados TB (97) enquanto em outro, tal afirmação é refutada (98). Apesar de termos um número pequeno de radiografias e tomografias torácicas realizadas, não encontramos registros na literatura sobre padrões

radiológicos em pacientes coinfectados por TB/HIV em UTI com casuística maior da descrita em nosso estudo.

O atraso no início do tratamento anti-TB em pacientes graves pode ocorrer pela dificuldade em reconhecer os sinais e sintomas da infecção, especialmente em pacientes com falência respiratória (27). Em nossa casuística, 89,5% dos pacientes iniciaram o tratamento anti-TB antes da admissão na UTI, superior ao relatado em outro estudo (38,6%) realizado recentemente (74). Nossos resultados também diferem do estudo realizado por Greenaway et al. que também observaram maior proporção de pacientes que iniciaram o tratamento após serem admitidos na UTI (30%), desses, 45% foram positivos na baciloscopia (29). Observamos que, dos pacientes em tratamento para TB nos 30 dias que antecederam a admissão na UTI, apenas 12,9% apresentaram baciloscopia positiva. Em regiões de alta incidência para TB e HIV, o tratamento dos bacilíferos é atividade prioritária para o controle da infecção. Portanto, nos casos em que uma baciloscopia é positiva e a outra é negativa, e não se dispõe de meios para encaminhar o paciente para exames mais específicos, a escolha pelo tratamento de prova é indicada (99). Neste estudo, pacientes em tratamento anti-TB tiveram importante redução nas concentrações de albumina, especialmente aqueles que tratavam há mais de 30 dias antes de serem admitidos na UTI (80,3%). Hipoalbuminemia é comum em pacientes com doenças crônicas, como a TB e o HIV, e é reconhecida como marcador de prognóstico em pacientes em uso de TARV e tratamento anti-TB (100). Além da hipoalbuminemia, observamos proporção elevada de anemia normocítica (66,7%) em pacientes que receberam tratamento anti-TB antes da admissão na UTI.

Em nossa casuística, foi frequente a forma clínica extrapulmonar (39,2%), superior ao relatado por Erbes et al. que encontraram apenas 19% de formas clínicas extrapulmonares (75) e inferior ao mencionado por Balkema et al. que observaram 44% de formas extrapulmonares em pacientes com TB internados na UTI (74). A elevada proporção de formas extrapulmonares e atípicas de TB pode explicar a dificuldade existente em confirmar o diagnóstico em pacientes com HIV na UTI, além de explicar também o início do tratamento anti-TB sem confirmação bacteriológica, observado na maioria dos pacientes admitidos na UTI deste estudo.

Os exames de cultura negativa não estiveram associados com infecção por HIV em nossa casuística, diferente do observado por Hargreaves et al. (95) que além de observarem associação entre os exames bacteriológicos negativos e a presença do

HIV, verificaram também elevada taxa de mortalidade. Provavelmente não houve associação, em nosso estudo, devido à elevada proporção de pacientes que internaram na UTI em uso de tratamento anti-TB ou devido à grave imunossupressão associada à infecção por HIV observada em nosso estudo, que predispõem a maiores proporções de cultura negativa. Como esperado, nossos resultados mostraram proporção significativa de culturas positivas associadas às formas clínicas pulmonares e mistas.

A ocorrência de óbito esteve associada aos pacientes com baixos níveis séricos de albumina, uso de ventilação artificial, baixa contagem de células CD4 e trombocitopenia. Esses achados foram similares aos descritos em outras séries (27) (28) (101) (102) (103). Os resultados encontrados em nosso estudo diferem daqueles observados por Silva et al., que ao analisarem letalidade em pacientes com TB internados em UTI, não encontraram relação entre essas variáveis e óbito (47). Esses autores observaram maior proporção de comorbidades e maior gravidade em pacientes não infectados por HIV num hospital geral. Em nossa casuística, observamos associação entre notificação de TB na atenção secundária de saúde e óbito. Entre os 102 pacientes que morreram, 75,5% deles foram notificados na unidade secundária do sistema de saúde. Nossos resultados sugerem que a demora pela busca de atendimento e atraso no diagnóstico e tratamento precoce, nas unidades primárias de saúde, tenham contribuído para a piora clínica e internação precoce em unidades secundárias de saúde. Conseqüentemente, houve maior número de casos de TB notificados nessas unidades. Machado et al. verificaram os fatores associados ao atraso no diagnóstico da TB e observaram que sexo feminino, tosse crônica e desemprego estiveram associados ao atraso na identificação da infecção (104). Em nossa casuística, não observamos a associação entre essas variáveis, pela dificuldade em manejar dados retrospectivos.

