

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**TESE**

**Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes com Tuberculose Pulmonar:  
Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos Observacionais**

Carlos Podalirio Borges de Almeida

Porto Alegre, 2017

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes com Tuberculose Pulmonar:  
Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos Observacionais**

Carlos Podalirio Borges de Almeida

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2017

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

### CIP - Catalogação na Publicação

de Almeida, Carlos Podalirio Borges  
Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar em  
Pacientes com Tuberculose Pulmonar: Revisão  
Sistemática e Metanálise de Estudos Observacionais /  
Carlos Podalirio Borges de Almeida. -- 2017.  
118 f.

Orientadora: Denise Rossato Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2017.

1. Tuberculose Pulmonar. 2. Mortalidade  
Hospitalar . 3. Fatores de Risco. 4. Revisão  
Sistemática. 5. Metanálise . I. Silva, Denise  
Rossato , orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha mãe Damara Rodrigues Borges, pelo incentivo durante meus anos de estudo, pela grandiosidade de seu amor e pelo seu exemplo de vida.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe, exemplo de mãe, excêntrica, guerreira, amiga, companheira, grande incentivadora em todos meus anos de estudos e, além disso, pelo amor infinito e grandioso dedicado a mim...

Ao Leandro Almeida, à Kelen Almeida e à Gabrielly Vedana pelo carinho e apoio...

À minha professora orientadora Denise Rossato Silva, por ter me auxiliado na elaboração deste trabalho, por toda sua paciência, acrescentando-me conhecimento e sabedoria...

Aos meus amigos por todos os momentos felizes compartilhados juntos e que ficarão registrados na minha memória e no meu coração...

Aos integrantes do Grupo de Pesquisa da McMaster University, ao qual estive inserido, colaboraram muito para meu desenvolvimento profissional e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior pelo auxílio financeiro durante meu doutorado...

A todos **MUITO OBRIGADO!!!!**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	10
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	11
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	12
<b>RESUMO</b> .....	13
<b>ABSTRACT</b> .....	15
<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
<b>2.1. TUBERCULOSE</b> .....	19
2.1.1. <b>Definição</b> .....	19
2.1.2. <b>Epidemiologia</b> .....	19
2.1.2.1. Epidemiologia no Mundo.....	19
2.1.2.2. Epidemiologia no Brasil.....	21
2.1.2.3. Epidemiologia no RS e em Porto Alegre.....	26
2.1.3. <b>Patogênese</b> .....	26
2.1.4. <b>Diagnóstico de tuberculose</b> .....	31
2.1.4.1. Sinais e sintomas.....	31
2.1.4.2. Diagnóstico microbiológico.....	32
2.1.4.3. Diagnóstico radiológico.....	34
2.1.5. <b>Tratamento</b> .....	36
2.1.5.1. Princípios do tratamento da tuberculose.....	36
2.1.5.2. Esquemas de tratamento da tuberculose.....	37
2.1.5.3. Desfechos do tratamento da tuberculose.....	42

<b>2.1.6. Preditores de mortalidade em pacientes com tuberculose pulmonar</b> .....	47
2.1.6.1. Características sociodemográficas.....	47
2.1.6.2. Uso abusivo de drogas.....	50
2.1.6.3. Apresentação clínica.....	52
2.1.6.4. Achados radiológicos.....	53
2.1.6.5. Comorbidades.....	55
2.1.6.6. História prévia de tuberculose.....	57
2.1.6.7. Estado nutricional.....	57
2.1.6.8. Fatores microbiológicos.....	59
2.1.6.9. Achados laboratoriais .....	60
2.1.6.10. Atraso no diagnóstico.....	61
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	63
<b>4. OBJETIVO</b> .....	64
<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	65
<b>5. ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	81
5.1. Predictors of in-hospital mortality among patients with pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-analysis of observational studies.....	81
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	109
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	110
<b>8. APÊNDICE I</b> .....	112
<b>9. APÊNDICE II</b> .....	117



## Lista de Abreviaturas

**BAAR**= Bacilo Álcool-Ácido Resistente

**BK**= Bacilo de Koch

**DM**= Diabetes Mellitus

**DOTS**= *Direct Observed Treatment Strategy, short-course* (estratégia de tratamento diretamente observado, curso curto)

**HIV**= *Human immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência humana)

**HR**= *Hazard Ratio*

**HRa**= *Hazard Ratio Ajustado*

**IMC**= Índice de Massa Corporal

**LAM**= *Lipoarabinomannan* (antígeno lipoarabinomannan micobacterial)

**MDR**= Multidroga resistente

***M. tuberculosis***= *Mycobacterium tuberculosis*

**MVM**= Multivitamínico/mineral

**OMS**= Organização Mundial da Saúde

**OR**= *Odds Ratio*

**ORa**= *Odds Ratio Ajustado*

**PCR**= Proteína C-Reativa (*CRP – C-reactive protein*)

**PPD**= *Purified Protein Derivative* (derivado proteico purificado [teste de Mantoux])

**RR**= Risco Relativo

**SIDA**= Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SR**= Sintomático Respiratório

**TB**= Tuberculose

**TDO**= Tratamento Diretamente Observado

**TS**= Tratamento Supervisionado

**UTI**= Unidade de Terapia Intensiva

**XDR**= Resistência Extensiva às Drogas (*extensively drug resistant*)

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Indicadores operacionais e epidemiológicos do controle dos casos novos de tuberculose, por Unidade da Federação e região, Brasil, 2015.....	23
<b>Tabela 2</b> – Indicadores operacionais e epidemiológicos do controle dos casos novos de tuberculose nas capitais brasileiras, 2015.....	24

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Estimativa da incidência de tuberculose no Mundo em 2014.....	19
<b>Figura 2</b> – Coeficiente de incidência de tuberculose, Brasil, 2006 a 2015.....	21
<b>Figura 3</b> – Coeficiente de mortalidade por tuberculose, Brasil, 2004 a 2014.....	22

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1</b> – Síntese das características do <i>M. tuberculosis</i> e a sua ação medicamentosa.....	37
<b>Quadro 2</b> – Esquemas preconizados segundo esquema de tratamento do paciente e unidades de atendimento.....	38
<b>Quadro 3</b> – Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes.....	39
<b>Quadro 4</b> – Esquema Básico para o tratamento da TB em crianças (< 10 anos).....	40
<b>Quadro 5</b> – Esquema para o tratamento da TB meningoencefálica em adultos e adolescentes.....	41
<b>Quadro 6</b> – Efeitos adversos menores ao tratamento antiTB.....	42
<b>Quadro 7</b> – Efeitos adversos maiores ao tratamento antiTB.....	43
<b>Quadro 8</b> - Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha.....	44
<b>Quadro 9</b> – Conduta frente à hepatopatias.....	44

## Resumo

**Base teórica:** A tuberculose (TB) continua a ser um importante problema de saúde pública em todo o mundo, com 1,4 milhões de mortes que ocorrem anualmente. Há incerteza sobre quais fatores estão associados à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB pulmonar. Essa lacuna de conhecimento complica os esforços para identificar e melhorar a gestão desses indivíduos com TB em maior risco de morte. **Objetivo:** Estabelecer por meio de uma revisão sistemática com metanálise, preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB. **Métodos:** Os estudos foram identificados por uma busca nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Global Health. Estudos elegíveis foram aqueles com delineamento de coorte e caso-controle que relataram preditores ou fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB pulmonar e que tivessem resultados de análise ajustada para explorar fatores associados à mortalidade intra-hospitalar. Um revisor extraiu os dados, confirmado por um segundo revisor. Agrupou-se todos os preditores que foram associados à mortalidade e que foram relatados por mais de um estudo, e que apresentaram *odds ratio* associado ao intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Foram identificados 2.969 registros, dos quais 51 foram analisados na íntegra; 11 estudos de coorte que avaliaram 5.468 pacientes foram elegíveis. Demonstrou-se com moderada evidência um aumento da probabilidade de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com malignidade (OR 1,85; IC95% 1,01-3,40). A metanálise não identificou associação com os seguintes preditores: baciloscopia positiva (OR 0,99; IC95% 0,40-2,48); sexo masculino (OR 1,09, IC95% 0,84-1,41); história prévia de TB (OR 2,66, IC95% 0,48-14,87) e diabetes mellitus (OR 1,31, IC95% 0,38-4,46). **Conclusão:** Presença de malignidade foi significativamente associado à morte em pacientes com TB pulmonar. Alguns preditores associados à mortalidade em pacientes com TB não demonstraram ser fatores de risco para mortalidade nessa metanálise, provavelmente devido ao pequeno número de estudos sobre pacientes hospitalizados com TB pulmonar. No entanto, dado que muitos pacientes ainda estão sendo

internados para diagnóstico e tratamento da TB, continua haver uma necessidade de estudos clínicos prospectivos, particularmente com foco em fatores de risco para a morte neste cenário.

**Palavras-chave:** Tuberculose pulmonar, Mortalidade hospitalar, Fatores de risco, Revisão sistemática, Metanálise.

## **Abstract**

**Background:** Tuberculosis (TB) continues to be a major public health issue worldwide, with 1.4 million deaths occurring annually. There is uncertainty regarding which factors are associated with in-hospital mortality among patients with pulmonary TB. This knowledge gap complicates efforts to identify and improve the management of those individuals with TB at greatest risk of death.

**Objective:** The aim of this systematic review and meta-analysis is to establish predictors of in-hospital mortality among patients with pulmonary TB. **Methods:** Studies were identified by a MEDLINE, EMBASE, and Global Health search. Eligible studies were cohort and case-control

studies that reported predictors or risk factors for in-hospital mortality among patients with pulmonary TB and an adjusted analysis to explore factors associated with in-hospital mortality. A single reviewer extracted the data, confirmed by a second reviewer. We pooled all factors that were assessed for an association with mortality that were reported by >1 study, and presented the OR and the associated 95%CI. **Results:** We identified 2,969 unique records, of which we retrieved 51 in full text; 11 cohort studies that evaluated 5,468 patients proved eligible. Moderate quality evidence demonstrated an increased odds of in-hospital mortality among TB patients with malignancy (OR 1.85; 95%CI 1.01-

3.40). The meta-analysis identified no association with the following factors: sputum smear positive (OR 0.99; 95%CI 0.40-2.48); male sex (OR 1.09, 95%CI 0.84-1.41); history of previous TB (OR 2.66, 95%CI 0.48-14.87) and diabetes mellitus (OR 1.31, 95%IC 0.38-4.46). **Conclusion:** The presence of malignancy was significantly associated with death in pulmonary TB patients. Some predictors associated with mortality in TB outpatients were not demonstrated to be risk factors for mortality in this meta-analysis probably due to the small number of studies in hospitalized pulmonary TB patients. However, giving that many patients are still being hospitalized for TB diagnosis and treatment, there remains a need for prospective clinical studies, particularly with a focus on risk factors for death in this setting.



**Keywords:** Pulmonary tuberculosis, Hospital mortality, Risk factors, Systematic review, Meta-analysis.

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) tem afetado a humanidade há séculos. Em 2015, estimou-se que aproximadamente 12 milhões de pessoas no mundo viviam com TB pulmonar ativa, com 10,4 milhões de novos casos e que 1,4 milhões de mortes por TB ocorram anualmente. Entre 2000 e 2015, somente o tratamento para TB salvou 39 milhões de vidas entre pessoas não portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV); o tratamento da TB e a terapia antirretroviral salvaram um adicional de 9,6 milhões de vidas em indivíduos portadores do HIV (1). Ademais, grande parte da população infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) poderá desenvolver e transmitir a doença para a comunidade (2).

No Brasil, registra-se algo em torno de 70.000 casos e 4.500 óbitos a cada ano. Como a infecção pelo HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) tem efeito imunossupressor e predispõe o indivíduo infectado a desenvolver TB, a epidemia de HIV/SIDA, entre outras consequências, levou ao aumento do número de doentes por TB em muitos países (3). No entanto, apesar de ser uma doença potencialmente prevenível e curável, a TB continua a ser um grande problema de saúde pública em todo o mundo, particularmente em países de baixa e média rendas, a despeito dos esforços vigorosos para a implementação de estratégias de tratamento eficazes afim de conter sua disseminação (4-10).

A TB geralmente não requer internação hospitalar para tratamento, no entanto, se sintomas como falta de ar e deterioração sistêmica estiverem presentes, a hospitalização pode ser necessária. Uma grande proporção de pacientes com TB são hospitalizados, e as estimativas de mortalidade intra-hospitalar variam de 2 a 12% (11-15). Apesar de o atendimento ambulatorial ser recomendado, a maior parte dos custos atuais de tratamento da TB resulta de hospitalizações (16).

Uma variedade de indicadores tem sido associada a risco maior de morte em pacientes com TB, incluindo pobreza, falta de moradia, dependência de álcool ou drogas, tratamento irregular ou inadequado, diagnóstico tardio da doença, TB multidroga-resistente (TB-MDR), e idade avançada

(7;9). Além disso, o HIV é um fator importante relacionado com o aumento da morbidade e da mortalidade da TB em diferentes regiões do mundo, resultando em aumento do número de internações hospitalares devido à TB (7;12). Entretanto, alguns estudos focados em preditores de mortalidade em pacientes com TB têm vieses que podem tornar os resultados frágeis.

Mortes por TB são indicadores cruciais no monitoramento do programa da TB (11-15), especialmente em áreas com alta prevalência de HIV e TB. Os dados sobre mortes por TB nos fornecem uma melhor compreensão das causas dessas mortes e ajudam a direcionar intervenções a fim de reduzir a mortalidade. Considerando que existe incerteza sobre quais preditores estão associados à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB pulmonar, e que grande volume de pacientes com TB são hospitalizados, faz-se importante preencher essa lacuna de conhecimento a fim de identificar os indivíduos com TB em maior risco de morte e qualificar a gestão sobre esses indivíduos. Nesse sentido, a metanálise se apresenta como uma abordagem importante para compreender melhor quais preditores estão aumentando a mortalidade nesta população.

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise é estabelecer preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB pulmonar com a finalidade de aprimorar a base de evidências, para que essas sirvam como subsídios na formulação de políticas públicas.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. TUBERCULOSE**

#### **2.1.1. Definição**

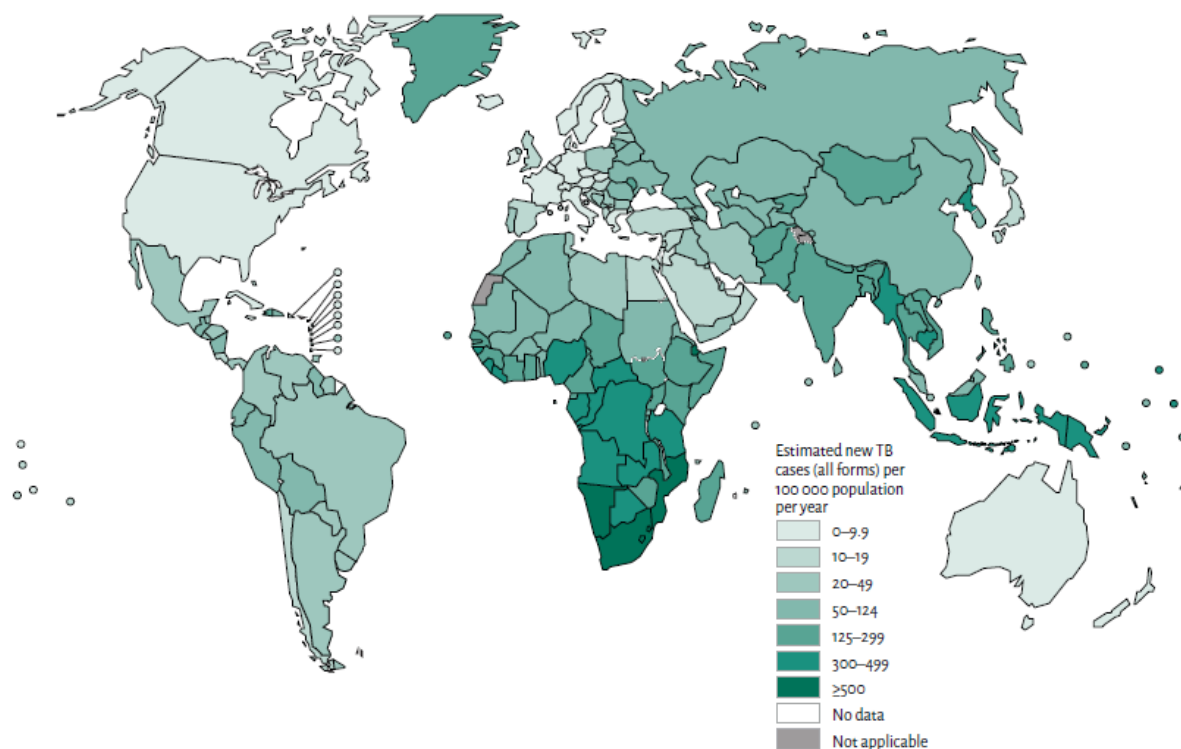
A TB é uma doença infecciosa milenar de elevada magnitude e importância no mundo, transmitida pelo ar, causada por bactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Dentre as bactérias desse complexo, o *M. tuberculosis* é o agente mais comumente isolado nos casos de TB. A TB usualmente afeta os pulmões, mas o envolvimento extrapulmonar ocorre em até 1/3 dos casos (17;18).

#### **2.1.2. Epidemiologia**

##### **2.1.2.1. Epidemiologia no Mundo**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 1/3 da população mundial, correspondendo a aproximadamente 2 bilhões de pessoas, encontra-se infectada pelo *M. tuberculosis* e, dentre eles, 8 a 9 milhões desenvolvem a TB. Anualmente, cerca de 1 milhão de pessoas falecem dessa enfermidade, principalmente em países e regiões com condições socioeconômicas precárias (19).