A letalidade, em nosso estudo, ocorreu menos em pacientes não etilistas e não usuários de drogas ilícitas. Possivelmente, esses resultados decorrem do fato de que os pacientes podem ter omitido informações fidedignas quanto aos verdadeiros hábitos de vida. Esses achados diferem de outros estudos realizados, que mostraram associação entre abuso de álcool e drogas ilícitas com gravidade e letalidade por TB (105) (106).

Pacientes com TB admitidos em UTI, frequentemente evoluem para o óbito em falência respiratória (82). A infecção pulmonar por *M.tb* é a causa primária de falência

respiratória, especialmente em pacientes com HIV gravemente imunodeprimidos, em que a utilização de VM se faz necessária. Pacientes com sistema imune deficiente e insuficiência respiratória evoluem com mais rapidez para o óbito, como observado em um estudo realizado por Madkour et al., em que a utilização de ventilação artificial foi associada com morte em 85% dos pacientes internados com TB em UTI (107). Em nossa casuística, encontramos associação estatisticamente significativa entre uso de VM e letalidade, sendo possível observar proporção superior de óbitos entre aqueles que necessitaram utilizar ventilação artificial durante a permanência na UTI (94,3%).

Mesmo em regiões onde pacientes com HIV têm acesso ao TARV, tem sido descrito óbito precoce (40%) em pacientes coinfectados por TB/HIV em até um mês de internação, particularmente naqueles com diagnóstico de TB extrapulmonar (108). Em nossa casuística, apesar de não significativo, observamos letalidade precoce (menos de 28 dias de internação) em pacientes coinfectados por HIV (92,6%). No entanto, o óbito precoce esteve estatisticamente associado com TB extrapulmonar ($p=0,04$). Não encontramos estudos que associaram óbito precoce com a forma extrapulmonar de TB em pacientes internados na UTI.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por se tratar de um estudo retrospectivo, que utiliza informações de períodos anteriores em bases de dados informatizados, uma das fragilidades mais importantes observadas diz respeito à qualidade dos dados, envolvendo elevada proporção de informações incompletas ou ausentes nos prontuários eletrônicos que foram perdidas ou não registradas, inviabilizando a inclusão e a análise, particularmente quanto às variáveis relacionadas à letalidade. Isso pode comprometer e subestimar os resultados observados.

7. CONCLUSÃO

- A letalidade por TB na UTI se manteve substancialmente elevada entre 2011 e 2014.
- Praticamente 100% dos pacientes com diagnóstico clínico de TB coinfectados com HIV morreram.
- O perfil dos pacientes foi de adultos jovens, do sexo masculino, etilistas, tabagistas e em idade produtiva. A maior causa de internação foi atribuída aos problemas respiratórios. Os sintomas mais frequentes foram tosse, emagrecimento e dispneia, e a maioria necessitou utilizar VM durante a permanência na UTI. A forma pulmonar foi mais frequente, porém observamos proporção importante de casos extrapulmonares.
- As alterações hematológicas mais frequentes foram anemia, neutrofilia, leucocitose e trombocitopenia, sendo neutrofilia e leucocitose menos frequente em pacientes HIV positivos. Os casos de hipoalbuminemia estiveram associados à letalidade precoce na UTI (menos de 28 dias de internação).
- Quanto aos exames bacteriológicos, observamos cerca de 30% de positividade pela baciloscopia e pela cultura. O baixo rendimento dos exames pode ser justificado pela elevada proporção de casos de HIV, gravemente imunossuprimidos, que dificulta a identificação e confirmação da infecção por TB. No grupo de pacientes com baixa confirmação bacteriológica, observamos que a maioria evoluiu para o óbito em menos de 28 dias de internação.
- Nos pacientes coinfectados, houve baixo rendimento também nos exames clínico-radiológicos.

A maior proporção dos casos de TB foi notificada no sistema secundário de saúde, sendo observada alta letalidade nesse grupo.

8. COMENTÁRIOS

A elevada letalidade em pacientes com TB internados em UTI, em países de alta carga para TB é preocupante, principalmente quando associada à infecção por HIV. Estudos relacionados à letalidade por TB em UTI precisam ser efetuados a fim de ampliar o conhecimento da problemática atual, para que medidas de saúde pública sejam implementadas, visando minimizar o atraso no diagnóstico e no início do tratamento adequado de pacientes com TB, diminuindo as chances de hospitalização e óbitos precoces. Para ampliar o conhecimento sobre pacientes com TB internados em UTI, será necessária a realização de estudos prospectivos com foco na coleta de informações sobre os problemas vivenciados em UTI quanto ao tratamento de pacientes com TB e comorbidades.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medcalf A, Altink H, Saavedra M, Bhattacharya S. Tuberculosis. A short History. The University of York; 2013.
2. Agnaldo José Lopes, Jansen Ú, Capone D, Jansen JM. História natural e apresentação clínica. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto [Internet]. dezembro de 2006 [citado 11 de dezembro de 2013];5(2). Recuperado de: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=232
3. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. The Lancet. julho de 2011;378(9785):57–72.
4. Harries AD, Dye C. Tuberculosis. Ann Trop Med Parasitol. setembro de 2006;100(5-6):415–31.
5. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ [Internet]. 2006 [citado 11 de dezembro de 2013];15(1):29–35. Recuperado de: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=612376&indexSearch=ID>
6. Ruffino-Netto A. Recidiva da tuberculose. J Bras Pneumol [Internet]. outubro de 2007 [citado 10 de dezembro de 2013];33(5):xxvii – xxviii. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000500001&lng=pt&nrm=iso
7. Jindal S., Shankar P., Raoof S, Gupta D, Aggarwal AN. Handobook of Pulmonary and Critical Care Medicine. 1^o ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 808 p.
8. Lapa e Silva JR, Boéchat N. The resurgence of tuberculosis and the impact of the study of pulmonary immunopathogenesis. J Bras Pneumol [Internet]. agosto de 2004 [citado 11 de dezembro de 2013];30(4):388–94. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132004000400014&script=sci_arttext&tlng=en
9. Dias LC, Dessoy MA, Guido RVC, Oliva G, Andricopulo AD. Neglected tropical diseases: a new era of challenges and opportunities. Quím Nova [Internet]. janeiro de 2013 [citado 10 de fevereiro de 2015];36(10):1552–6. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0100-40422013001000011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
10. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2011 [citado 9 de fevereiro de 2015]. Recuperado de: http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/WHO_NTD_report_update_2011.pdf
11. Kaufmann SH, van Embden JD. Tuberculosis: a neglected disease strikes back. Trends Microbiol. abril de 1993;1(1):2–5.
12. Financing Global Health [Internet]. [citado 27 de janeiro de 2015]. Recuperado de: <http://www.healthdata.org/data-visualization/financing-global-health>

13. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*. 6 de setembro de 2007;357(10):1018–27.
14. World Health Organization. AIDS epidemic update: November 2009. [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009 [citado 27 de janeiro de 2015]. Recuperado de: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc1700_epi_update_2009_en_0.pdf
15. World Health Organization. Global tuberculosis report. 20^o ed 2015;204.
16. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Tuberculose - 2015: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. 2015;46(9):19. Recuperado de: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf>
17. Marques AMC, Cunha RV da. Assisted treatment and tuberculosis cure and treatment dropout rates in the Guaraní-Kaiwá Indian nation in the municipality of Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. outubro de 2003 [citado 8 de fevereiro de 2015];19(5):1405–11. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2003000500019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
18. Severo NPF, Leite CQF, Capela MV, Simões MJ da S. Clinical and demographic characteristics of patients hospitalized with tuberculosis in Brasil between 1994 and 2004. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. outubro de 2007;33(5):565–71.
19. Singleton L, Turner M, Haskal R, Etkind S, Tricarico M, Nardell E. Long-term hospitalization for tuberculosis control. Experience with a medical-psychosocial inpatient unit. *JAMA*. 10 de setembro de 1997;278(10):838–42.
20. Nogueira PA. Reasons for the admission, length of stay and type of discharge in tuberculosis hospitals in the State of São Paulo, Brazil -- 1981 to 1995. *J Pneumol* [Internet]. maio de 2001 [citado 8 de fevereiro de 2015];27(3):123–9. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-35862001000300001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
21. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald JM, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2002;165(7):927–33.
22. Hansel NN, Merriman B, Haponik EF, Diette GB. Hospitalizations for tuberculosis in the united states in 2000*: Predictors of in-hospital mortality. *Chest* [Internet]. 1 de outubro de 2004 [citado 8 de fevereiro de 2015];126(4):1079–86. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.4.1079>
23. Kirenga BJ, Levin J, Ayakaka I, Worodria W, Reilly N, Mumbowa F, et al. Treatment outcomes of new tuberculosis patients hospitalized in Kampala, Uganda: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e90614.
24. Erhabor GE, Adewole OO, Ogunlade O. A five-year review of tuberculosis mortality amongst hospitalised patients in Ile-Ife. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. dezembro de 2006;48(4):253–6.

25. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 20 de outubro de 2011;365(16):1471–81.
26. Abdullah AA, Yaseen MA, Hamdan A-J, Ashwaq O, Othman AH, Ziad M. Clinical presentation and outcome of patients diagnosed with active pulmonary tuberculosis in a large critical care unit. 2011;(Crit Care & Shock):6. Recuperado de: <http://criticalcareshock.org>
27. Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lassence A, Lucet JC, Regnier B, et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. março de 2001;27(3):513–20.
28. Ryu YJ, Koh W-J, Kang EH, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Respirol Carlton Vic*. maio de 2007;12(3):406–11.
29. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald JM, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2002;165(7):927–33.
30. Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E, Bjune G. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. *BMC Infect Dis*. 2006;6:33.
31. Maior M de L, Guerra RL, Cailleaux-Cezar M, Golub JE, Conde MB. Time from symptom onset to the initiation of treatment of pulmonary tuberculosis in a city with a high incidence of the disease. *J Bras Pneumol [Internet]*. abril de 2012 [citado 26 de novembro de 2014];38(2):202–9. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132012000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
32. Kim JY, Park YB, Kim YS, Kang SB, Shin JW, Park IW, et al. Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. abril de 2003;7(4):359–64.
33. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. junho de 1996;22(6):982–8.
34. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. abril de 2008;24(4):887–96.
35. Nagai H. [Factors for the onset of and the exacerbation of tuberculosis. 5. The infection and prognosis of tuberculosis among patients with immunodeficiency, especially HIV-infected patients]. *Kekkaku*. outubro de 1999;74(10):753–8.
36. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS Lond Engl*. 16 de junho de 2000;14(9):1219–28.

37. Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*. janeiro de 1995;107(1):74–80.
38. Besen A, Staub GJ, Silva RM da. Clinical, radiological, and laboratory characteristics in pulmonary tuberculosis patients: comparative study of HIV-positive and HIV-negative inpatients at a referral hospital. *J Bras Pneumol* [Internet]. dezembro de 2011 [citado 27 de novembro de 2014];37(6):768–75. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132011000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
39. Santos Neto M, Silva FL da, Sousa KR de, Yamamura M, Popolin MP, Arcêncio RA. Clinical and epidemiological profile and prevalence of tuberculosis/HIV co-infection in a regional health district in the state of Maranhão, Brazil. *J Bras Pneumol* [Internet]. dezembro de 2012 [citado 3 de dezembro de 2014];38(6):724–32. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132012000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
40. De Souza MVN. Tuberculose em pacientes HIV-positivos, um grave problema de saúde mundial. 2006 [citado 4 de dezembro de 2014];87(*Revista Brasileira de Farmacologia*):42–4. Recuperado de: http://scholar.google.com.br/scholar?q=Tuberculose+em+pacientes+HIV-positivos,+um+grave+problema+de+sa%C3%BAde+mundial&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ei=wXCAVLrFOYeeNsj2gbgl&ved=0CBwQgQMwAA
41. Jamal LF, Moherdau F. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control. *Rev Saúde Pública* [Internet]. setembro de 2007 [citado 5 de dezembro de 2014];41:104–10. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102007000800014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
42. Carvalho LGM de, Buani AZ, Zöllner MSA da C, Scherma AP. Co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus: an epidemiological analysis in the city of Taubaté, Brazil. *J Bras Pneumol* [Internet]. outubro de 2006 [citado 4 de dezembro de 2014];32(5):424–9. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132006000500009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
43. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *Chest*. junho de 1985;87(6):770–4.
44. Lui G, Wong RYK, Li F, Lee MKP, Lai RWM, Li TCM, et al. High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting. *PloS One*. 2014;9(3):e92077.
45. Frame RN, Johnson MC, Eichenhorn MS, Bower GC, Popovich JJ. Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis. *Crit Care Med*. novembro de 1987;15(11):1012–4.
46. Soeiro A de M, Parra ER, Canzian M, Farhat C, Capelozzi VL. Pulmonary histopathological alterations in patients with acute respiratory failure: an autopsy