Segundo a OMS, 80% dos casos de TB estão concentrados em 22 países. Índia, Indonésia e China são os países que atualmente têm a maior incidência da doença (23%, 10% e 10% do total mundial, respectivamente). Neste grupo de 22 países está o Brasil, único país das Américas incluído no grupo (Figura 1) (1).



**Figura 1** – Estimativa da incidência de tuberculose no Mundo em 2014. Fonte: Reproduzido da Organização Mundial da Saúde, 2015 (1).

Anualmente, aproximadamente 1,1 milhões de mortes são causadas pela TB em indivíduos sem infecção pelo HIV e 390 mil em indivíduos portadores do HIV. Além disso, são cerca de 500 mil casos de multirresistência ao tratamento antiTB e 10 milhões de crianças órfãs como resultado da morte dos pais por TB. No entanto, globalmente, a taxa de mortalidade por TB em 2015 foi 47% menor do que em 1990. Dessa forma, o alvo de 50% na redução da mortalidade mundial foi quase atingido (1).

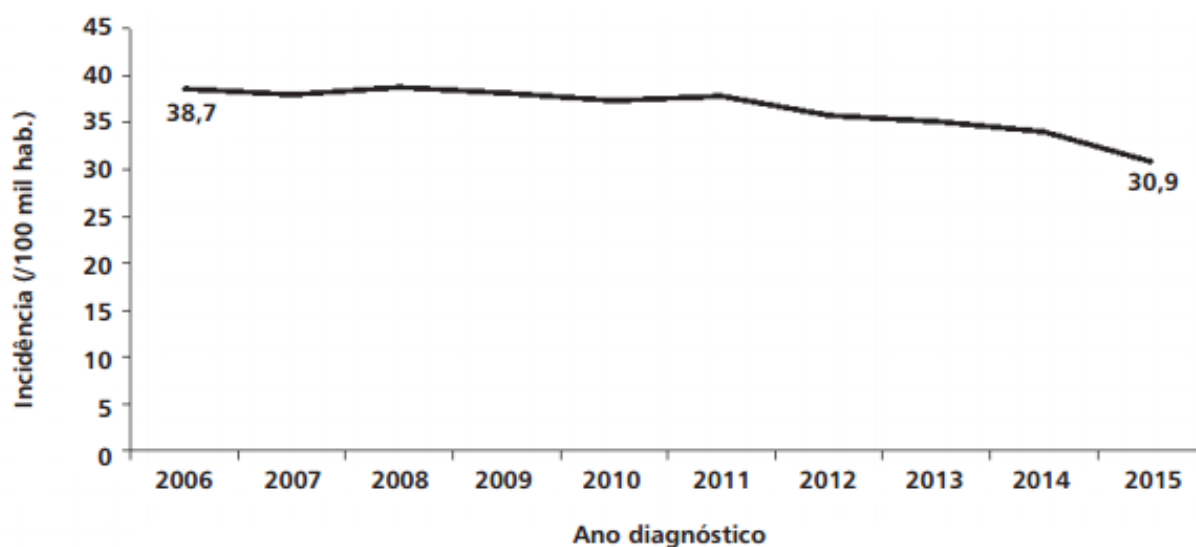
A relevância da magnitude da TB pode ser evidenciada pelas estimativas da OMS para o ano de 2014, no qual houve 13 milhões de casos (11-14 milhões) de TB no mundo, equivalentes a 174 casos a cada 100.000 pessoas (1). Apesar do aumento no número de casos, a taxa de incidência global vem diminuindo (cerca de 1,5% ao ano), sendo 18% menor do que a incidência registrada no ano de 2000. O objetivo de diminuir as taxas de mortalidade por TB até 2015, em relação ao início da década de 1990 foi atingido em quatro regiões segundo a OMS, sendo elas: Região das Américas, Região do

Mediterrâneo Oriental, Região do Sudeste da Ásia e Região do Pacífico Ocidental. Além disso, esse objetivo foi atingido em 11 países com alta carga (Brasil, Camboja, China, Etiópia, Índia, Myanmar, Paquistão, Filipinas, Uganda, Vietnã e Zimbábue). Ainda nessa direção, os três objetivos para 2015, redução da incidência, da prevalência e da mortalidade foram cumpridos em nove países com alta carga (Brasil, Camboja, China, Etiópia, Índia, Myanmar, Filipinas, Uganda e Vietnã) (1).

Recentemente, a TB foi classificada como uma doença reemergente nos países desenvolvidos, e manteve sua ocorrência em níveis elevados e eventualmente crescentes nos países em desenvolvimento. Os bolsões de pobreza em certas áreas urbanas evidenciam que tais áreas de exclusão social estão mais propensas ao aparecimento de doenças transmissíveis (20).

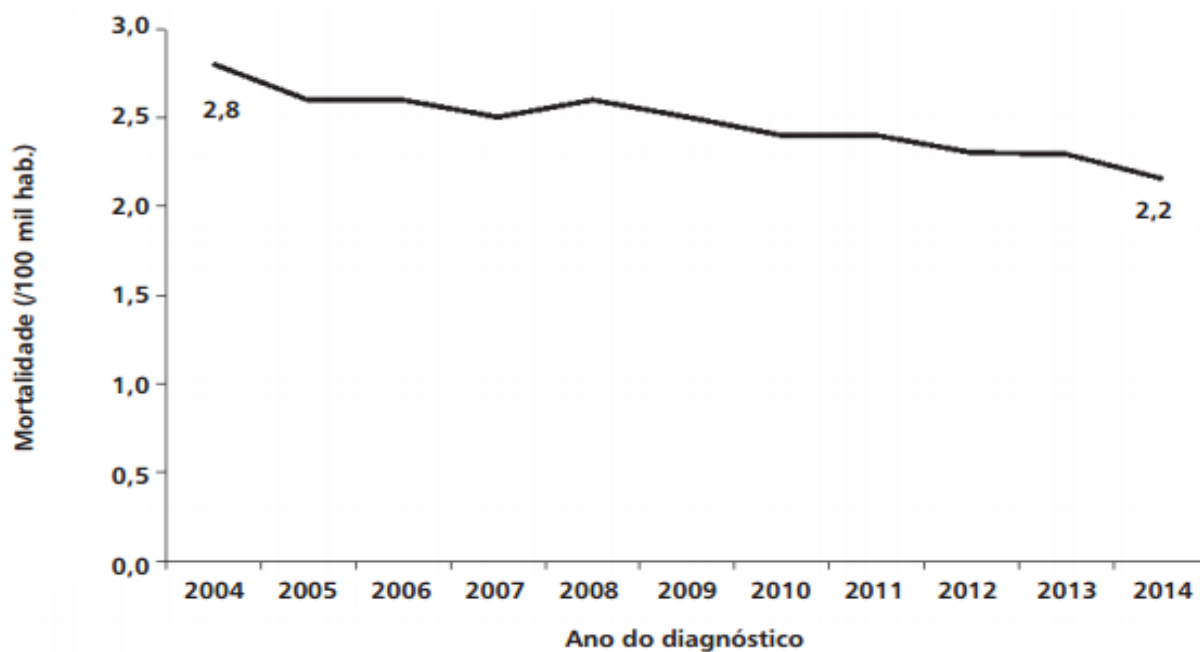
#### 2.1.2.2. Epidemiologia no Brasil

No Brasil, apesar dos avanços alcançados na última década por meio das ações de controle da TB, essa endemia permanece um problema (21;22). Atualmente, o Brasil é o 18º país em número de casos de TB entre os 22 países com alta carga, representando 0,9% dos casos estimados no mundo e 33% dos estimados para as Américas (Figura 1). Em 2015 notificaram-se no Brasil cerca de 70,000 casos de TB sendo que, desses, 63.189 são casos novos. Entretanto, observa-se redução do coeficiente de incidência, passando de 38,7/100 mil hab. em 2006 para 30,9/100 mil hab. em 2015, o que corresponde a uma redução de 20,2%. A Figura 2 mostra a queda na incidência da TB no Brasil nos últimos 10 anos. (23).



**Figura 2** – Coeficiente de incidência de tuberculose, Brasil, 2006 a 2015. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2016 (23).

Embora haja redução do coeficiente de incidência da TB, permanecem desafios para a redução do número de casos e de óbitos da doença, visto que o Brasil registrou coeficiente de mortalidade por TB de 2,2/100.000 mil hab. em 2014 (Figura 3), e foi estimado, para 2015, um coeficiente de 2,4/100.000 mil hab. (23). Morrem aproximadamente 4.500 indivíduos com TB no país ao ano e, em 2014, a TB foi causa básica de 4.374 óbitos (23). Os maiores coeficientes de mortalidade no ano de 2015 foram observados no Rio de Janeiro (5,1/100 mil hab.), Pernambuco (4,3/100 mil hab.), Amazonas e Alagoas (3,3/100 mil hab.) (Tabela 1) (23).



**Figura 3** – Coeficiente de mortalidade por tuberculose, Brasil, 2004 a 2014. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2016 (23).



**Tabela 1** – Indicadores operacionais e epidemiológicos do controle dos casos novos de tuberculose, por Unidade da Federação e região, Brasil, 2015 (N=63.189). Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2016 (23).

Unidade da Federação/região	Coefficiente de incidência (/100 mil hab.)	Coefficiente de mortalidade <sup>b</sup> (/100 mil hab.)	Realização de cultura de escarro (%)	Realização de testagem para HIV (%)	Coinfecção TB-HIV (%)	Cura de casos novos de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial <sup>b</sup> (%)	Abandono de tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial <sup>b</sup> (%)	Contatos examinados (%)
Rondônia	26,0	1,4	15,9	81,3	8,7	68,4	16,2	42,9
Acre	34,5	2,4	18,6	75,1	1,8	89,5	3,6	72,4
Amazonas	70,1	3,3	18,9	56,9	13,3	77,3	13,3	37,0
Roraima	30,1	0,4	63,5	85,5	12,5	81,1	5,4	53,9
Para	31,0	2,7	8,0	53,5	7,6	65,6	9,7	33,2
Amapá	23,7	1,6	18,4	84,6	6,6	81,5	5,0	22,3
Tocantins	10,5	0,7	32,6	86,8	8,2	80,2	7,8	71,1
<b>Região Norte</b>	<b>37,4</b>	<b>2,4</b>	<b>15,6</b>	<b>60,2</b>	<b>9,9</b>	<b>71,7</b>	<b>10,6</b>	<b>38,6</b>
Maranhão	25,7	2,4	11,0	72,2	7,9	72,8	9,2	49,3
Piauí	17,0	1,5	12,6	67,8	4,8	73,9	6,4	45,6
Ceará	33,1	2,1	18,4	52,0	7,8	65,1	13,7	38,0
Rio Grande do Norte	23,2	1,7	5,5	57,3	8,9	66,0	7,3	37,8
Paraíba	24,5	1,7	10,8	70,1	7,8	65,5	11,8	25,6
Pernambuco	43,6	4,3	10,3	57,8	9,9	69,0	8,5	42,2
Alagoas	23,6	3,3	16,1	53,7	8,1	68,6	9,7	35,9
Sergipe	26,8	2,5	14,6	66,8	4,0	69,4	11,0	60,8
Bahia	25,3	2,3	10,6	57,2	6,7	66,9	7,2	28,6
<b>Região Nordeste</b>	<b>28,9</b>	<b>2,5</b>	<b>12,2</b>	<b>59,3</b>	<b>7,9</b>	<b>67,9</b>	<b>9,4</b>	<b>39,5</b>
Minas Gerais	15,1	1,1	10,5	60,5	8,7	76,2	11,5	60,8
Espírito Santo	28,6	2,0	37,5	81,5	8,4	77,5	8,6	52,8
Rio de Janeiro	54,5	5,1	12,4	65,8	8,9	68,4	13,0	22,1
São Paulo	36,0	1,9	42,8	78,7	8,3	81,1	10,9	54,0
<b>Região Sudeste</b>	<b>34,1</b>	<b>2,3</b>	<b>29,5</b>	<b>72,9</b>	<b>8,5</b>	<b>76,8</b>	<b>11,5</b>	<b>47,1</b>
Paraná	18,1	1,0	34,7	85,7	12,2	80,4	6,1	73,7
Santa Catarina	23,1	0,9	47,0	77,7	17,4	73,3	9,1	70,2
Rio Grande do Sul	39,2	2,3	19,5	81,9	19,5	65,9	16,1	34,8
<b>Região Sul</b>	<b>27,4</b>	<b>1,5</b>	<b>28,7</b>	<b>82,1</b>	<b>17,3</b>	<b>71,2</b>	<b>12,0</b>	<b>54,8</b>
Mato Grosso do Sul	28,4	2,1	35,0	71,1	9,6	64,4	8,8	47,7
Mato Grosso	33,0	2,3	5,4	59,2	7,0	70,2	8,6	50,5
Goiás	13,3	0,9	30,2	65,2	11,1	72,7	9,6	58,8
Distrito Federal	11,2	0,5	32,8	83,2	12,2	71,5	12,1	58,6
<b>Região Centro-Oeste</b>	<b>19,7</b>	<b>1,3</b>	<b>22,6</b>	<b>66,5</b>	<b>9,4</b>	<b>69,6</b>	<b>9,2</b>	<b>52,7</b>
<b>Brasil</b>	<b>30,9</b>	<b>2,2</b>	<b>23,1</b>	<b>68,9</b>	<b>9,7</b>	<b>74,2</b>	<b>11,0</b>	<b>44,9</b>

O estado de São Paulo detecta o maior número absoluto de casos, e o estado do Amazonas apresenta o maior coeficiente de incidência no ano de 2015 (23). Apesar de a taxa de mortalidade estar diminuindo, ainda morrem no Brasil aproximadamente 4,5 mil pessoas por ano em decorrência da TB, como causa básica de óbito, em sua maioria, nas regiões metropolitanas e em unidades hospitalares (24).

O coeficiente de mortalidade nas capitais do Brasil, em 2015, foi de 2,8/100.000 hab. As maiores taxas foram referentes às capitais Rio de Janeiro-RJ (7,0/100.000 hab.), Recife-PE (6,8/100.000 hab.) e Maceió-AL (6,0/100.000 hab.), e as menores em Brasília-DF (0,5/100.000 hab.), Boa Vista-RR (0,6/100.000 hab.), Palmas-TO e Curitiba-PR (0,8/100.000 hab.) (Tabela 2) (23).

**Tabela 2** – Indicadores operacionais e epidemiológicos do controle dos casos novos de tuberculose nas capitais brasileiras, 2015 (N=23.161). Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2016 (23).

Capitais brasileiras	Coeficiente de incidência (/100 mil hab.)	Coeficiente de mortalidade <sup>b</sup> (/100 mil hab.)	Realização de cultura de escarro (%)	Realização de testagem para HIV (%)	Coinfecção TB-HIV (%)	Cura de casos novos de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial (%) <sup>b</sup>	Abandono de tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial (%) <sup>a</sup>	Contatos examinados (%)
Porto Velho	51,3	1,4	13,1	76,7	10,9	60,2	24,3	31,7
Rio Branco	50,5	1,9	18,5	79,7	2,1	92,4	2,9	74,6
Manaus	98,3	4,2	23,4	56,6	15,7	75,1	17,0	33,2
Boa Vista	31,2	0,6	66,7	87,0	16,0	85,4	4,2	52,1
Belém	45,8	5,7	14,6	47,0	10,3	62,6	11,4	9,1
Macapá	25,2	0,9	20,8	87,0	8,7	84,1	3,2	25,3
Palmas	12,1	0,8	74,1	87,9	15,2	72,7	18,2	74,5
São Luís	52,6	3,8	14,1	78,9	9,0	63,3	14,5	35,1
Teresina	25,7	1,9	13,1	72,8	8,3	77,2	5,5	41,9
Fortaleza	49,5	3,4	18,4	51,9	10,0	58,8	20,9	28,2
Natal	37,1	2,6	6,3	55,7	10,2	64,6	11,2	26,3
João Pessoa	45,2	2,4	14,3	81,8	9,2	74,9	15,2	30,8
Recife	78,3	6,8	8,4	54,1	10,8	64,9	13,4	53,5
Maceió	38,9	6,0	21,7	49,7	10,7	66,3	14,6	17,6
Aracaju	34,3	3,2	20,9	65,4	6,0	62,2	18,9	58,5
Salvador	49,1	3,3	11,3	56,6	9,0	61,3	8,3	13,4
Belo Horizonte	21,3	1,4	13,8	69,1	13,9	71,2	16,2	49,1
Vitória	40,2	1,7	57,6	89,5	6,3	69,6	13,7	24,9
Rio de Janeiro	66,8	7,0	20,7	78,5	10,3	69,2	13,4	22,5
São Paulo	49,0	2,8	48,0	78,6	9,9	75,1	15,4	43,4
Curitiba	17,6	0,8	31,3	86,7	21,5	80,2	7,7	84,8
Florianópolis	41,1	1,3	60,1	68,9	21,2	58,3	14,4	63,8
Porto Alegre	88,8	4,5	26,5	86,9	25,2	58,2	27,9	21,5
Campo Grande	25,3	1,5	29,9	81,0	15,7	50,3	6,7	15,6
Cuiabá	44,8	5,6	3,1	41,9	7,7	63,3	10,9	10,1
Goiânia	15,9	1,0	57,8	64,8	12,8	71,1	10,6	38,8
Brasília	11,1	0,5	33,2	83,9	12,4	71,5	12,1	60,7

Recentemente, foram divulgados os dados desagregados por sexo e faixa etária relativos ao ano de 2015. Observou-se que a maioria dos indivíduos com TB era do sexo masculino (67,4%) e da faixa etária de 15 a 54 anos (80,6%) (23).