- study. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. fevereiro de 2008;34(2):67–73.
47. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:54.
 48. Heffner JE, Strange C, Sahn SA. The impact of respiratory failure on the diagnosis of tuberculosis. *Arch Intern Med*. maio de 1988;148(5):1103–8.
 49. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci IJHRS [Internet]*. 2013 [citado 18 de maio de 2015];2(1):50–5. Recuperado de: <http://www.scopemed.org/?mno=34274>
 50. Shafee M, Abbas F, Ashraf M, Alam Mengal M, Kakar N, Ahmad Z, et al. Hematological profile and risk factors associated with pulmonary tuberculosis patients in Quetta, Pakistan. *Pak J Med Sci [Internet]*. 2014 [citado 18 de maio de 2015];30(1):36–40. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955538/>
 51. Oliveira MG, Delogo KN, Oliveira HM de MG de, Ruffino-Netto A, Kritski AL, Oliveira MM. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. agosto de 2014;40(4):403–10.
 52. Nogueira CR, Chaves GV, Teixeira MT, Franc CA da S, Ramalho A. Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar. *Rev Ciênc Médicas [Internet]*. 13 de novembro de 2012 [citado 10 de dezembro de 2014];15(4). Recuperado de: <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1098>
 53. Oppenheimer SJ. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J Nutr [Internet]*. 2 de janeiro de 2001 [citado 12 de dezembro de 2014];131(2):616S – 635S. Recuperado de: <http://jn.nutrition.org/content/131/2/616S>
 54. Morris CD, Bird AR, Nell H. The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med*. dezembro de 1989;73(272):1151–9.
 55. Mofenson LM, Harris DR, Moyer J, Bethel J, Korelitz J, Read JS, et al. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet*. 15 de novembro de 2003;362(9396):1625–7.
 56. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GMN, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. dezembro de 2011;15(12):e808–11.
 57. Mekonnen Y, Dukers NH, Sanders E, Dorigo W, Wolday D, Schaap A, et al. Simple markers for initiating antiretroviral therapy among HIV-infected Ethiopians. *Ethiop Med J*. junho de 2003;41 Suppl 1:61–5.
 58. Antelman G, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJ, Narh R, Hunter DJ, et al. Nutritional factors and infectious disease contribute to anemia among pregnant women with human immunodeficiency virus in Tanzania. *J Nutr*. agosto de 2000;130(8):1950–7.

59. Evans RH, Scadden DT. Haematological aspects of HIV infection. *Baillières Best Pract Res Clin Haematol.* junho de 2000;13(2):215–30.
60. Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, Lyster D, Spruston B, Chambers H, et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 17 de dezembro de 1992;327(25):1779–84.
61. Kourbatova EV, Borodulin BE, Borodulina EA, del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* novembro de 2006;10(11):1224–30.
62. Ciglenecki I, Glynn JR, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, Fine PEM, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* outubro de 2007;11(10):1121–8.
63. Dye C, Williams BG. The Population Dynamics and Control of Tuberculosis. *Science [Internet].* 14 de maio de 2010 [citado 27 de maio de 2014];328(5980):856–61. Recuperado de: <http://www.sciencemag.org/content/328/5980/856>
64. Bleed D, Dye C, Raviglione MC. Dynamics and control of the global tuberculosis epidemic. *Curr Opin Pulm Med.* maio de 2000;6(3):174–9.
65. Frieden TR. Can tuberculosis be controlled? *Int J Epidemiol.* outubro de 2002;31(5):894–9.
66. Frothingham R, Stout JE, Hamilton CD. Current issues in global tuberculosis control. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* novembro de 2005;9(6):297–311.
67. Netto RA. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: Situação Atual e Novas Perspectivas. 2011 [citado 27 de junho de 2015];(Departamento de Medicina Social/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP):10. Recuperado de: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/iesus/v10n3/v10n3a04.pdf>
68. Elkington PT. Tuberculosis: time for a new perspective? *J Infect.* abril de 2013;66(4):299–302.
69. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 [citado 12 de fevereiro de 2015]. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97852/>
70. WHO | Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. WHO. 2010.
71. Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(5):240.
72. Joaquim AF, Carandina L, Defaveri J. Tuberculosis in necropsies performed at the Department of Pathology of Botucatu Medical School. *J Bras Patol E Med Lab [Internet].* junho de 2006 [citado 21 de maio de 2015];42(3):193–200. Recuperado