### 2.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre

A situação da TB no Rio Grande do Sul (RS) é uma das mais preocupantes no país, devido às altas taxas de incidência e prevalência de TB e de coinfectados TB/HIV, superiores às médias do nosso país (3).

Na cidade de Porto Alegre, foi registrada, em 2015, uma incidência de TB de 88,8 casos/100.000 hab, o que a deu segunda posição no *ranking* de incidência mais elevada de TB entre capitais brasileiras, ficando atrás somente de Manaus, que registrou uma incidência de 98,3/100.000 hab. Além disso, Porto Alegre, em 2015, apresentou uma taxa de coinfeção TB-HIV de 25,2% (3), sendo a cidade brasileira com a mais alta incidência de infecção pelo HIV, 95.5 casos/100.000 habitantes (25).

Ademais, em Porto Alegre, a taxa de abandono de novos casos ao tratamento da TB foi de 27,9% em 2015. No que diz respeito à mortalidade, a capital do RS apresentou, em 2015, um coeficiente de 4,5/100.000 hab (23).

### 2.1.3. Patogênese

Identificado por Robert Koch, em 1882, o *M. tuberculosis* é a principal espécie do gênero *Mycobacterium* que compõe um grupo formado pelas espécies: *M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis-BCG* (Bacilo de Calmette e Guérin), *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae* e *Mycobacterium pinnipetti*, denominado complexo *M. tuberculosis* (26).

Patógeno intracelular aeróbio estrito, o bacilo da TB necessita de oxigênio para crescer e se multiplicar. Tem capacidade de sobreviver e de se multiplicar no interior de células fagocitárias, sendo considerado um parasita intracelular facultativo, de virulência variável. O tempo de sua geração

pode variar de 14 a 20 horas, dependendo do meio de cultura empregado para seu crescimento. No interior do macrófago, habitualmente, multiplica-se a cada 25-32 horas. De modo geral, é resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos, como o calor e a radiação ultravioleta. Estudos sobre seu genoma, composto por, aproximadamente, 4.000 genes, vêm trazendo luz para fatos importantes de sua patogenicidade. Cerca de 170 genes codificam famílias de proteínas envolvidas em sua variação antigênica, enquanto aproximadamente 200 outros genes codificam enzimas para o metabolismo de ácidos graxos. É possível que essa especialização genética esteja relacionada com a capacidade de o bacilo de Koch (BK) crescer nos tecidos do hospedeiro, onde os ácidos graxos podem ser a principal fonte de carbono. A virulência do BK pode ser aferida por meio de cultura de tecidos, usando macrófagos, células dendríticas e pneumócitos, ou em modelos animais. Todos esses métodos vêm sendo utilizados visando identificar genes responsáveis pela patogenicidade da micobactéria (27-30). A chave para o sucesso da infecção por *M. tuberculosis* está, pelo menos em parte, relacionada com a capacidade das micobactérias de proliferar no interior de macrófagos hospedeiros apesar das propriedades antimicrobianas destas células (18).

Presumivelmente, dois grupamentos de genes, que correspondem a 10% do genoma do BK, seriam responsáveis por mecanismos de escape das respostas imunes do hospedeiro, determinando a agressividade do bacilo. Alguns dos genes identificados vêm sendo relacionados com determinadas características da parede do BK e parecem ser importantes no controle da latência/persistência e da virulência do bacilo, por meio da modulação de mecanismos que interferem na ação do macrófago sobre ele. Outros genes identificados seriam responsáveis pelo metabolismo do BK e pela codificação de proteínas, lipídeos e carboidratos em sua parede, modulando, assim, sua virulência (27;28). A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença tuberculosa é regida por características do bacilo e por fatores imunes do organismo infectado (27;28).

A via de infecção tuberculosa é, quase sempre, inalatória. Em situações excepcionais, a infecção pode ser feita por inoculação direta do bacilo. Um indivíduo doente, portador de lesão

pulmonar, pode, ao tossir ou ao falar, eliminar uma carga bacilar, diluída em um aerossol, no ar ambiente. As partículas contendo os bacilos, ao serem expostas ao vento e aos raios solares, são ressecadas e passam a ter volume ainda menor, passíveis de serem inaladas e atingirem o pulmão das pessoas naquele ambiente. Vários fatores ambientais reduzem as probabilidades de as partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar, que dispersam as partículas no ambiente, a luz ultravioleta e a radiação gama, que destroem os bacilos. Se a inalação acontecer, esses indivíduos podem evoluir para infecção latente. Tal condição pode ser comprovada pelo Purified Protein Derivative (PPD – derivado proteico purificado [teste de Mantoux]), que se torna positiva entre 2 a 10 semanas após o contágio. Conforme comentado acima, a probabilidade de essa infecção evoluir para doença é modulada por fatores ligados à carga bacteriana e às defesas imunes do indivíduo. De modo geral, estima-se que 10% dos infectados adoecerão, sendo que o risco de adoecimento é maior nos dois primeiros anos após a infecção (27;28;30).

Assim, habitualmente, o paciente com TB bacilífera é a principal fonte de infecção e o responsável pela disseminação da doença em sua comunidade. Isso faz dele o principal objeto de atenção das ações de controle da TB. Calcula-se que, durante um ano, em uma comunidade, uma fonte de infecção poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas que com ela tenham tido contato (27;28;30).

Normalmente, no processo de infecção, parte dos bacilos inalados será retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório: cílios nasais, reflexo da tosse e depuração mucociliar. Outra parte pode transpassar esses mecanismos de defesa e atingir o pulmão. Para se instalar no organismo humano, o BK, por meio de diferentes moléculas em sua superfície, pode ligar-se a uma grande variedade de receptores celulares, dando início à infecção tuberculosa. Esse grande número de receptores sugere que não há uma via preferencial, mas opções que podem ser usadas pela micobactéria, visando maximizar sua entrada no tecido humano. Habitualmente, um dos implantes infecciosos desenvolve-se mais que os demais. Como consequência, em cerca de 3 a 4 semanas, pode

surgir um foco pulmonar, em geral único, pequeno e arredondado, periférico e de consistência amolecida, de 1 a 2 mm de diâmetro, chamado de foco de Ghon (27-29). Dado o pulmão ser o primeiro órgão a ser atingido e ter condições ideais para o crescimento bacteriano, em cerca de 90% das vezes a doença localizar-se-á nele. O processo infeccioso evolui com aqueles bacilos que passaram pelas defesas inespecíficas do trato respiratório. Ao chegarem no interior do pulmão, serão fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos pneumócitos tipo II (27-29).

Após a fagocitose dos bacilos, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago um mecanismo de fusão do fagossoma contendo o BK, com um lisossoma repleto de substâncias lesivas visando à destruição do bacilo tuberculoso. Assim, enquanto a interação entre o BK e o macrófago é fundamental na definição da progressão da infecção, o genoma do bacilo dá ao microrganismo condições de sobrevivência e de multiplicação no interior do fagócito, ou mesmo de escape da fagocitose (27-29).

Após fagocitar o BK, o macrófago libera quimiocinas que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias que se conjugam visando à destruição do bacilo. Apesar de nenhuma delas ser eficiente na destruição, a interação delas com o macrófago gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavoráveis para o bacilo (27).

Mesmo deprimindo seu metabolismo, o bacilo pode proliferar dentro do granuloma, podendo reativar a infecção posteriormente. É a potência da atividade imune do indivíduo, definida tanto por codificação genética, quanto por infecções tuberculosas anteriores, ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras ou pelo uso de medicação imunomoduladora, que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença. Se controlada, o granuloma pode calcificar, dificultando sua reativação posterior. No entanto, mesmo controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, aquele foco latente pode reativar e causar doença (27).

Diferentemente de muitos patógenos, o BK provoca uma resposta T helper 1 no organismo infectado. A partir daí, sua capacidade de resistir aos mecanismos intracelulares de destruição, de

bloquear a apoptose dos macrófagos e a resposta macrofágica ao interferon-gama, possivelmente decorrente de parte de seu genoma, assegura que essa resposta favoreça a cavitação e a transmissão (27-29).

A primoinfecção tuberculosa pode evoluir ou não para a doença tuberculosa. Quando os mecanismos de defesa são capazes de deter o processo de adoecimento, ela funciona como amplificadora da resposta imune nas infecções subsequentes – imunidade adquirida. Os macrófagos pulmonares ativados pelo BK na primoinfecção têm a capacidade de processar e apresentar os antígenos do bacilo aos linfócitos T, permitindo que, em um novo contato com o agente agressor, a resposta imune celular seja mais rápida e efetiva. Já a imunidade humoral, resultante do processo de conhecimento da estrutura do bacilo tuberculoso, com os linfócitos B transformando-se em plasmócitos secretantes de anticorpos antiBK, não parece ter valor na luta contra o BK, já que tais anticorpos não têm a capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo (27-29).

Algumas das micobactérias infectantes podem sobreviver por longos períodos de tempo no interior de macrófagos e do granuloma, estabelecendo infecções de longo prazo que podem reaparecer mais tarde, por exemplo, quando o sistema imune do hospedeiro é comprometido (18), como no caso da infecção tuberculosa em uma pessoa infectada pelo HIV. Caracteristicamente, a SIDA compromete o sistema imune, favorecendo o desenvolvimento de doenças infecciosas. Dessa forma, ficam facilitados o desenvolvimento da TB primária e a disseminação hematogênica do bacilo, aumentando a possibilidade de reativação endógena. Na infecção pelo HIV, cai não apenas o número de linfócitos CD4 circulantes, como ocorre também uma disfunção qualitativa dessas células. Tal disfunção se evidencia, *in vivo*, pela perda de resposta do tipo hipersensibilidade retardada, que pode se manifestar mesmo com um número relativamente elevado de células CD4. Como o mecanismo de defesa contra a TB se baseia justamente na imunidade celular, a infecção pelo HIV constitui um forte indutor de progressão da infecção tuberculosa para TB doença. Por outro lado, a TB também influi

no curso da infecção pelo HIV por meio da ativação de macrófagos e de células T infectadas pelo vírus, levando a um desenvolvimento mais precoce da SIDA (27-29).

#### **2.1.4. Diagnóstico**

##### 2.1.4.1. Sinais e Sintomas

Os sintomas clássicos de TB pulmonar incluem tosse, febre, emagrecimento, sudorese noturna e hemoptise. Outros sintomas que podem ser encontrados são produção de escarro, fadiga, inapetência e demais sintomas respiratórios (30;31). Não raramente, a TB pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, que podem estar relacionadas com o órgão acometido. Dessa forma, outros sinais e sintomas, além da tosse, podem ocorrer, e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (24;30;32;33).

Na TB primária, que comumente ocorre na infância, o quadro é frequentemente assintomático. Na TB pós-primária, o quadro clássico usualmente apresenta-se com tosse, inicialmente seca e após produtiva, com expectoração mucopurulenta, podendo surgir hemoptise, fadiga, emagrecimento, piora do estado geral, palidez, sudorese noturna intensa e febre vespertina (30).

Programas mundiais de controle de TB propõem a identificação dos pacientes sintomáticos respiratórios (SR), que seriam os indivíduos com tosse persistente por 2 a 3 semanas. Existem duas principais formas de busca de SR: a busca passiva e a busca ativa. A busca passiva de SR propõe testar os pacientes que procurarem voluntariamente os serviços de saúde (30;31). Essa detecção é fundamental para se iniciar o tratamento específico, alcançando-se, assim, dois outros objetivos: a diminuição das sequelas da doença e a manutenção da vida ativa do indivíduo (30;34). Já a busca ativa de SR é a atividade de saúde pública orientada a identificar precocemente os SR, por meio do



questionamento ativo sobre a presença de tosse por 2 a 3 semanas em todos os serviços de saúde (níveis primário, secundário e terciário), e tem sido uma estratégia recomendada internacionalmente (30).

#### 2.1.4.2. Diagnóstico Microbiológico

O diagnóstico de TB é baseado na avaliação clínica e fundamentado pelo exame microscópico direto de escarro (baciloscopia), e/ou cultura para micobactéria, auxiliados pela radiografia de tórax com achados de imagens sugestivas de TB. Em TB extrapulmonar, também utiliza-se o método histopatológico (28;35;36). A busca de casos e o tratamento efetivo são fundamentais para o controle da doença. A estratégia para a busca de casos consiste na realização de baciloscopia de escarro (2 ou 3 amostras) dos indivíduos com tosse e expectoração por mais de 2 semanas, sendo a baciloscopia o principal método diagnóstico, devido a seu baixo custo, fácil coleta e rapidez no resultado (37).

A pesquisa bacteriológica é método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento. Por ser um método simples e seguro, deve ser realizado por todo laboratório público de saúde e pelos laboratórios privados tecnicamente habilitados. A pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen, é a técnica mais utilizada em nosso meio (17;28;36).

A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 40 a 60% dos casos de TB pulmonar, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos bacilíferos são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. No entanto, esse é um exame com sensibilidade razoável que carece de outros métodos complementares a fim de aumentar a acurácia do diagnóstico (17;28;36). A baciloscopia direta deve ser solicitada aos pacientes que apresentem critérios de definição de SR, suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar,

independentemente do tempo de tosse (exame de escarro), e suspeita clínica de TB extrapulmonar (exame em materiais biológicos diversos) (17;28;36).

A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. Os meios sólidos mais recomendados são o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh. Esse último é indicado para o uso em laboratórios de baixa complexidade porque não demanda o uso de centrífuga. A cultura em meio sólido tem como restrição o tempo do resultado (2-8 semanas). Por isso, quando possível, deve ser utilizado o meio líquido por meio de sistemas automatizados não radiométricos (resultados em 10-40 dias). Nesse sentido, a realização de cultura é indicada em alguns casos: suspeita clínica de TB e pesquisa negativa de BAAR, suspeita de TB pulmonar na radiografia de tórax, casos de retratamento, pacientes HIV positivos, populações vulneráveis, suspeitos de resistência e suspeita de TB extrapulmonar (30).

Atualmente, a descentralização da cultura de escarro por meio do método Ogawa-Kudoh está em processo de ampliação. Por ter as características mencionadas anteriormente, esse exame pode ser realizado em regiões com menores condições de infraestrutura laboratorial. Diante de um resultado positivo, as colônias que se multiplicaram devem ser encaminhadas a um laboratório de referência para realização do teste de sensibilidade antimicrobiana (3). Uma alternativa para o diagnóstico microbiológico da TB é um teste rápido molecular, denominado GeneXpert, com alta sensibilidade (90%) e especificidade (99%). Ademais, o teste disponibiliza o resultado em apenas 2 horas, favorecendo o início imediato do tratamento, além de poder detectar resistência à rifampicina (3).

A técnica do escarro induzido, utilizando nebulizador ultrassônico e solução salina hipertônica (5ml de NaCl 3% a 5%), pode ser utilizada em pacientes com forte suspeita de TB pulmonar e sem adequado material proveniente da árvore brônquica, tanto para a baciloscopia direta quanto para a cultura (17;28;36). A fibrobroncoscopia pode ser uma alternativa para o diagnóstico microbiológico, especialmente para casos em que há suspeita de TB, mas nos quais o escarro é ausente. Além disso,

a fibrobroncoscopia auxilia também o diagnóstico diferencial de TB endobrônquica, que, por vezes, pode ser confundida com pneumonia e câncer de pulmão. Apesar de ser um método mais agressivo e caro, é considerado útil por ser superior a outros métodos diagnósticos (38).

#### 2.1.4.3. Diagnóstico Radiológico

A radiografia de tórax é um método diagnóstico de grande importância na investigação da TB. Diferentes achados radiológicos apontam para a suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo e extensão do comprometimento pulmonar. Deve ser solicitada para todo o paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. No entanto, até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos (17;28;30;36).

Nos pacientes com suspeita clínica, o exame radiológico permite a diferenciação de imagens sugestivas de TB e de outra doença, sendo indispensável submetê-los a exame bacteriológico. Em suspeitos radiológicos de TB pulmonar com baciloscopia direta negativa, deve-se afastar a possibilidade de outras doenças, recomendando-se a cultura para micobactéria (17;28;30;36).

O estudo radiológico tem, ainda, importante papel na diferenciação de formas de TB de apresentação atípica e no diagnóstico de outras pneumopatias no paciente portador de HIV/SIDA ou de outras situações de imunodepressão. Em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada (por exemplo, câncer de pulmão em fumantes com alta carga tabágica com idade superior a 40 anos) que necessite de tratamento concomitante, além de permitir a avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento antiTB (17;28;30;36).

Na TB primária, as principais alterações encontradas na radiografia são: opacidades parenquimatosas – frequentemente unifocais e predominantemente no pulmão direito, acometendo os lobos superiores na infância e os lobos médio e inferior em adulto; linfonomegalia – observada

na maioria das crianças e em até 40% dos adultos; a TB primária pode ser bilateral em até 30% dos casos, sendo mais comprometidas as regiões hilar e a paratraqueal direita; atelectasia – decorre da compressão extrínseca das vias aéreas por linfonodomegalias, é a principal manifestação em crianças abaixo de 2 anos e os segmentos mais comprometidos são o anterior dos lobos superiores e o medial do lobo médio; padrão miliar – pequenas opacidades nodulares medindo 1-3 mm de diâmetro e distribuídas de forma simétrica, podendo ser assimétrica em até 15% dos casos; e derrame pleural – considerado uma manifestação tardia da TB primária, ocorre em 25% dos casos (30).

Na TB pós-primária, o padrão clássico é a cavidade, única ou múltipla, em média com cerca de 2 cm de diâmetro, localizada preferencialmente nos segmentos apicais e dorsais, e dificilmente apresenta nível líquido no seu interior. Posteriormente à cura, essas lesões tornam-se fibróticas, eventualmente calcificadas, associadas à distorção da arquitetura parenquimatosa, bronquiectasias de tração e desvio das estruturas mediastinais e tuberculomas. No entanto, as apresentações das alterações parenquimatosas mostram-se por opacidades nodulares agrupadas, de limites imprecisos, localizadas principalmente nos ápices pulmonares e em regiões infraclaviculares e intercleido-hilares. Essas podem progredir para aspecto heterogêneo segmentar ou lobar, bilaterais em até 2/3 dos casos. A disseminação linfática local é caracterizada por linhas e faixas de permeio a opacidades parenquimatosas; já a disseminação broncogênica é caracterizada por pequenas opacidades lineares e nodulares agrupadas. As apresentações atípicas se localizam em segmentos anteriores dos lobos superiores e em segmentos basais. Nas vias aéreas, algumas alterações são detectadas, entre 9 a 40% dos casos têm envolvimento brônquico, caracterizado por estenose demonstrada por atelectasia (30).

A radiografia, porém, apresenta limitações, já que em até 15% dos casos de TB primária, ela pode não mostrar sinais da doença, pode apresentar dificuldade para determinar a atividade da doença ou sequelas e apresentar semelhanças das alterações com outras doenças, como neoplasias, micoses pulmonares e sarcoidose (37).

Nos casos de TB miliar (forma generalizada da doença), os nódulos têm 1 a 2 mm de diâmetro, podendo, na evolução, atingir 3 a 5 mm e coadunar, formando um aspecto de “tempestade de neve”. Nesses casos a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax pode ser útil no diagnóstico em pacientes com radiografia normal ou diante achados inespecíficos. As imagens mostram nódulos geralmente bem definidos, com 1 a 4 mm de diâmetro, que apresentam uma distribuição aleatória e difusa nos dois pulmões (30;36).

## **2.1.5. Tratamento**

### **2.1.5.1. Princípios do Tratamento**

A associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o uso por tempo suficiente são os princípios básicos para o tratamento, evitando a persistência bacteriana, o desenvolvimento de resistência aos fármacos e, assim, assegurando a cura do paciente. O tratamento dos bacilíferos é a atividade prioritária de controle da TB, uma vez que permite interromper a cadeia de transmissão (17;28). Todos os casos com baciloscopia negativa e suspeita clínica e/ou radiológica de TB devem ter cultura solicitada e serem encaminhados para elucidação diagnóstica em uma unidade de referência. O tratamento para caso suspeito de TB sem comprovação bacteriológica pode ser iniciado por diagnóstico de probabilidade, após tentativa de tratamento inespecífico com antimicrobiano de amplo espectro, sem melhora dos sintomas e após criteriosa avaliação clínica. Uma vez iniciado o tratamento, ele não deve ser interrompido, salvo após rigorosa revisão clínica e laboratorial que determine mudança de diagnóstico (17;28;39).

A esses princípios soma-se o TDO como estratégia fundamental para o sucesso do tratamento. Em 1993, a OMS declarou a TB emergência mundial e passou a recomendar a estratégia Direct Observed Treatment Strategy, short-course (estratégia de tratamento diretamente observado, curso

curto – DOTS) como resposta global para o controle da doença. Essa estratégia pode ser entendida como um conjunto de boas práticas para o controle da TB, e fundamenta-se em cinco componentes (1):

1. Compromisso político com o fortalecimento de recursos humanos e a garantia de recursos financeiros, elaboração de planos de ação (com definição de atividades, metas, prazos e responsabilidades) e mobilização social.

2. Diagnóstico de casos por meio de exames bacteriológicos de qualidade.

3. Tratamento padronizado com a supervisão da tomada da medicação e apoio ao paciente.

4. Fornecimento e gestão eficaz de medicamentos.

5. Sistema de monitoramento e avaliação ágil que possibilite o monitoramento dos casos, desde a notificação até o encerramento do caso.

#### 2.1.5.2. Esquemas de Tratamento

A TB é curável em praticamente 100% dos casos novos, desde que os princípios corretos do tratamento sejam seguidos. As mudanças recentes mais importantes na história natural da TB estão associadas à epidemia de HIV e ao surgimento de resistência aos tuberculostáticos. A infecção por HIV exacerba a epidemia de TB, seja por aumentar a suscetibilidade à infecção pelo *M. tuberculosis* ou, por torná-la uma doença ativa (17;28;30;40). O Quadro 1 mostra a síntese das características do *M. tuberculosis* e a ação dos medicamentos (17;41).

**Quadro 1-** Síntese das características do *M. tuberculosis* e sua ação medicamentosa. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Localização	Característica bacilar	Justificativa	Ação medicamentosa
Intracelular (macrófagos)	Crescimento Lento	pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de oxigênio	R Z H E
Lesão caseosa (fechada)	Crescimento intermitente	pH neutro ou pH ácido (necrose tecidual, acúmulo de CO <sup>2</sup> e ácido lático)	R H Z
Parede da cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro Boa oferta de oxigênio Presença de nutrientes	R H S E

Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, juntamente com o seu comitê técnico assessor, reviu o sistema de tratamento da TB no Brasil. Com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos antiTB, que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4% para 6,0%), foi introduzido o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento, ou seja, nos 2 primeiros meses do esquema básico (24). Além disso, em 2009 a apresentação farmacológica desse esquema passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150mg, H 75mg, Z 400mg e E 275mg. (2). Essa recomendação e a apresentação farmacológica são as preconizadas pela OMS e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes. Para as crianças (abaixo de 10 anos) permanece a recomendação do esquema RHZ (17;30;40;41).

Outras mudanças no sistema de tratamento da TB são a extinção do esquema I reforçado e do esquema III. Para todos os casos de retratamento serão solicitados cultura, identificação e teste de sensibilidade, iniciando-se o tratamento com o esquema básico, até o resultado desses exames (17;30;40;41).

Os casos que evoluem para falência do tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto ao histórico terapêutico, à adesão aos tratamentos anteriores e à comprovação de resistência aos

medicamentos. Tais casos receberão o esquema padronizado para multirresistência ou esquemas especiais individualizados, segundo a combinação de resistências apresentadas pelo teste de sensibilidade (17;30;40;41). O Quadro 2 mostra os esquemas preconizados e as unidades de atendimento indicadas para cada situação.

**Quadro 2-** Esquemas preconizados segundo esquema de tratamento do paciente e unidades de atendimento. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Situação	Esquema Indicado	Local de realização
Caso novo	Esquema Básico	Atenção Básica
Com tratamento anterior: Recidiva após cura – RC Retorno após abandono – RA	Esquema Básico até o resultado da cultura e TS	Atenção Básica ↓ Referência terciária (dependendo do resultado do TS)
Tratamentos especiais: hepatopatias, efeitos colaterais maiores, HIV/aids e uso de imonossupressores.	Esquemas Especiais	Referência Secundária
Tuberculose meningoencefálica	Esquema para Meningoencefalite	Hospitais inicialmente
Falência por multirresistência, mono e polirressistência ao tratamento antiTB.	Esquema Especiais para mono/poli e multirresistência	Referência Terciária

Em todos os esquemas, a medicação é de uso diário e deve ser administrada em uma única tomada. Atenção especial deve ser dada ao tratamento dos grupos considerados de alto risco para toxicidade, constituído por pessoas com mais de 60 anos, em mau estado geral, alcoolistas, infectadas por HIV, em uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes e que manifestem alterações hepáticas. A rifampicina interfere na ação dos contraceptivos orais; as mulheres, em uso desse medicamento, devem receber orientação para utilizar outros métodos anticoncepcionais (17;30;40;41).



O Esquema básico (Quadro 3) para adultos e adolescentes 2RHZE/4RH, no qual: R= rifampicina, H= isoniazida, Z= pirazinamida e E= etambutol, é indicado para casos novos adultos e adolescentes (> 10 anos) de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não por HIV; retratamento e recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio); e retorno após abandono com doença ativa em adultos e adolescentes (>10 anos) – exceto, a forma meningoencefálica (17;30;40;41).

**Quadro 3-** Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 a 35kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

O esquema básico para criança é 2RHZ/4RH (Quadro 4), indicado aos casos novos em crianças (< 10 anos) de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não pelo HIV; e nos casos de retratamento, recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em crianças (< 10 anos), exceto a forma meningoencefálica (17;30).

**Quadro 4** - Esquema Básico para o tratamento da TB em crianças (< 10 anos) Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do doente			
		Até 20kg	>21kg a 35kg	>36kg a 45kg	> 45kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2 RHZ Fase de Ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
4 RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de 6 meses, assim como o tratamento dos pacientes coinfectados com HIV, independentemente da fase de evolução da infecção viral (17;30;40;41).

O esquema de tratamento para a forma meningoencefálica da TB em adultos e adolescentes é indicado nos casos específicos dessa condição, sejam casos novos ou retratamento em adultos e adolescentes (>10 anos) (Quadro 5). Ainda, é recomendado o uso concomitante de corticosteroide v.o. (prednisona na dose de 1-2 mg/kg/dia, por 4 semanas) ou i.v. nos casos graves (dexametasona na dose de 0,3-0,4 mg/kg/dia, por 4-8 semanas) com redução gradual da dosagem nas 4 semanas subsequentes. No entanto, para a forma meningoencefálica da TB em crianças deve-se utilizar o esquema básico para crianças, prolongando-se a fase de manutenção (17;30).

**Quadro 5** - Esquema para o tratamento da TB meningoencefálica em adultos e adolescentes. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
7RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula 300/200 ou 150/100	20kg a 35kg	1 comprimido ou cápsula 300/200mg	7
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula 150/100mg	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas 300/200mg	

### 2.1.5.3. Desfechos do Tratamento da Tuberculose

O tratamento da TB é longo, e os doentes devem utilizar uma série de medicamentos e tomar um número expressivo diário de comprimidos, tornando o processo de cura, por vezes, complexo. Apesar disso, a maioria dos pacientes completa o tratamento sem qualquer reação adversa relevante. Os fatores determinantes dessas reações se referem à dose, aos horários de administração da medicação, à idade, ao estado nutricional, ao alcoolismo, às funções hepática e renal e à coinfeção pelo HIV. Mudanças na coloração da urina, intolerância gástrica, manifestações cutâneas variadas, icterícia e dores articulares são os efeitos mais descritos durante o tratamento com o esquema básico. Deve-se ressaltar que, quando a reação adversa corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave, como plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal, entre outras, o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois, na reintrodução, a reação adversa é ainda mais grave (17;30;41).

Os pacientes devem ser advertidos sobre tais possibilidades e devem ser orientados a procurar imediatamente o médico na ocorrência de efeitos adversos. Os efeitos menores (5 a 20% dos casos) não implicam modificação imediata do esquema de tratamento (Quadro 6). Já os efeitos maiores (2 a 8% dos casos) implicam interrupção ou alteração do tratamento (Quadro 7) (17;30;41).

**Quadro 6** - Efeitos adversos menores ao tratamento antiTB. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Náusea, vômito, dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	Reformular o horário da administração da medicação (duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã); considerar o uso de medicação sintomática; e avaliar a função hepática
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar
Prurido ou exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Dor articular	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum) Etambutol (incomum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50 mg/dia
Hiperurecemia sem sintomas	Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica
Hiperuricemia com artralgia	Pirazinamida Etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol e colchicina, se necessário
Cetaleia, ansiedade, euforia, insônia	Isoniazida	Orientar

**Quadro 7** - Efeitos adversos maiores ao tratamento antiTB. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomicina	Suspender o tratamento; reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro; substituir o esquema nos casos recorrentes ou graves, por esquemas especiais sem a medicação causadora do efeito
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Neurite óptica	Etambutol	especial sem a referida medicação. É dose-dependente, e quando detectada precocemente, reversível. Raramente desenvolve toxicidade ocular durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas.
Hepatotoxicidade	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento; aguardar a melhora dos sintomas e redução dos valores das enzimas hepáticas; reintroduzir um a um após avaliação da função hepática; considerar a continuidade do EB ou EE substituto, conforme o caso (ver quadro 14).
Hipoacusia Vertigem, nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação

Se após a resolução das complicações por reações adversas o esquema básico não puder ser reintroduzido por não haver relação bem estabelecida entre as reações adversas e os fármacos causadores, o paciente deverá ser tratado com esquemas especiais (Quadro 8), compostos por outros fármacos de primeira linha nas suas apresentações individualizadas (17).

**Quadro 8** - Esquemas especiais para a substituição dos medicamentos de primeira linha. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida	2RZES/4RE
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

Nos casos de intolerância à rifampicina e à isoniazida por hepatotoxicidade ou doença hepática prévia, está indicado o uso do regime composto de estreptomicina, etambutol e ofloxacina (denominado regime SEO) (Quadro 9). Em pessoas portadoras de HIV/SIDA, a gravidade clínica da doença e a necessidade mais frequente de regimes sem rifampicina devido à interação com o tratamento antirretroviral tornam o tratamento mais complexo. Como a rifampicina é o fármaco de maior potência tuberculostática, esses regimes podem apresentar desfechos desfavoráveis (17;30;41).

**Quadro 9** - Conduta frente a hepatopatias. Fonte: Reproduzido do Ministério da Saúde, 2012 (17).

Com doença hepática prévia: - hepatite viral aguda - hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogênica - hepatopatia alcoólica: esteatose hepática, hepatite alcoólica	Sem cirrose	TGO/TGP > 3 x LSN	2 SRE / 7RE 2 SHE / 10 HE 3 SEO / 9 EO
		TGO/TGP < 3 x LSN	Esquema Básico
	Com cirrose	3 SEO / 9 EO	
Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento)	TGO/TGP 5 x LSN (ou 3 x LSN com sintomas)	Reintrodução RE → H → Z	Reintrodução do Esquema Básico ou substituto
	Icterícia		
	Persistência de TGO/TGP 5 x LSN por quatro semanas ou casos graves de TB		3 SEO / 9 EO

Os casos de TB, em sua maioria, são totalmente curáveis. Entende-se como *alta por cura* os casos nos quais indivíduos com pesquisa de BAAR no escarro negativa no último mês de tratamento ou em pelo menos uma ocasião prévia. No entanto, *alta por completar o tratamento* é quando o indivíduo completa o tratamento, mas não preenche a definição de alta por cura ou alta por falência de tratamento. *Abandono ao tratamento* é definido como interrupção de tratamento por 2 meses ou mais, ou interrupção do uso da medicação há menos 2 meses para o término do tratamento (1). *Falência do tratamento* diz respeito àqueles indivíduos com pesquisa de BAAR positiva no 5º mês ou posteriormente, durante o tratamento (1).

A resistência aos fármacos do tratamento antiTB pode ser classificada em resistência natural, quando surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo; resistência primária, verificada em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes; e resistência adquirida ou secundária, quando pacientes com TB inicialmente sensível se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos. As principais causas do surgimento da resistência adquirida são: esquemas inadequados, uso irregular do esquema terapêutico por má adesão e falta temporária de medicamentos (17).

De acordo com o padrão de resistência do *M. tuberculosis* identificado pelo teste de sensibilidade, classificam-se as resistências em: *monorresistência*, resistência a um fármaco antiTB; *polirresistência*, resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto à associação rifampicina e isoniazida; *multirresistência*, resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida (MDR); e resistência extensiva às drogas (XDR), resistência à rifampicina e isoniazida acrescida à resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). Preconiza-se que estratégias específicas sejam adotadas, já que indivíduos com resistência ao tratamento antiTB colocam em risco a saúde dos seus contatos e da sociedade pela transmissão desses bacilos, podendo causar uma doença praticamente incurável, até que novos fármacos estejam disponíveis (17).

Por fim, os óbitos por TB são indicadores cruciais no monitoramento de programas de TB, especialmente em áreas com elevada prevalência de TB e HIV (42). Os dados relativos à mortalidade por TB permitem um melhor entendimento das causas desses óbitos e fatores associados, e ajudam a guiar intervenções de políticas públicas para a redução da mortalidade. Visto que quase 40% dos casos de TB são diagnosticados em hospitais, é importante conhecer os fatores associados à elevada mortalidade citada acima para prever o prognóstico dos pacientes com TB pulmonar e planejar intervenções efetivas, a fim de reduzir as taxas de mortalidade.

### **2.1.6. Preditores de Mortalidade em Pacientes com Tuberculose Pulmonar**

Vários fatores foram identificados como preditores de um maior risco de morte em pacientes com TB pulmonar, incluindo pobreza, falta de moradia, uso de álcool ou drogas, idade avançada, nutrição precária, diabetes mellitus (DM), anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, atraso no diagnóstico, tratamento prévio para TB, tratamento irregular ou inadequado, reações adversas aos tuberculostáticos, TB multirresistente, entre outros (7). Além disso, a infecção pelo HIV é um dos fatores mais importantes relacionado com o aumento da morbidade e mortalidade da TB em diferentes regiões do mundo (4;5;7;9;11;12;14;43).