de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1676-24442006000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

73. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. 2011 [citado 21 de maio de 2015];6. Recuperado de: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
74. Balkema CA, Irusen EM, Taljaard JJ, Koegelenberg CFN. Tuberculosis in the intensive care unit: a prospective observational study. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* julho de 2014;18(7):824–30.
75. Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J.* junho de 2006;27(6):1223–8.
76. Lanoix J-P, Gaudry S, Flicoteaux R, Ruimy R, Wolff M. Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* maio de 2014;18(5):581–7.
77. Valade S, Raskine L, Aout M, Malissin I, Brun P, Deye N, et al. Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale AMMI Can.* 2012;23(4):173–8.
78. Sterling T, Cathy Jenkins, Karu Jayathilake, Eduardo Gotuzzo, Valdilea Veloso, Claudia P. Cortes, et al. Culture-Negative TB Is Associated With Increased Mortality in HIV-Infected Persons. 2015 [citado 3 de junho de 2015]; Recuperado de: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/uploads/croi2015-program-at-a-glance.pdf>
79. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico HIV-AIDS. 2014 [citado 22 de maio de 2015];3:84. Recuperado de: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_1_pdf_60254.pdf
80. Addis Alene K, Nega A, Wasie Taye B. Incidence and predictors of tuberculosis among adult people living with human immunodeficiency virus at the University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:292.
81. Silva DR, da Silva LP, Dalcin P de TR. Tuberculosis in hospitalized patients: clinical characteristics of patients receiving treatment within the first 24 h after admission. *J Bras Pneumol [Internet].* 2014 [citado 4 de maio de 2015];40(3):279–85. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109200/>
82. Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J.* julho de 2003;22(1):141–7.
83. Malhotra P, Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN. Successful management of ARDS with bronchopleural fistula secondary to miliary tuberculosis using a conventional ventilator. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace Fondazione Clin Lav IRCCS Ist Clin Tisiol E Mal Appar Respir Univ Napoli Secondo Ateneo.* setembro de 2005;63(3):163–5.

84. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. janeiro de 1997;155(1):72–80.
85. Batista J d’Arc L, de Albuquerque M de FPM, Maruza M, Ximenes RA de A, Santos ML, Montarroyos UR, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in people living with HIV: cohort from HIV referral health centers in Recife, Brazil. *PloS One*. 2013;8(5):e63916.
86. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. setembro de 2006;43(1):42–6.
87. Van Rie A, Westreich D, Sanne I. Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors and prevention strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 [Internet]. abril de 2011 [citado 7 de maio de 2015];56(4):349–55. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319435/>
88. Kerkhoff AD, Wood R, Cobelens FG, Gupta-Wright A, Bekker L-G, Lawn SD. The predictive value of current haemoglobin levels for incident tuberculosis and/or mortality during long-term antiretroviral therapy in South Africa: a cohort study. *BMC Med* [Internet]. 2 de abril de 2015 [citado 21 de maio de 2015];13(1):70. Recuperado de: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/13/70/abstract>
89. Parinitha S, Kulkarni M. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count. *Australas Med J*. 2012;5(3):157–62.
90. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 5 de abril de 2004;116 Suppl 7A:27S – 43S.
91. Saathoff E, Villamor E, Mugusi F, Bosch RJ, Urassa W, Fawzi WW. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. julho de 2011;15(7):925–32.
92. Enawgaw B, Alem M, Addis Z, Melku M. Determination of hematological and immunological parameters among HIV positive patients taking highly active antiretroviral treatment and treatment naïve in the antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *BMC Hematol* [Internet]. 25 de março de 2014 [citado 20 de maio de 2015];14(1):8. Recuperado de: <http://www.biomedcentral.com/2052-1839/14/8/abstract>
93. Patwardhan MS, Golwilkar AS, Abhyankar JR, Atre MC. Hematological profile of HIV positive patients. *Indian J Pathol Microbiol*. abril de 2002;45(2):147–50.
94. Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis*. maio de 2003;3(5):288–96.
95. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJ, Salaniponi FM, Harries AD, Squire SB. “Smear-negative” pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor

- outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. setembro de 2001;5(9):847–54.
96. Singhal S, Mahajan SN, Diwan SK, Gaidhane A, Quazi ZS. Correlation of sputum smear status with CD4 count in cases of pulmonary tuberculosis and HIV co-infected patients--a hospital based study in a rural area of Central India. *Indian J Tuberc*. julho de 2011;58(3):108–12.
 97. Hui C, Wu C-L, Chan M-C, Kuo I-T, Chiang C-D. Features of severe pneumonia in patients with undiagnosed pulmonary tuberculosis in an intensive care unit. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. agosto de 2003;102(8):563–9.
 98. Wu J-Y, Ku S-C, Shu C-C, Fan J-Y, Chen H-Y, Chen Y-C, et al. The role of chest radiography in the suspicion for and diagnosis of pulmonary tuberculosis in intensive care units. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. novembro de 2009;13(11):1380–6.
 99. Jr S, Da JB. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J Bras Pneumol [Internet]*. junho de 2004 [citado 21 de maio de 2015];30:S57–86. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132004000700003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 100. Bisaso KR, Owen JS, Ojara FW, Namuwenge PM, Mugisha A, Mbuagbaw L, et al. Characterizing plasma albumin concentration changes in TB/HIV patients on anti retroviral and anti -tuberculosis therapy. *Silico Pharmacol*. 2014;2(1):3.
 101. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS Lond Engl*. 30 de março de 2007;21(6):713–9.
 102. Macpherson P, Dimairo M, Bandason T, Zezai A, Munyati SS, Butterworth AE, et al. Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. outubro de 2011;15(10):1390–6.
 103. Achi HV, Ahui BJM, Anon J-C, Kouassi BA, Dje-Bi H, Kininlman H. [Pancytopenia: a severe complication of miliary tuberculosis]. *Rev Mal Respir*. janeiro de 2013;30(1):33–7.
 104. Machado AC de FT, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A. Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol [Internet]*. agosto de 2011 [citado 30 de maio de 2015];37(4):512–20. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132011000400014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 105. Thomas B, Suhadev M, Mani J, Ganapathy BG, Armugam A, Faizunnisha F, et al. Feasibility of an Alcohol Intervention Programme for TB Patients with Alcohol Use Disorder (AUD) - A Qualitative Study from Chennai, South India. *PLoS ONE [Internet]*. 21 de novembro de 2011 [citado 30 de maio de 2015];6(11):e27752. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027752>
 106. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and Drug Use: Review and Update. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]*. 1 de janeiro de 2009

[citado 30 de maio de 2015];48(1). Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110742/>

107. Madkour A, Fouda M, Mansour M. Outcome of active pulmonary tuberculosis patients requiring respiratory intensive care admission. *Egypt J Bronchol* [Internet]. 2014 [citado 14 de abril de 2015];8(2):79. Recuperado de:
<http://www.ejbronchology.eg.net/text.asp?2014/8/2/79/145692>
108. Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F, Kwanjana JH, Salaniponi FM. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. novembro de 2001;5(11):1000–5.

ANEXOS

Anexo A. Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Em razão de não conseguir obter o consentimento do participante da pesquisa devido à elevada taxa de óbitos entre pacientes com tuberculose em Unidade de Terapia Intensiva, além da provável desatualização de endereços de aproximadamente 150 pacientes para aplicação do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e o tempo necessário para a realização desta busca, entre outras dificuldades que inviabilizam a aplicação do TCLE, nós, Marcelo Cordeiro dos Santos e Márcia Danielle da Silva Ferreira, de acordo com o projeto de pesquisa intitulado: "PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO, RADIOLOGICO E LABORATORIAL DOS CASOS DE TUBERCULOSE INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO" nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados dos prontuários eletrônicos e dos livros de admissão dos pacientes internados na UTI da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), bem como a privacidade de seus conteúdos, conforme preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012.