#### **2.1.6.1. Características Sociodemográficas**

O papel desempenhado pelos determinantes sociais da saúde, incluindo fatores sociais, econômicos, ambientais, demográficos e culturais que influenciam nos desfechos clínicos de muitas doenças, especialmente no da TB, tem sido amplamente descrito. Em um estudo (44) com pacientes coinfectados com HIV no sudoeste da Etiópia, foram encontrados uma série de preditores associados



à elevação do risco de mortalidade, dentre eles: ser profissional do sexo (odds ratio ajustado-ORa 5,6; IC95%: 1,2-25,8), estar acamado (ORa 3,9; IC95%: 1,5-10,3) e ser residente de zona rural (ORa 3,4; IC95%: 1,4-8,4). A associação entre a residência em zona rural e um maior risco de morte por TB já foi observada em outros estudos (45;46), e é geralmente atribuída a fatores como a acessibilidade aos serviços de saúde e a disponibilidade de transporte.

Iniquidades educacionais associadas à mortalidade por TB estiveram presentes em todas as populações do continente europeu e foram mais frequentemente associadas a óbitos por TB do que com a mortalidade total, conforme demonstrado no Projeto Eurothine (47). Desigualdades impactando na mortalidade foram observadas em homens e mulheres, e em ambas as populações (rural e urbana). Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos (48;49). Estudo (48) realizado na Lituânia identificou que o nível educacional possivelmente afeta os desfechos de saúde. Observou-se maior taxa de mortalidade na população com menor tempo de estudo (82-84%), e na população com ensino médio completo a taxa observada foi de 66-67%. Analfabetismo (OR 1,88; IC95%: 1,27-2,75) também foi associado à maior chance de óbito por TB (50). A falta de educação está correlacionada com más condições sociais, menor percepção de problemas de saúde, menor autocuidado e demora na procura de serviços de saúde. Mesmo quando os pacientes estão em tratamento, a falta de educação pode levar ao abandono e ao uso indevido de medicamentos.

O risco de morte por TB também se eleva com o aumento da idade, e essa relação tem sido apresentada em diversos estudos (12;50-56). Em um estudo (57) em que foram arrolados sujeitos com TB nativos e imigrantes residentes na Espanha, foi encontrado um risco maior de mortalidade por TB entre nativos do sexo masculino (OR 1,4; IC95%: 1,09-1,89) e com idade avançada (OR 8,9; IC95%: 5,16-15,67 no grupo com idade acima de 45 anos). Entre os indivíduos imigrantes, evidenciou-se que tinham risco de morte elevado aqueles que eram coinfetados pelo HIV (OR 3,2; IC95%: 1,53-6,76), do sexo masculino (OR 2,2; IC95%: 1,01-4,60) e mais velhos (OR 3,4; IC95%: 1,81-6,48 no grupo com idade acima de 45 anos). Lindoso et al. (58) demonstram que 76% dos pacientes com TB que

foram a óbito eram homens, e a média de idade foi de 51 anos, sendo que a taxa de mortalidade aumentava com a idade. O maior risco de óbito encontrado entre idosos provavelmente pode ser explicado pela menor imunidade, maior dificuldade de diagnóstico da TB e, também, em parte, devido ao aumento das comorbidades (59). Corroborando essas evidências, outro estudo (60) que investigou o perfil dos indivíduos que evoluíram para óbito por TB relatou que 71,3% dos pacientes que foram a óbito eram do sexo masculino. Usualmente, os homens procuram atendimento nos serviços de saúde mais tardiamente do que as mulheres, o que poderia estar associado a um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, com maior mortalidade masculina. A associação entre sexo masculino e risco de óbito por TB também poderia ser uma consequência de repetidas interrupções do tratamento de curta duração (59).

Pacientes com TB privados de liberdade têm risco aumentado de mortalidade (hazard ratio- HR 4,76;  $p=0.019$ ) (54). Muitos fatores contribuem para a maior prevalência, e possivelmente maior mortalidade, da TB em populações carcerárias, tais como suas condições de vida, baixos níveis de educação, uso de drogas ilícitas, tratamento prévio para TB, história de encarceramento, celas superlotadas com pouca ventilação, falta de informação e acesso limitado aos serviços de saúde. Pacientes com TB em situação de rua ou que não têm endereço residencial fixo também têm risco elevado de mortalidade (61).

Fatores econômicos, como baixa renda, também mostram associação com mortalidade por TB. No Rio de Janeiro, em 1991, foram demonstrados coeficientes mais elevados de mortalidade por TB nas regiões onde predominam populações de baixa renda. Entre os indicadores sociais, o número de cômodos por domicílio foi o indicador correlacionado fortemente com a mortalidade por TB. Os pacientes com menor renda e menor grau de escolaridade abandonam mais o tratamento e apresentam maior taxa de falência do tratamento, propiciando condições favoráveis ao óbito (62). No estudo realizado por Orofino et. al. (63), pacientes de baixa renda com TB apresentaram um risco relativo

(RR) de 11,43 para óbito. Esse achado pode estar relacionado ao pobre conhecimento ou compreensão sobre a doença, sobre seu tratamento e a importância da adesão ao tratamento.

#### 2.1.6.2. Uso Abusivo de Drogas

Em relação ao tabagismo, embora haja evidência de sua associação com a infecção por *M. tuberculosis*, com a progressão de infecção para doença (64;65) e com a recorrência da doença (66), ele ainda não foi claramente identificado como um preditor de morte por TB. Uma revisão sistemática conduzida por Bates et. al. (67) sobre a associação entre tabagismo e mortalidade por TB encontrou um RR de 2,15 (IC95%: 1,38-3,35). No entanto, os autores não consideraram esse resultado válido porque houve significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática.

Nos fumantes sem história prévia de TB, o risco de morte por TB chega a ser 9 vezes maior quando comparado àqueles que nunca fumaram. Quando os fumantes cessam o consumo de tabaco, o risco de morte por TB cai significativamente (65% comparado com aqueles que continuam a fumar) (68). Outro estudo (69) que também avaliou a associação entre tabagismo e a mortalidade por TB demonstrou que indivíduos do sexo masculino que eram tabagistas ativos, quando comparados a sujeitos que nunca fumaram, tiveram risco maior de ir a óbito (HR 1,6; IC95%: 1,3, 2,0), e risco similar foi encontrado nas mulheres (HR 1,6; IC95%: 1,0-2,4). Tabagistas ativos do sexo masculino também tiveram risco maior de mortalidade por TB quando comparados a ex-tabagistas (HR 1,4; IC95%: 1,3-1,5), e o risco entre tabagistas ativos aumentou com o número de cigarros fumados diariamente. É possível que fumantes sejam menos vigilantes em relação ao potencial aparecimento da TB, pois, além de a TB e o tabagismo compartilharem muitos sintomas, tais indivíduos costumam ter menos contato com profissionais médicos e ser menos informados sobre os riscos da TB.

Um estudo (70) de coorte de base hospitalar realizado na República da Coreia investigou a influência do tabagismo e da DM no risco de morte por TB. No grupo de indivíduos tabagistas e diabéticos particularmente, o impacto combinado ocasionou um risco extremamente elevado (HR 5,78) de morte por TB. Tabagismo e DM são condições altamente prevalentes que aumentam o risco do desenvolvimento da TB ativa e o risco de resultados adversos da doença TB. A combinação de fumo e DM aumentou significativamente o risco de morte por todas as causas e de morte atribuível à TB em comparação com indivíduos não diabéticos e indivíduos não fumantes. Além de aumentar o risco do desenvolvimento da TB, há evidências de que a DM está também associada à maior gravidade da doença e à elevação do risco de morte.

A associação entre abuso de álcool e mortalidade por TB pulmonar já foi previamente documentada (71;72). Tendências nas taxas de mortalidade por TB pulmonar na Bielorrússia, de 1981 a 2001, foram analisadas em relação ao nível de vendas de várias bebidas alcoólicas *per capita*, por meio da aplicação da análise de séries temporais (72). Os achados sugeriram que um aumento de 1% nas vendas de álcool *per capita* pode causar 0,49% e 0,36% de aumento nas taxas de mortalidade por TB pulmonar em homens e mulheres, respectivamente. Em outro estudo (71), o uso excessivo de álcool também foi associado à maior mortalidade em pacientes com TB (RR 4,4, IC95%: 1,8-11,0). O alcoolismo está associado à redução da imunidade, desnutrição e fragilidade social, apresentando-se como importante fator de risco à TB.

O uso de drogas injetáveis também foi relacionado à mortalidade em pacientes com TB. Em um estudo (73) de caso-controle realizado na Rússia, foram incluídos pacientes que tinham ido a óbito em até 12 meses após o diagnóstico de TB (casos) e pacientes com TB que sobreviveram ao menos 12 meses após o diagnóstico (controles). Na análise multivariada, o uso de drogas injetáveis foi associado à maior chance de mortalidade nos primeiros 12 meses após o diagnóstico de TB (OR 4,45). Nessa mesma linha, em Porto Rico, por meio de uma coorte prospectiva (74) investigou-se quais eram os fatores que deixavam indivíduos com HIV/SIDA mais expostos à TB e, conseqüentemente,

à morte por TB. Dos 106 indivíduos incluídos no estudo, 73,6% eram usuários de drogas injetáveis. Um ano após o diagnóstico de TB, 55% dos elegíveis arrolados tinham ido a óbito por TB. Parece evidente que o uso de drogas injetáveis tornou o organismo dos indivíduos mais suscetível ao desenvolvimento da doença, devido à diminuição da imunidade pelo HIV/SIDA maximizada pelo uso de drogas injetáveis.

### 2.1.6.3. Apresentação Clínica

Diversos fatores relacionados à apresentação clínica dos pacientes com TB já foram associados à mortalidade (7;9;14;73;75-80). Um estudo (14) que avaliou 203 pacientes hospitalizados com cultura-positiva para TB revelou variáveis independentes associadas à mortalidade, dentre essas, dispneia no momento da admissão hospitalar (ORa 2,1; IC95%: 1,4-3,1; p=0,048). Lubart et. al. (7) identificaram a caquexia como um preditor associado à mortalidade (p<0,005) em pacientes hospitalizados com TB.

Outros sintomas que também já foram associados à mortalidade são: ausência de tosse crônica (77), febre (77), anorexia (77) e hemoptise (75). Dispneia e presença de tosse crônica também já foram associados a menor risco de mortalidade precoce em pacientes com TB (77).

Um estudo de caso-controle (73) retrospectivo realizado em Samara, na Rússia, arrolou pacientes adultos com TB pulmonar, durante os anos de 1999 a 2003. Na análise multivariada, a presença de sintomas há mais de 4 semanas no momento do diagnóstico foi um preditor independente de mortalidade (OR 2,62). A admissão hospitalar durante o tratamento da TB (OR 3,48; IC95%: 1,63-7,39; p=0,001) e a internação na unidade de terapia intensiva (UTI) (OR 6,50; IC95%: 3,29-12,82; p<0,001) também já foram identificados como preditores independentes de mortalidade (78).

As taxas de mortalidade intra-hospitalar permanecem altas, principalmente entre pacientes com TB que requerem internação na UTI (76;80). Nesses pacientes, a insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica mostrou-se associada aos óbitos em pacientes com TB em vários estudos (9;14;79).

#### 2.1.6.4. Achados Radiológicos

Consolidação (9;81), cavitação (73;78;82;83), derrame pleural (7;83-85) e infiltrado miliar (83;85) são algumas das alterações radiológicas associadas à mortalidade em pacientes com TB. Estudo (9) brasileiro, realizado em Porto Alegre-RS, com pacientes que receberam diagnóstico de TB no âmbito hospitalar, evidenciou que a presença de consolidação na radiografia de tórax foi um preditor de mortalidade nesses pacientes (OR 3,9; IC95%: 1,6-9,7;  $p=0.003$ ). Outra pesquisa (81), que procurou estabelecer fatores preditores para mortalidade em pacientes com TB que necessitaram de ventilação mecânica, identificou que consolidação na radiografia de tórax (HR 7,7; IC95%: 1,036-57,680;  $p<0.046$ ) foi um fator que contribuiu para mortalidade intra-hospitalar. Possivelmente, a consolidação, como uma apresentação menos clássica da doença, pode contribuir para dificuldade diagnóstica, atraso no início do tratamento e, conseqüentemente, maior mortalidade.

A relação entre a presença de cavidade na radiografia de tórax e a elevação do risco de morte por TB já está bem documentada (73;78;82;83). Pesquisa (83) que investigou os fatores de risco para mortalidade em pacientes com TB mostrou que cavidade (HR 5,24; IC95%: 1,29-21,18;  $p<0,02$ ) estava associada à mortalidade naqueles indivíduos que tiveram a TB como causa básica de óbito. Em um estudo de caso-controle retrospectivo (73), onde os casos foram identificados como aqueles que tinham morrido em até 12 meses após o diagnóstico de TB e os controles aqueles pacientes com TB que sobreviveram ao menos 12 meses após o diagnóstico, identificou-se entre os preditores independentes para mortalidade lesão cavitária na radiografia de tórax (OR 2,45).

Padrão de pneumonia e padrão miliar na radiografia de tórax foram associados à elevação do risco de óbito por TB. Isso pode dever-se ao fato de que a TB com padrão miliar ou padrão de pneumonia pode evoluir para choque séptico com falência de múltiplos órgãos. Derrame pleural é outro achado radiológico que já foi associado à mortalidade em pacientes com TB (7;83;85).

Estudo de corte retrospectivo (84) evidenciou que o derrame pleural na radiografia de tórax foi um dos fatores prognósticos para óbito por TB (ORa 1,76; IC95%: 1,27–2,44). Em outra pesquisa, (86) que tentou identificar os motivos pelos quais os pacientes em TDO tinham chances de mortalidade reduzidas, comparados com aqueles que não estavam em TDO, observou-se que derrame pleural foi um fator de risco para mortalidade (OR 1,8; IC95%: 1,4-2,3;  $p < 0.001$ ). Além das lesões radiológicas específicas citadas acima, a extensão das lesões radiológicas também tem sido descrita como fator de risco para mortalidade em pacientes com TB (73;78;82;85;87). O envolvimento pulmonar bilateral já foi identificado como preditor de mortalidade em estudos prévios (73;82).

Uma coorte retrospectiva (87) com 246 pacientes com TB, após análise univariada, averiguou que a extensão da lesão na radiografia foi fator de risco para mortalidade nessa população (OR 1,61; IC95%: 1,25-2,07;  $p < 0,0002$ ). Em outra pesquisa de delineamento transversal (78), realizada por meio de revisão de registros médicos de 2.122 pacientes adultos diagnosticados com TB, identificou-se que o número de campos envolvidos nos pulmões foi fator de risco para mortalidade ( $p < 0,001$ ), bem como a gravidade das lesões na radiografia de tórax (moderada [OR 1,63; IC95%: 0,34-7,83] e grave [OR 1,37; IC95%: 0,26-7,16]). Ryu et. al. (85), por meio de estudo transversal, estabeleceram alguns preditores para mortalidade em pacientes com TB que necessitaram de ventilação mecânica, dentre eles, destaca-se a presença de pulmões destruídos pela TB (HR 6,61; IC95%: 1,21-36,04;  $p = 0,029$ ).

#### 2.1.6.5. Comorbidades

A TB é a principal causa de morte entre os pacientes infectados pelo HIV. O HIV não só tem contribuído para um crescente número de casos de TB, como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes coinfectados. Cerca de 1 em cada 5 das 1,8 milhões de mortes por SIDA no mundo são relacionadas à TB (88). Dessa forma, alguns estudos (51;89) têm evidenciado a relação entre o HIV e o aumento no risco de morte por TB.

Ao estudar os fatores associados à morte por TB como causa primária em Recife-PE, os autores encontraram que a coinfeção por HIV foi um dos mais importantes fatores preditivos (51). A epidemia do HIV mudou o prognóstico dos pacientes com TB, devido ao fato de que o HIV tem impacto mais forte sobre a mortalidade por TB do que sobre a incidência da doença. Outra pesquisa, realizada no Canadá e Estados Unidos (89), arrolou indivíduos com cultura positiva para TB pulmonar e que já tinham realizado 2 meses de tratamento, esses sujeitos foram acompanhados por 2 anos e meio. Na análise multivariada, a infecção pelo HIV foi um dos fatores independentes associados à mortalidade (HR 3,89;  $p < 0,0001$ ). Ademais, identificou-se alguns fatores de risco independentes para morte depois de controlados por idade, dentre eles malignidade (HR 5,28;  $p < 0,0001$ ). Outros estudos (77;83;90) também identificaram que a presença de malignidade eleva o risco de morte por TB.

Com relação às malignidades hematológicas como preditor de risco de óbito em pacientes com TB, um estudo (91) evidenciou que a mortalidade bruta desses pacientes foi de 75%, e a mortalidade atribuível à TB foi de 62,5% (RR 6,0; IC95%: 2,03-17,70). Além disso, outros fatores de risco para óbito encontrados nesse estudo foram subnutrição (OR 55,66; IC95%: 2,47-1254,82), uso de fludarabine (OR 6,08; 95%IC: 1,22-30,25), uso de corticosteroides (OR 5,32; IC95%: 1,15-24,39) e pertencimento a grupo de alto risco (com histórico de situações que diminuíam a imunidade e doenças subjacentes) (OR 3,73, IC 95% 1,09-12,76).



Cirrose hepática e insuficiência renal também já foram associadas à elevação do risco de ir a óbito por TB (83). Estudo observacional prospectivo e multicêntrico (77) verificou que insuficiência renal foi um fator preditor independente associado a risco de morte (RR 1,77; IC95%: 1,12-2,80). Corroborando com esse estudo, um grupo de autores espanhóis averiguou nos elegíveis de uma coorte (90) quais fatores estavam associados a maior risco de morte por TB, e encontraram dentre os fatores preditores de mortalidade a insuficiência renal (OR 10,1; IC95%: 3,1-32,3). Em outro estudo (14), com 203 pacientes hospitalizados com cultura-positiva para TB, a presença de estágio final de doença renal necessitando diálise (ORa 7,0; IC95%: 3,7-13,3; p=0,002) e imunossupressão por medicação (ORa 3,2; IC95%: 1,6-5,2; p=0,018) foram associadas a aumento do risco de mortalidade.

Alguns estudos (4;70;92;93) tem avaliado a relação entre DM e mortalidade por TB. Um estudo (93) realizado na Etiópia demonstrou que pacientes diabéticos (hazard ratio ajustada-HRa 3,96; IC95 %: 1,76-8,89) e aqueles coinfectados com HIV (HRa 2,59; IC95 %: 1,21-5,59) tiveram maior risco de óbito. Dessa forma, os autores sugerem a necessidade de triagem para detecção de DM em pacientes com TB, que agilizaria a detecção e o tratamento de pacientes com a comorbidade, além de poder melhorar o controle glicêmico como parte do gerenciamento de pacientes com TB e DM. Em pacientes internados, também foi evidenciado que pacientes com DM têm maior risco de mortalidade (ORa 9,7; IC95%: 2,9-32,0) (4). Em pacientes com DM tipo I também há elevada mortalidade associada à TB, conforme demonstrado em uma coorte da cidade do Rio de Janeiro, com RR de 3,94 para óbito nesse grupo de pacientes. Além de aumentar a mortalidade, está descrito que o DM está relacionado com o aumento do tempo de negatificação do escarro, da chance de recidiva e da chance de desenvolver TB-MDR (63).

#### 2.1.6.6. História Prévia de Tuberculose

Diversas evidências (4;50;94-96) sugerem a relação entre história prévia de TB e elevação no risco de desfecho desfavorável à TB, especialmente mortalidade. Estudo (50) que objetivou identificar os fatores de risco para abandono do tratamento e para mortalidade em pacientes com TB verificou que o retratamento para TB estava associado a aumento do risco de óbito (OR 1,95; IC95%: 1,01-3,75).

Outro estudo (4), conduzido com o fim de identificar fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar por TB em cidade com alta prevalência e incidência de TB no Irã, mostrou que história prévia de TB foi um dos preditores de mortalidade (ORa 6,8; IC95%: 2,2-21,3). Pacientes que se submetem a vários regimes de tratamento antiTB podem criar maior resistência aos antibióticos com o desenvolvimento posterior de TB-MDR, casos de TB-XDR e, conseqüentemente, maior risco de ir a óbito. Nesse sentido, um grupo de pesquisadores (95) de uma instituição de ensino peruana comparou a mortalidade entre pacientes com TB-MDR e pacientes com TB droga-suscetível, e determinou os fatores de risco associados à mortalidade; dentre os resultados encontrados, história prévia de TB ( $p < 0,001$ ) foi um fator associado à mortalidade nos pacientes com TB-MDR.

#### 2.1.6.7. Estado Nutricional

A desnutrição pode levar à imunodeficiência secundária e aumentar a suscetibilidade a infecções, dentre elas, a infecção pelo *M. tuberculosis*. O risco elevado para o desenvolvimento de TB na primoinfecção ou infecção latente pode ser resultado da alteração da resposta imunológica do hospedeiro em decorrência da desnutrição (97). No entanto, essa relação é bidirecional, pois o quadro clínico da TB também leva à desnutrição secundária (98).

A desnutrição grave no momento do diagnóstico da TB já foi associada com risco duas vezes maior de mortalidade (99). Em uma coorte retrospectiva de pacientes hospitalizados com TB, a desnutrição foi um fator independente associado à mortalidade (ORa 3,2; IC95%: 2,1-4,9; p=0,007). É sabido que a desnutrição, bem como as deficiências de micronutrientes, podem afetar o risco de desenvolver a TB e ocasionar morte naqueles com TB ativa (14). Em pacientes com malignidades hematológicas e TB, a desnutrição também é um fator de risco para mortalidade (OR 55,66; IC95%: 2,47-1254,82) (91).

Embora a evidência da relação entre índice de massa corporal (IMC) e mortalidade por TB seja limitada e inconsistente, alguns estudos (100-102) têm se detido a estimar a força de associação dessas variáveis. O baixo IMC ( $< 18 \text{ kg/m}^2$ ) foi reportado como um fator de risco para morte por TB (100). Reconhece-se que um valor de IMC abaixo do normal aumenta o risco de morbidade e mortalidade por qualquer doença, especialmente a TB.

Em um estudo (102) realizado em Taiwan, indivíduos com baixo IMC ( $< 18,5$ ) tiveram risco aumentado de morte por TB (ORa 2,14; IC95%: 1,18-3,89). Pacientes com TB que tenham pequenas ou moderadas reduções no IMC podem ter menor consumo diário de proteínas, o que poderia piorar a função imunológica e elevar a mortalidade (102). O impacto da perda de peso na sobrevivência de 747 pacientes com TB foi averiguada por pesquisadores de Uganda. Entre os homens, o risco de morte foi 70% maior naqueles com o IMC reduzido em comparação com aqueles com IMC normal (HR 1,7; IC95%: 1,03-2,81). Interpretou-se que a perda de massa corporal averiguada pelo IMC é um marcador de baixa sobrevivência (101).

A desnutrição pode ser um achado clínico que reflete a gravidade da TB e, conseqüentemente, um determinante de risco de mortalidade. Estudo transversal (103) realizado a partir de prontuários médicos, que averiguou os fatores de risco para desfecho ruim nos pacientes com TB, encontrou, após análise multivariada, que o baixo peso corporal era um preditor de mortalidade (OR 11,0; IC95%: 3,1-38,6). Nessa mesma linha, estudo de coorte retrospectivo (104) identificou que baixo peso

(<35kg) no início do tratamento antiTB foi um fator independente associado ao aumento da mortalidade ( $p<0.05$ ). Em pacientes coinfectados com TB/HIV, o baixo peso corporal também é um fator independente relacionado à mortalidade (105).

O impacto do déficit nutricional na predição dos resultados clínicos de pacientes internados com TB foi avaliado também por meio do Escore de Risco Nutricional (NRS) (16). Este escore compreende IMC, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e linfocitopenia, e é um bom preditor de mau prognóstico em pacientes com TB. Um NRS elevado ( $>3$ ) foi um fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar nesses pacientes (OR 16,8;  $p <0,001$ ).

#### 2.1.6.8. Fatores Microbiológicos

A associação entre baciloscopia de escarro negativa para o bacilo *M. tuberculosis* e mortalidade por TB tem sido amplamente investigada (9;106-114). Um estudo de coorte retrospectivo (9) realizado em contexto brasileiro, especificamente em Porto Alegre-RS, mostrou elevada taxa de óbitos durante a hospitalização (16,1%), e a baciloscopia de escarro negativa foi um preditor de mortalidade intra-hospitalar. Foi demonstrado por outros estudos (115;116) que pacientes com cultura de escarro positiva têm prognóstico melhor. Estudo retrospectivo (113) que objetivou estabelecer preditores para mortalidade por TB, averiguou que baciloscopia de escarro negativa foi relacionada a maior mortalidade quando comparada a baciloscopia de escarro positiva (17% vs 13,8%;  $p<0.001$ ). Ademais, existem algumas evidências (14;117) mostrando que os indicadores de manifestações atípicas, dentre eles a baciloscopia de escarro negativa, foram associados a diagnóstico tardio e mortalidade.

Em relação à TB multidroga-resistente (MDR), já está amplamente documentado o seu impacto na mortalidade (95;118-123). Em um estudo de coorte retrospectivo (123) conduzido na

China, verificou-se que indivíduos com TB-MDR tiveram maior risco de óbito (HR 1.86; IC95%: 1,09-3,13) do que pacientes com TB não MDR. Outro estudo de coorte retrospectivo (95), realizado em Lima-Peru, também evidenciou maior risco de mortalidade em indivíduos com TB-MDR quando comparados a indivíduos do grupo droga-suscetível (HR 7,5; IC95%: 4,1-13,4). A causa da elevação do risco de morte atribuível às formas multirresistentes de TB é multifatorial. A TB-MDR é comumente associada a outras condições, tais como infecção por HIV, DM e doença renal crônica, bem como ao uso abusivo de álcool, tabagismo e uso de drogas. Além disso, a TB-MDR tem sido associada a taxas elevadas de insucesso do tratamento e recidivas, o que aumenta diretamente a probabilidade de morte nesses pacientes (95).

Em uma revisão sistemática com metanálise (124), foi demonstrado que quando havia presença do antígeno lipoarabinomanan micobacteriano (LAM – fator de virulência) na urina humana, também havia aumento no risco de mortalidade por TB em pacientes HIV positivos quando comparados a pacientes HIV negativos (RR 2,3; IC95%: 1,6-3,1). Essa relação se manteve após o ajuste para outros fatores de risco relacionados à mortalidade por TB, incluindo contagem de células CD4. A detecção de LAM urinário parece ser limitada em pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão avançada. Essa hipótese e o impacto do LAM urinário como ferramenta de diagnóstico em indivíduos coinfectados com TB-HIV atualmente estão sendo avaliados.

#### 2.1.6.9. Achados Laboratoriais

Diversos achados laboratoriais já foram identificados como possíveis preditores de mortalidade em pacientes com TB (78;87;94;105;125-130). Em um estudo de coorte prospectivo (94) com 1.000 pacientes com TB pulmonar, realizado na Índia, com o objetivo de verificar preditores de mortalidade em pacientes hospitalizados com TB pulmonar, linfocitopenia (HR 2,85; IC95%: 1,61–

5,04;  $P < 0,001$ ) foi um dos fatores associados à mortalidade, após três meses de tratamento. A desnutrição nos indivíduos estudados possivelmente provocou linfocitopenia, identificado como preditor de mortalidade por TB. Outros estudos (78;87) também já identificaram decréscimos na contagem de linfócitos como um fator que eleva o risco de morte por TB.

Em estudo (78) desenvolvido na Coreia do Sul, alguns exames laboratoriais também mostraram associação com maior risco de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com TB pulmonar, entre eles: leucócitos, ureia, creatinina e proteína C-reativa (PCR). Também houve associação com o decréscimo dos valores de hemoglobina, sódio e colesterol. A ureia foi considerada um preditor independente de mortalidade nesse estudo. Diversos autores têm demonstrado a relação entre a redução dos valores de albumina e o aumento do risco de morte por TB (78;87;105;125;130;131). Assim como a albumina, a hemoglobina também tem sido um preditor de mortalidade entre esses indivíduos (78;126-129).

#### 2.1.6.10. Atraso no Diagnóstico

Em regiões de alta prevalência de TB, pode-se considerar diagnóstico precoce aquele realizado entre 2 a 3 semanas após o início dos sintomas respiratórios, e diagnóstico tardio aquele realizado após 4 semanas do início dos sintomas respiratórios (37). Assim, um tempo aceitável de demora diagnóstica de 3 a 4 semanas seria efetivo para o controle da doença (132). No entanto, esse tempo depende da epidemiologia e dos serviços de saúde de cada país (133). O período entre o início dos sintomas e o começo do tratamento pode ultrapassar 120 dias em países subdesenvolvidos, enquanto em vários países desenvolvidos o tempo é de aproximadamente 50 dias (31).

No Brasil, na região nordeste, a média de demora é de 90 dias, e o tempo considerado aceitável é de 60 dias (134). Os principais motivos para a demora do diagnóstico refletem fatores relacionados

ao paciente e ao sistema de saúde (31;135). Entre pacientes idosos, o tempo a partir do início dos sintomas até o diagnóstico da TB é maior, postergando o início do tratamento e, dessa forma, aumentando o risco de morte nesse grupo etário (60;136).

Em Porto Alegre, estudo transversal (137) realizado na emergência de um hospital universitário terciário avaliou a prevalência de sintomas respiratórios como motivo para procura de atendimento de emergência por pacientes de todas as idades. Dos 4.434 prontuários eletrônicos revisados, 42 eram de pacientes com TB. Quanto maior o tempo entre o início dos sintomas e a visita à emergência, maior foi a mortalidade ( $p=0,028$ ).

Outro estudo (138), realizado na Nigéria, que teve como objetivo investigar fatores associados à morte intra-hospitalar em pacientes TB, identificou que a TB pulmonar foi a causa de morte em 69% dos pacientes. O atraso na apresentação dos pacientes e no diagnóstico foram identificados como fatores associados ao risco de morte.

### 3. JUSTIFICATIVA

A TB é um importante problema de saúde pública mundialmente, principalmente por sua alta morbidade e mortalidade, e o Brasil é um país com elevada prevalência da doença. Nesse sentido, a TB deve merecer especial atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo. Ainda, a TB obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, ou seja, de grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade. Apesar de já existirem recursos tecnológicos capazes de promover seu controle, não há perspectiva de obter-se, em futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que vacinas ou medicamentos novos sejam desenvolvidos. Ademais, a associação entre TB e infecção por HIV, aliada à emergência e à propagação de cepas resistentes, representam desafios adicionais em escala mundial.

Considerando que a TB é uma doença infecciosa negligenciada e com alta capacidade de transmissão, com aproximadamente 40% dos indivíduos com TB diagnosticados em hospitais em nosso cenário, é importante conhecer as causas ou os fatores associados com esses óbitos para criar e/ou aperfeiçoar intervenções de saúde pública. Indubitavelmente, há quantidade expressiva de estudos disponíveis que tratam sobre o tema. No entanto, a literatura disponível até o momento resulta de estudos que por vezes, têm vieses, têm pequeno tamanho amostral e apresentam resultados conflitantes, entre outros aspectos que comprometem a qualidade das evidências. Nesse contexto, revisões sistemáticas tornam-se extremamente úteis, por explorar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar possíveis inconsistências e conflitos. Quando aliadas à metanálise, aumentam a acurácia dos resultados, melhorando a precisão das estimativas de efeito de determinada intervenção e/ou observação clínica. Conforme mencionado anteriormente, diversos estudos já avaliaram os fatores de risco (ou preditores) para a mortalidade intra-hospitalar, entretanto, até o presente momento, não foi realizada nenhuma revisão sistemática com metanálise sobre o assunto.



#### **4. OBJETIVO**

Realizar uma revisão sistemática e metanálise dos fatores preditores de mortalidade intrahospitalar em pacientes com TB pulmonar.

## Referências da Revisão de Literatura

- (1) Who. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization. 2016.
- (2) Kritski AL, Villa TS, Trajman A, Lapa E Silva JR, Medronho RA, Ruffino-Netto A. [Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications]. *Rev Saude Publica* 2007 Sep;41 Suppl 1:9-14.
- (3) Brasil-Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. 2015. Report No.: 9.
- (4) Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci* 2013 Jan;18(1):52-5.
- (5) Haque G, Kumar A, Saifuddin F, Ismail S, Rizvi N, Ghazal S, et al. Prognostic factors in tuberculosis related mortalities in hospitalized patients. *Tuberc Res Treat* 2014;2014:62
- (6) Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011 Jul 2;378(9785):57-72.
- (7) Lubart E, Lidgi M, Leibovitz A, Rabinovitz C, Segal R. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in Israel. *Isr Med Assoc J* 2007 Dec;9(12):870-3.
- (8) Lui G, Wong RY, Li F, Lee MK, Lai RW, Li TC, et al. High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting. *PLoS One* 2014;9(3):e92077.
- (9) Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung* 2010 Jan;188(1):33-41.
- (10) Who. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet. 2014.

- (11) Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald JM. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 1;165(7):927-33.
- (12) Hansel NN, Merriman B, Haponik EF, Diette GB. Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000: predictors of in-hospital mortality. *Chest* 2004 Oct;126(4):1079-86.
- (13) Hansel NN, Wu AW, Chang B, Diette GB. Quality of life in tuberculosis: patient and provider perspectives. *Qual Life Res* 2004 Apr;13(3):639-52.
- (14) Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1998 Nov;114(5):1244-52.
- (15) 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* 1997 Sep 10;278(10):838-42.
- (16) Kim HJ, Lee CH, Shin S, Lee JH, Kim YW, Chung HS, et al. The impact of nutritional deficit on mortality of in-patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Jan;14(1):79-85.
- (17) Brasil.Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2012.
- (18) Carvalho RV, Kleijn J, Meijer AH, Verbeek FJ. Modeling innate immune response to early *Mycobacterium* infection. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:790482.
- (19) World Health Organization. Global tuberculosis report 2014 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. 2014.

- (20) Hino P, Santos CB, Villa TCS, Bertolozzi MR, Takahashi RF. O Controle da Tuberculose na Perspectiva da Vigilância da Saúde. *Esc Anna Nery* 2011;15(2).
- (21) Rodrigues L, Barreto M, Kramer M, Barradas Barata RC. [Brazilian response to tuberculosis: context, challenges and perspectives]. *Rev Saude Publica* 2007 Sep;41 Suppl 1:1-3.
- (22) Who. World Health Organization. Global tuberculosis control. 2012.
- (23) Brasil.Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2016. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. 2016.
- (24) Brasil.Ministério da Saúde. Programa nacional de controle da tuberculose. 2012.
- (25) Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Boletim Epidemiológico. 2013. Report No.: 51.
- (26) Pororoça DL, Lima AS, Lima JFA, Cruz HLA, Montenegro RA, Melo FL, et al. Differentiation of micobacteria by multiplex PCR. *Rev Soc Bras Med Trop* 42[6], 716-722. 2009.
- (27) Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. *Pulmão RJ* 15[1], 29-35. 2006.
- (28) Dalcin PTR, Silva DR. Tuberculose. In: Fochesatto Filho L, Barros E, editors. *Medicina Interna na Prática Clínica*. 1 ed. 2013. p. 519-25.
- (29) Philips JA, Rubin EJ. The microbiology, virulence, and immunology of mycobacteria. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, 2008. 4th edition. 2459-2466.
- (30) SBPT. Comissão de TB da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Grupo de trabalho das Diretrizes para TB da SBPT. III Diretrizes para TB da SBPT. *J Bras Pneumol* 35[10], 1018-1048. 2009.
- (31) Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008;8:15.