Informamos que os dados constarão de prontuários eletrônicos e livros de admissão referentes aos casos de tuberculose, internados na UTI da FMT-HVD ocorridos no período de 2008 a 2013, no estado do Amazonas.

Manaus, 29 de julho de 2014

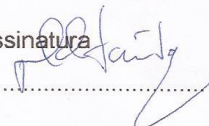
Nome

R.G.

Assinatura

Marcelo Cordeiro dos Santos

05880125-9



Márcia Danielle da S. Ferreira

2038666-4



Anexo B. Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido (TDCLE).

**TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TDCLE)**

Através do presente, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o projeto de pesquisa "**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO, RADIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS CASOS DE TUBERCULOSE INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO**". Segundo registros na literatura, pacientes com tuberculose que necessitam de internação em Unidade de Terapia intensiva apresentam taxas de letalidade elevada, em torno de 20 a 40%. Essas taxas tendem a aumentar, principalmente em pacientes que apresentam comorbidades como o HIV. Nesse caso, a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido se torna inviável por questões como elevada taxa de óbito entre esses pacientes, e por tratar-se de um estudo retrospectivo que requer um período relativamente longo (5 anos) para o levantamento das informações. Esse fato pode comprometer o andamento da pesquisa pelo risco de encontrarmos endereços desatualizados dos pacientes, além de ser necessário dispender um longo tempo em busca desses participantes.

Manaus, 29 de julho de 2014



Marcia Danielle da Silva Ferreira
Pesquisadora Responsável

Anexo C. Carta de Anuência – Diretoria de Assistência Médica da FMT-HVD.

SOLICITAÇÃO DE ANUÊNCIA

AO: *Dr. Marcus Vinícius de Farias Guerra*
Diretor de Assistência Médica da FMT-HVD

Manaus, 29 de julho de 2014

Senhor *Dr. Marcus Vinícius de Farias Guerra*, Diretor de Assistência Médica da FMT-HVD

Eu *Márcia Danielle da Silva Ferreira*, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado "**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO, RADIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS CASOS DE TUBERCULOSE INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO**", venho solicitar a Vossa Senhoria ANUÊNCIA para executar a minha pesquisa, junto ao ambulatório e unidade de internação hospitalar da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, conforme descrito no protocolo em anexo. Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Atenciosamente,




Márcia Danielle da Silva Ferreira (Pesquisadora Responsável)

Termo de Anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender à solicitação da pesquisadora, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO, desde que se cumpram todos os requisitos éticos para a realização da pesquisa em tela.

Manaus, 29 de julho de 2014



Dr. Marcus Vinícius de Farias Guerra
Diretor de Assistência Médica da FMT-HVD

Dr. Marcus Vinícius de Farias Guerra
Diretor de Assistência Médica
FMT - HVD

Anexo D. Carta de Anuência – Subgerência de Arquivo Médico da FMT-HVD.

SOLICITAÇÃO DE ANUÊNCIA

À: *Sra. Marlise de Souza Santana*
Subgerente de arquivo médico da FMT-HVD

Manaus, 12 de agosto de 2014

Senhora *Marlise de Souza Santana*, Subgerente de arquivo médico da FMT-HVD

Eu *Márcia Danielle da Silva Ferreira*, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado "PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO, RADIOLÓGICO ELABORATORIAL DOS CASOS DE TUBERCULOSE INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVADA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO", venho solicitar a Vossa Senhoria ANUÊNCIA para executar a minha pesquisa, junto aos arquivos médicos contendo informações de internação hospitalar dos pacientes internados na UTI da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, conforme descrito no protocolo em anexo.
Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Atenciosamente,

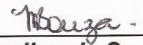


Márcia Danielle da Silva Ferreira (Pesquisadora Responsável)

Termo de Anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender à solicitação da pesquisadora, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO, desde que se cumpram todos os requisitos éticos para a realização da pesquisa em tela.

Manaus, 12 de agosto de 2014



Marlise de Souza Santana
Subgerente de arquivo médico da FMT-HVD

Anexo E. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil sociodemográfico, clínico, radiológico e laboratorial dos casos de tuberculose internados na Unidade de Terapia Intensiva da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

Pesquisador: Marcia Danielle da Silva Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34073314.3.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 761.412

Data da Relatoria: 22/08/2014