- (32) Conde MB, Muzy SGR. Pneumologia e tisiologia: uma abordagem pratica. São Paulo: Atheneu; 2009.
- (33) Kritski A, Melo FAF. Tuberculose in adults. In: Palomino JC, Leão SC, Ritacoo V, editors. Tuberculosis 2007: from basic science to patient care. 2007. p. 487-524.
- (34) Job JRPP, Gozzano JOA, Bernardes Junior OR, Garcia RH, Miralhes OJC, Miranda MAP. Informações que antecederam o diagnóstico de tuberculose pulmonar e tempo decorrido até o início do tratamento em pacientes matriculados em Centro de Saúde, São Paulo (Brasil). Rev Saúde Pública 20[1], 21-25. 1986.
- (35) Funasa. Fundacao Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil. 2002. Tuberculose – guia de vigilância epidemiológica elaborado pelo Comitê Técnico-Científico de assessoramento à tuberculose e comitê assessor para co-infecção HIV-Tuberculose, Brasília. -37. 2002.
- (36) Kreider ME, Rossman MD. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2008. p. 2467-86.
- (37) Jacomelli M, Silva PR, Rodrigues AJ, Demarzo SE, Seicento M, Figueiredo VR. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. J Bras Pneumol 2012 Mar;38(2):167-73.
- (38) Shin JA, Chang YS, Kim TH, Kim HJ, Ahn CM, Byun MK. Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis 2012;12:141.
- (39) Lopes AC. Tratado de clínica médica. 2 ed. São Paulo: Roca; 2006.
- (40) Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. Curr Opin Infect Dis 2008 Dec;21(6):587-95.
- (41) Silva DR, Dalcin PTR. Tratamento da Tuberculose. In: Barros E, Machado A, Sprinz E, editors. Antimicrobianos consulta rápida. 5 ed. Artmed; 2013. p. 198-214.

- (42) Maher D, Watt CJ, Williams BG, Raviglione M, Dye C. Tuberculosis deaths in countries with high HIV prevalence: what is their use as an indicator in tuberculosis programme monitoring and epidemiological surveillance?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 Feb;9(2):123-7.
- (43) Lui G, Wong RY, Li F, Lee MK, Lai RW, Li TC, et al. High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting. *PLoS One* 2014;9(3):e92077.
- (44) Gesesew H, Tsehaine B, Massa D, Tesfay A, Kahsay H, Mwanri L. The role of social determinants on tuberculosis/HIV co-infection mortality in southwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes* 2016;9(1):89.
- (45) Who. The commission on social determinants of health—what, why and how? 2005.
- (46) Brunello ME, Chiaravalloti NF, Arcencio RA, Andrade RL, Magnabosco GT, Villa TC. Areas of vulnerability to HIV/TB co-infection in Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2011 Jun;45(3):556-63.
- (47) Alvarez JL, Kunst AE, Leinsalu M, Bopp M, Strand BH, Menvielle G, et al. Educational inequalities in tuberculosis mortality in sixteen European populations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011 Nov;15(11):1461-7, i.
- (48) Shkolnikov VM, Jasilionis D, Andreev EM, Jdanov DA, Stankuniene V, Ambrozaitiene D. Linked versus unlinked estimates of mortality and length of life by education and marital status: evidence from the first record linkage study in Lithuania. *Soc Sci Med* 2007 Apr;64(7):1392-406.
- (49) Kunst AE, Groenhof F, Borgan JK, Costa G, Desplanques G, Faggiano F, et al. Socio-economic inequalities in mortality. Methodological problems illustrated with three examples from Europe. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998 Dec;46(6):467-79.

- (50) de Faria Gomes NM, da Mota Bastos MC, Marins RM, Barbosa AA, Soares LC, de Oliveira Wilken de Abreu AM, et al. Differences between Risk Factors Associated with Tuberculosis Treatment Abandonment and Mortality. *Pulm Med* 2015;2015:546106.
- (51) Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2008 Apr;24(4):887-96.
- (52) Faustini A, Hall AJ, Mantovani J, Sangalli M, Perucci CA. Treatment outcomes and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999-2001: a six-year follow-up study. *Int J Infect Dis* 2008 Nov;12(6):611-21.
- (53) Low S, Ang LW, Cutter J, James L, Chee CB, Wang YT, et al. Mortality among tuberculosis patients on treatment in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009 Mar;13(3):328-34.
- (54) Shahrezaei M, Maracy MR, Farid F. Factors Affecting Mortality and Treatment Completion of Tuberculosis Patients in Isfahan Province from 2006 to 2011. *Int J Prev Med* 2015;6:91.
- (55) Shen X, DeRiemer K, Yuan Z, Shen M, Xia Z, Gui X, et al. Deaths among tuberculosis cases in Shanghai, China: who is at risk?. *BMC Infect Dis* 2009;9:95.
- (56) Vree M, Huong NT, Duong BD, Sy DN, Van IN, Co NV, et al. Mortality and failure among tuberculosis patients who did not complete treatment in Vietnam: a cohort study. *BMC public health* 2007;7:134.
- (57) Rodriguez-Valin E, Villarrubia ES, Diaz GO, Martinez Sanchez EV. [Risk Factors for Potentially Unsuccessful Results and Mortality during Tuberculosis Treatment in Spain]. *Rev Esp Salud Publica* 2015 Oct;89(5):459-70.
- (58) Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of Sao Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica* 2008 Oct;42(5):805-12.

- (59) Lefebvre N, Falzon D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J* 2008 Jun;31(6):1256-60.
- (60) Oliveira HB, Marin-Leon L, Cardoso JC. [Differences in mortality profile of tuberculosis patients related to tuberculosis-AIDS co-morbidity]. *Rev Saude Publica* 2004 Aug;38(4):503-10.
- (61) Villa L, Trompa IM, Montes FN, Gomez JG, Restrepo CA. [Analysis of mortality caused by tuberculosis in Medellin, Colombia, 2012]. *Biomedica* 2014 Jul;34(3):425-32.
- (62) Vicentin G, Santo AH, Carvalho MS. Mortalidade por tuberculose e indicadores sociais no município do Rio de Janeiro . *Cien.Saude Colet.* 2, 253-263. 2002.
- (63) Orofino RL, Brasil PE, Trajman A, Schmaltz CA, Dalcolmo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol* 2012 Jan;38(1):88-97.
- (64) Davies PD, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL, Reichman LB, Dheda K, et al. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 Apr;100(4):291-8.
- (65) Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002 Nov;6(11):942-51.
- (66) Batista JDL, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol* 37, 841-851. 2008.
- (67) Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007 Feb 26;167(4):335-42.
- (68) Chi-Pang W, Ta-Chien C, Hui-Ting C, Min-Kuang T, Ting YC, Shan-Pou T. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation . *BMC Infect.Dis.* 10, 156-165. 2010.



- (69) Jee SH, Golub JE, Jo J, Park IS, Ohrr H, Samet JM. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean men and women. *Am J Epidemiol* 2009 Dec 15;170(12):1478-85.
- (70) Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H, et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One* 2013;8(2):e58044.
- (71) Kattan JA, Sosa LE, Lobato MN. Tuberculosis mortality: death from a curable disease, Connecticut, 2007-2009. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 Dec;16(12):1657-62.
- (72) Razvodovskii I. [Alcohol sales and pulmonary tuberculosis mortality in the Republic of Belarus in 1981 to 2001]. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2006;(9):27-31.
- (73) Kourbatova EV, Leonard MK, Jr., Romero J, Kraft C, Del RC, Blumberg HM. Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *Eur J Epidemiol* 2006;21(9):715-21.
- (74) Mayor AM, Gomez MA, Otero JF, Vila S, Hunter RF. Pulmonary tuberculosis mortality risks in a cohort of HIV/AIDS patients in Puerto Rico. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 2001 Nov;47(7):1143-8.
- (75) Alavi SM, Salami N. The Causes and Risk Factors of Tuberculosis Deaths in Khuzestan. *Acta Medica Iranica* 47[02]. 2009.
- (76) 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* 2006 Jun;27(6):1223-8.
- (77) Feng JY, Su WJ, Chiu YC, Huang SF, Lin YY, Huang RM, et al. Initial presentations predict mortality in pulmonary tuberculosis patients--a prospective observational study. *PLoS One* 2011;6(9):e23715.

- (78) Kim CW, Kim SH, Lee SN, Lee SJ, Lee MK, Lee JH, et al. Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012 Jul;73(1):38-47.
- (79) Nogueira PA. Motivos e tempo de internação e o tipo de saída em hospitais de tuberculose do Estado de São Paulo, Brasil - 1981 a 1995. *J Pneumol* 2001;27(3):123-9.
- (80) 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.
- (81) 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* 2003 Jul;22(1):141-7.
- (82) Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Sato T, Yamamoto M, Tomaru K, et al. Development and validation of a tuberculosis prognostic score for smear-positive in-patients in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013 Jan;17(1):54-60.
- (83) Lin CH, Lin CJ, Kuo YW, Wang JY, Hsu CL, Chen JM, et al. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis* 2014;14:5.
- (84) Lin YS, Yen YF. Determinants of mortality before start of and during tuberculosis treatment among elderly patients: a population-based retrospective cohort study. *Age Ageing* 2015 May;44(3):490-6.
- (85) Ryu YJ, Koh WJ, Kang EH, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Respirology* 2007 May;12(3):406-11.
- (86) Yen YF, Rodwell TC, Yen MY, Shih HC, Hu BS, Li LH, et al. DOT associated with reduced all-cause mortality among tuberculosis patients in Taipei, Taiwan, 2006-2008. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 Feb;16(2):178-84.

- (87) Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. *Intern Med* 2013;52(4):439-44.
- (88) Jamal LF, Moherdaui F. [Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control]. *Rev Saude Publica* 2007 Sep;41 Suppl 1:104-10.
- (89) Sterling TR, Zhao Z, Khan A, Chaisson RE, Schluger N, Mangura B, et al. Mortality in a large tuberculosis treatment trial: modifiable and non-modifiable risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 May;10(5):542-9.
- (90) Pina JM, Dominguez A, Alcaide J, Alvarez J, Camps N, Diez M, et al. [Excess mortality due to tuberculosis and factors associated to death in and annual cohort of patients diagnosed of tuberculosis]. *Rev Clin Esp* 2006 Dec;206(11):560-5.
- (91) Silva FA, Matos JO, de QMF, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignances. *Haematologica* 2005 Aug;90(8):1110-5.
- (92) Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health* 2013 Jul;18(7):822-9.
- (93) Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amahra Region, Ethiopia. *Infect Dis Poverty* 2016;5(1):22.
- (94) Alvarez-Uria G, Naik PK, Pakam R, Bachu L, Midde M. Natural History and Factors Associated with Early and Delayed Mortality in HIV-Infected Patients Treated of

- Tuberculosis under Directly Observed Treatment Short-Course Strategy: A Prospective Cohort Study in India. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012;2012:502012.
- (95) Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoS One* 2015;10(3):e0119332.
- (96) Connolly C, Reid A, Davies G, Sturm W, McAdam KP, Wilkinson D. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS* 1999 Aug 20;13(12):1543-7.
- (97) Tavares C. Óbitos por Tuberculose em Hospital Terciário em Goiânia, Brasil: Estudo Descritivo. 2013 (Dissertação de Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2013.
- (98) Nogueira CR, Chaves GV, Teixeira MT, Franca CA, Ramalho R. Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar. *Rev Cienc Med Campinas* 15[4], 281-288. 2006.
- (99) Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional status of adult patients with pulmonary tuberculosis in rural central India and its association with mortality. *PLoS One* 2013;8(10):e77979.
- (100) Bernabe-Ortiz A. [Factors associated with survival of patients with tuberculosis in Lima, Peru]. *Rev Chilena Infectol* 2008 Apr;25(2):104-7.
- (101) Mupere E, Malone L, Zalwango S, Chiunda A, Okwera A, Parraga I, et al. Lean tissue mass wasting is associated with increased risk of mortality among women with pulmonary tuberculosis in urban Uganda. *Ann Epidemiol* 2012 Jul;22(7):466-73.

- (102) Yen YF, Chuang PH, Yen MY, Lin SY, Chuang P, Yuan MJ, et al. Association of Body Mass Index With Tuberculosis Mortality: A Population-Based Follow-Up Study. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jan;95(1):e2300.
- (103) Burton NT, Forson A, Lurie MN, Kudzawu S, Kwarteng E, Kwara A. Factors associated with mortality and default among patients with tuberculosis attending a teaching hospital clinic in Accra, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011 Dec;105(12):675-82.
- (104) Getahun B, Ameni G, Biadgilign S, Medhin G. Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2011;11:127.
- (105) Tabarsi P, Chitsaz E, Moradi A, Baghaei P, Farnia P, Marjani M, et al. Treatment outcome, mortality and their predictors among HIV-associated tuberculosis patients. *Int J STD AIDS* 2012 Sep;23(9):e1-e4.
- (106) Banda H, Kang'ombe C, Harries AD, Nyangulu DS, Whitty CJ, Wirima JJ, et al. Mortality rates and recurrent rates of tuberculosis in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis and tuberculous pleural effusion who have completed treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 Oct;4(10):968-74.
- (107) Connolly C, Davies GR, Wilkinson D. Impact of the human immunodeficiency virus epidemic on mortality among adults with tuberculosis in rural South Africa, 1991-1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 Nov;2(11):919-25.
- (108) Henegar C, Behets F, Vanden Driessche K, Tabala M, Bahati E, Bola V, et al. Mortality among tuberculosis patients in the Democratic Republic of Congo. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 Sep;16(9):1199-204.

- (109) Hoa NP, Thorson AE. Excess mortality and tuberculosis among individuals with prolonged cough: a population-based study from Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Aug;10(8):851-6.
- (110) Kang'ombe C, Harries AD, Banda H, Nyangulu DS, Whitty CJ, Salaniponi FM, et al. High mortality rates in tuberculosis patients in Zomba Hospital, Malawi, during 32 months of follow-up. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 May;94(3):305-9.
- (111) Kang'ombe CT, Harries AD, Ito K, Clark T, Nyirenda TE, Aldis W, et al. Long-term outcome in patients registered with tuberculosis in Zomba, Malawi: mortality at 7 years according to initial HIV status and type of TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 Jul;8(7):829-36.
- (112) Lawn SD, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis in adults: factors associated with mortality at a Ghanaian teaching hospital. *West Afr J Med* 1999 Oct;18(4):270-4.
- (113) Mabunda TE, Ramalivhana NJ, Dambisya YM. Mortality associated with tuberculosis/HIV co-infection among patients on TB treatment in the Limpopo province, South Africa. *Afr Health Sci* 2014 Dec;14(4):849-54.
- (114) 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* 2011 Oct;15(10):1390-6.
- (115) Dewan PK, Arguin PM, Kiryanova H, Kondroshova NV, Khorosheva TM, Laserson K, et al. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 May;8(5):598-602.
- (116) Balabanova Y, Drobniewski F, Fedorin I, Zakharova S, Nikolayevskyy V, Atun R, et al. The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy in Samara Oblast, Russian Federation. *Respir Res* 2006;7:44.
- (117) Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J Intern Med* 1994 Aug;236(2):137-42.

- (118) Ershova JV, Kurbatova EV, Moonan PK, Cegielski JP. Mortality among tuberculosis patients with acquired resistance to second-line antituberculosis drugs--United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2014 Aug 15;59(4):465-72.
- (119) Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, Vella V, Moll AP, Scott M, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jan 1;181(1):80-6.
- (120) Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *J Korean Med Sci* 2011 Jan;26(1):33-41.
- (121) Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Apr;14(4):454-63.
- (122) Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013 Jun;41(6):1393-400.
- (123) Sun Y, Harley D, Vally H, Sleigh A. Comparison of characteristics and mortality in multidrug resistant (MDR) and non-MDR tuberculosis patients in China. *BMC public health* 2015;15:1027.
- (124) Gupta-Wright A, Peters JA, Flach C, Lawn SD. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14(1):53.
- (125) Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 Jan;28(1):161-7.

- (126) Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E, et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. *J Nutr* 2012 Feb;142(2):350-7.
- (127) Marcy O, Laureillard D, Madec Y, Chan S, Mayaud C, Borand L, et al. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clin Infect Dis* 2014 Aug 1;59(3):435-45.
- (128) Mugusi FM, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC public health* 2009;9:409.
- (129) Soeters HM, Poole C, Patel MR, Van RA. The effect of tuberculosis treatment at combination antiretroviral therapy initiation on subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(10):e78073.
- (130) Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De LA, 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* 2001 Mar;27(3):513-20.
- (131) Kim S, Kim H, Kim WJ, Lee SJ, Hong Y, Lee HY, et al. Mortality and predictors in pulmonary tuberculosis with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016 Apr;20(4):524-9.
- (132) Lambert ML, Van der Stuyft P. Delays to tuberculosis treatment: shall we continue to blame the victim? *Trop Med Int Health* 2005 Oct;10(10):945-6.
- (133) Ward J, Siskind V, Konstantinos A. Patient and health care system delays in Queensland tuberculosis patients, 1985-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 Nov;5(11):1021-7.
- (134) Santos MAPS, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Lucena-Silva NLCL. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC public health* 5[25]. 2005.



- (135) Watkins RE, Plant AJ. Pathways to treatment for tuberculosis in Bali: patient perspectives. *Qual Health Res* 2004 May;14(5):691-703.
- (136) Chaimowicz F. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. *Rev Saude Publica* 2001 Feb;35(1):81-7.
- (137) Silva DR, Viana VP, Muller AM, Coelho AC, Deponti GN, Livi FP, et al. Epidemiological aspects of respiratory symptoms treated in the emergency room of a tertiary care hospital. *J Bras Pneumol* 2013 Mar;39(2):164-72.
- (138) 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* 2006 Oct;48(4):253-6.

## 5. ARTIGO EM INGLÊS

### 5.1. Predictors of In-Hospital Mortality among Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies

**Authors:** Carlos Podalirio Borges de Almeida, DC, MSc<sup>1</sup>, Patrícia Klarmann Ziegelmann, PhD<sup>2</sup>, Rachel Couban, MA, MSt<sup>3</sup>, Samantha Craigie, MSc<sup>4</sup>, Li Wang, PhD<sup>5</sup>, Jason Walter Busse, DC, PhD<sup>6</sup>, Denise Rossato Silva, MD, PhD<sup>7</sup>

#### **Affiliations:**

1 PhD Candidate, Respiratory Sciences Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. carlosalmeida1410@hotmail.com

2 Associate Professor, Statistics Department and Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. patriciakz99@gmail.com

3 Medical Librarian, The Michael G. DeGroot Institute for Pain Research and Care, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. rcouban@mcmaster.ca

4 Research Coordinator, The Michael G. DeGroot Institute for Pain Research and Care, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. sam.craigie@gmail.com

5 Post-doctoral Fellow, The Michael G. DeGroot Institute for Pain Research and Care, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. lwang246@gmail.com

6 Associate Professor, Departments of Anesthesia and Health Research Methods, Evidence and Impact, and The Michael G. DeGroot Institute for Pain Research and Care, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. [bussejw@mcmaster.ca](mailto:bussejw@mcmaster.ca)

7 Assistant Professor, Pulmonology Division, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; Respiratory Sciences Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [denise.rossato@terra.com.br](mailto:denise.rossato@terra.com.br)

**Corresponding author:**

Denise Rossato Silva

2350 Ramiro Barcelos Street – 2º andar – Sala 2050 - Largo Eduardo Zaccaro Faraco – Bairro Santa Cecília – Porto Alegre – RS – Brazil – Postal code: 90.035-903.

E-mail: [denise.rossato@terra.com.br](mailto:denise.rossato@terra.com.br)

Telephone: 55(51) 3359-8241. Fax: 55(51) 3359-8000.

**Systematic review registration:** PROSPERO CRD42015025755

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) continues to be a major public health issue worldwide. There is uncertainty regarding which factors are associated with in-hospital mortality among patients with pulmonary TB. The aim of this systematic review and meta-analysis is to identify predictors of in-hospital mortality among patients with pulmonary TB. **Methods:** We searched MEDLINE, EMBASE, and Global Health, from inception to November 2015, for cohort and case-control studies that reported, in an adjusted analysis, risk factors for in-hospital mortality among patients with pulmonary TB. We pooled all factors that were assessed for an association with in-hospital mortality that were reported by >1 study, and presented relative associations as pooled odds ratios (ORs). **Results:** We identified 2,969 unique records, of which we retrieved 51 in full text; 11 cohort studies that evaluated 5,468 patients proved eligible. Moderate quality evidence suggested an association with co-morbid malignancy and in-hospital mortality (OR 1.85; 95%CI 1.01-3.40). Low quality evidence showed no association with positive sputum smear (OR 0.99; 95%CI 0.40-2.48), or male sex (OR 1.09, 95%CI 0.84-1.41), and very low quality evidence showed no association with diabetes mellitus (OR 1.31, 95%IC 0.38-4.46), and previous TB infection (OR 2.66, 95%CI 0.48-14.87). **Conclusion:** Co-morbid malignancy was associated with increased risk of in-hospital death among pulmonary TB patients. There is insufficient evidence to confirm positive sputum smear, male sex, diabetes mellitus, and previous TB infection as predictors of in-hospital mortality in TB patients.

**Keywords:** Pulmonary tuberculosis, Mortality, Risk factors, Systematic review, Meta-analysis

## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) continues to be a major public health issue worldwide, particularly in low and middle-income countries despite rigorous efforts to contain its spread and implementation of effective treatment strategies. In 2014 an estimated 12 million people worldwide were living with active pulmonary TB, with 9.6 million new cases and 1.5 million deaths due to TB occurring annually (1-7).

TB does not usually require hospital admission for treatment, but if symptoms such as shortness of breath, and deterioration in a systemic condition are present, hospitalization may be necessary. A large proportion of patients with TB are hospitalized (8;9), and estimates of in-hospital mortality range from 2% to 12% (10-14); most of the current costs of TB treatment result from hospitalization (15).

A variety of predictors have been associated with a greater risk of death among TB patients, including poverty, homelessness, alcohol or drug addiction, irregular or inadequate treatment, late diagnosis of the disease, multidrug-resistant TB (MDR-TB), and advanced age (4;6). Furthermore, human immunodeficiency virus (HIV) infection is an important factor related to the increased morbidity and mortality of TB in different world regions (4;10).

In TB program monitoring, TB deaths are crucial indicators of the impact of TB control measures (10-14), especially in areas with high HIV and TB prevalence. Data on TB deaths should provide us with a better understanding of the factors associated with these deaths and help guide interventions to reduce mortality; however, there is uncertainty regarding which factors are associated with in-hospital mortality among patients with pulmonary TB (10).

We therefore conducted a systematic review and meta-analysis to establish predictors of in-hospital mortality among patients with pulmonary TB.

## **METHODS**

### **Search strategy**

We used a multimodal search strategy focused on 3 bibliographical databases (MEDLINE, EMBASE and Global Health). An experienced librarian (RC) used medical subject headings, adding terms and keywords from a preliminary search to develop the database search strategies. In each database, the librarian used an iterative process to refine the search strategy through testing several search terms and incorporating new search terms as new relevant citations were identified. There were no language restrictions. The search included the following databases from inception to November 2015: MEDLINE, EMBASE and Global Health. The search consisted of three concepts combined using the AND operator: (1) tuberculosis, (2) hospitalization and (3) mortality (Appendix 1).

### **Study selection**

#### *Eligibility criteria*

Eligible trials met the following criteria: (1) cohort or case-control design; (2) explored risk factors for in-hospital mortality among patients with pulmonary TB in an adjusted analysis.

#### *Assessment of study eligibility*

Two reviewers (CPBA and DRS) trained in health research methodology screened, independently and in duplicate, the titles and abstracts of all citations identified in our search. The same reviewers screened all full text articles for eligibility; disagreements were resolved by consensus, with consultation of a third investigator (JWB) when resolution could not be achieved. We measured agreement between reviewers with the kappa statistic to assess the reliability of full-

text review using the guidelines proposed by Landis and Koch (16): <0.20 as slight agreement, 0.21–0.40 as fair agreement, 0.41–0.60 as moderate agreement, 0.61–0.80 as substantial agreement and >0.80 as almost perfect agreement.

### *Assessment of study quality*

Two reviewers (CPBA and DRS) assessed risk of bias for each eligible study, independently and in duplicate, using the Newcastle-Ottawa quality assessment scale (NOS) for Cohort Studies (17). The scale consists of nine items that cover three dimensions: (1) patient selection (4 items); (2) comparability of cohorts on the basis of the design or analysis (2 items); and (3) assessment of outcome (3 items). A point is awarded for each item that is satisfied by the study. The total score therefore ranges from zero to nine, with higher scores indicating higher quality. A total score  $\geq 7$  represents high quality.

### *Data Extraction and Analysis*

Two reviewers (CPBA and DRS) extracted data from each eligible study, including demographic information (e.g. sex, age, race), methodology, and all reported predictors.

We performed meta-analysis for all predictors that were reported by more than one study. We used odds ratios (ORs) with associated 95% CI to measure the association of binary predictors and in-hospital mortality. We used random effects models for all meta-analyses. If a study reported more than 1 regression model, we used data from the most fully adjusted model presented. We also presented the results from the predictors explored by the studies but were not eligible for meta-analysis.

We evaluated heterogeneity for all pooled estimates through visual inspection of forest plots, because statistical tests of heterogeneity can be misleading when sample sizes are large and CIs are therefore narrow (18). We used the software R.

### *Publication bias*

For meta-analyses with at least 10 studies, we assessed publication bias by visual assessment of asymmetry of the funnel plot and performed the Begg rank correlation test (19).

### *Quality of evidence*

We used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to summarize the quality of evidence for all meta-analyses (20). We categorized the confidence in estimates (quality of evidence) as high, moderate, low or very low, on the basis of risk of bias (21), imprecision (22), indirectness, inconsistency (23) and publication bias (24). We used GRADE evidence profiles to provide a succinct, easily digestible presentation of the quality of evidence and magnitude of associations (20). In case of doubt or missing details about the studies, authors were contacted for clarification.

### *Ethics and Dissemination*

This study is based on published data, and therefore ethical approval was not a requirement. This systematic review and meta-analysis is expected to serve as a basis for evidence to reduce in-hospital mortality in TB patients, and as a guide for future research based on identified knowledge gaps. It is anticipated that findings from this review will be useful for informing policy, practice and research priorities for improving the management of in-hospital TB patients. We also plan to update the review in the future to monitor changes and guide health services and policy solutions.



## RESULTS

### *Search Results and Study Characteristics*

We identified 2,969 unique records, of which we retrieved 51 English and 3 non-English language articles in full text; 11 cohort studies, published between 2003 and 2013, that evaluated 5,468 patients proved eligible. Figure 1 shows the study selection flow diagram. There was substantial agreement ( $\kappa = 0.64$ ) at the titles and abstract screening stage and perfect agreement ( $\kappa = 1.00$ ) between reviewers at the full-text review stage.

All 11 eligible studies (1;4;15;25-32) were single-center and there was one non-English (Chinese) study included in our analysis. Two studies (26;30) were conducted in Japan, two (28;29) in Taiwan, three (15;27;31) in Korea, one (25) in Germany, one (4) in Israel, one (1) in Iran and one (32) in China. One study (27) used TB-related mortality as defined by the World Health Organization (the number of TB cases dying during treatment, irrespective of cause) (33), two (26;30) used all-cause mortality, and eight (1;4;15;25;28;29;31;32) used TB-related mortality as judged by the investigators. The majority (9 of 11) (1;4;15;25;27-29;31;32) acquired data from medical records, with eight retrospective cohorts (1;4;25-30) and one was a prospective cohort study (15) (Table 1).

### *Risk of bias*

Overall, the quality, evaluated by the NOS checklist for the outcome “mortality”, was high (Table 2). We did not have sufficient numbers of studies in our meta-analyses to assess publication bias.

*Predictors of in-hospital mortality*

A total of 11 studies, involving a total of 2343 patients, reported the association of 60 factors with in-hospital mortality. (1;4;15;25-30) On the basis of our criteria, we conducted meta-analyses for 5 predictors of in-hospital mortality: (1) acid-fast bacilli (AFB) smear positive, (2) diabetes mellitus, (3) malignancy, (4) history of previous TB, and (5) male sex.

Moderate quality evidence showed a significant association between malignancy and in-hospital mortality among TB patients (OR 1.85; 95%CI 1.01-3.40). Low quality evidence showed no association between in-hospital mortality and AFB smear positive test (OR 0.99; 95%CI 0.40-2.48), or male sex (OR 1.09; 95%CI 0.84-1.41). Very low quality evidence showed no association between mortality and diabetes mellitus (OR 1.31; 95%CI 0.38-4.46), or previous TB (OR 2.66; 95%CI: 0.48-14.87) (Figure 2; Table 3).

Table 4 presents the associations with in-hospital mortality for the factors that were not amenable to meta-analysis.

## Discussion

We found moderate quality evidence that co-morbid malignancy was associated with increased in-hospital mortality among TB patients. Low quality evidence showed that sex and AFB smear positive were not associated with in-hospital mortality, and very low quality evidence showed no association with previous TB infection and diabetes.

Our review has a number of strengths. Our search, which had no language restrictions, was designed and implemented by a research librarian, and literature screening and data extraction were performed independently and in duplicate by two reviewers using pretested, standardized extraction forms. The main limitation of our review was the small numbers of events that contributed to our meta-analyses, resulting in wide estimates of precision for our pooled measures of association.

Other studies (34-36) also found that the malignancy increases the risk of death in TB patients. Patients with malignant tumors are immunocompromised due to the local or systemic effects of the disease itself, as well as to the treatment regimens, which can impair the immune system and make these patients particularly susceptible to developing TB (37). In addition, TB can have an unusual clinical presentation, making diagnosis more difficult in these patients, contributing to delay in diagnosis and high mortality rates (38;39).

While not significantly associated with mortality in our review, previous TB has been reported to be associated with in-hospital mortality in many studies (1;40-42). Patients who undergo multiple treatment regimens for TB can develop resistance to drugs with the subsequent emergence of MDR-TB and XDR-TB, conditions highly associated with greater risk of death (40). Further, in settings other than hospitals, studies (43;44) have demonstrated that smear positive patients have a better prognosis regarding mortality than smear negative patients. Indeed, indicators of atypical

manifestations, such as smear-negative sputum, were associated with delayed diagnosis and mortality (12;45). Recently, a retrospective cohort study from Brazil (6) reported a high mortality rate during hospitalization (16.1%), and negative sputum smear microscopy was an in-hospital mortality predictor in the population studied. However, patients with pulmonary and extrapulmonary TB were included in this study.

We did not find a significant association between male sex and in-hospital mortality among pulmonary TB patients. Worldwide TB notification data show that far more men than women have tuberculosis (7). Some studies showed that mortality rates are higher in females during their reproductive years, but after that they are higher in men (46;47).

Diabetes was also not associated with mortality in pulmonary TB patients in this study. Only one study (1) included in this meta-analysis showed that diabetes was a predictor of mortality in TB patients, possibly because they included a larger number of diabetes patients (18% of the enrolled individuals). Some studies (1;48-50) have found that diabetes increases risk of early mortality during TB treatment. This effect may be explained by impaired TB treatment response (48).

In conclusion, the presence of malignancy was significantly associated with in-hospital death in pulmonary TB patients. Other predictors were not associated with in-hospital mortality in TB patients, probably due to the small number of events. Further research should explore promising predictors of in-hospital mortality in large prospective studies.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Author's contribution**

All authors made substantial contributions to conception and design. CPBA designed the study, collected data, and wrote the manuscript. RC designed the search strategy. SC designed the study and collected data. LW designed the study and collected data. PZ analyzed data and wrote the paper. JWB designed the study and wrote the paper. DRS designed the study, collected data, and wrote the paper. All authors provided final approval of the version to be published.

**Funding**

Carlos Podalirio Borges de Almeida is supported by a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). This study was funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE)/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Acknowledgments**

For screening the full text of a Korean article, the authors thank Eunji Park, Institute for Evidence based Medicine, The Korean Branch of the Australasian Cochrane Center, Seoul, Korea. No financial compensation was provided to Eunji Park.

## References

- (1) Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci* 2013; 18(1):52-55.
- (2) Haque G, Kumar A, Saifuddin F, Ismail S, Rizvi N, Ghazal S et al. Prognostic factors in tuberculosis related mortalities in hospitalized patients. *Tuberc Res Treat* 2014; 2014:624671.
- (3) Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011; 378(9785):57-72.
- (4) Lubart E, Lidgi M, Leibovitz A, Rabinovitz C, Segal R. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in Israel. *Isr Med Assoc J* 2007; 9(12):870-873.
- (5) Lui G, Wong RY, Li F, Lee MK, Lai RW, Li TC et al. High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting. *PLoS One* 2014; 9(3):e92077.
- (6) Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung* 2010; 188(1):33-41.
- (7) World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2015. Available at: [www.who.int](http://www.who.int).
- (8) Silva DR, Silva LP, Dalcin PT. Tuberculosis in hospitalized patients: clinical characteristics of patients receiving treatment within the first 24 h after admission. *J Bras Pneumol* 2014; 40(3):279-285.
- (9) Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis* 2009; 9:91.
- (10) Hansel NN, Merriman B, Haponik EF, Diette GB. Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000: predictors of in-hospital mortality. *Chest* 2004; 126(4):1079-1086.

- (11) Hansel NN, Wu AW, Chang B, Diette GB. Quality of life in tuberculosis: patient and provider perspectives. *Qual Life Res* 2004; 13(3):639-652.
- (12) Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1998; 114(5):1244-1252.
- (13) 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* 1997; 278(10):838-842.
- (14) Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald JM. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):927-933.
- (15) Kim HJ, Lee CH, Shin S, Lee JH, Kim YW, Chung HS et al. The impact of nutritional deficit on mortality of in-patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(1):79-85.
- (16) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33(1):159-174.
- (17) Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. 2016. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- (18) Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8:79.
- (19) Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50(4):1088-1101.
- (20) Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490.

- (21) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4):407-415.
- (22) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12):1283-1293.
- (23) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12):1294-1302.
- (24) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12):1277-1282.
- (25) 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* 2006; 27(6):1223-1228.
- (26) Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Sato T, Yamamoto M, Tomaru K et al. Development and validation of a tuberculosis prognostic score for smear-positive in-patients in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17(1):54-60.
- (27) Kim CW, Kim SH, Lee SN, Lee SJ, Lee MK, Lee JH et al. Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 73(1):38-47.
- (28) 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* 2003; 22(1):141-147.
- (29) Lin SM, Wang TY, Liu WT, Chang CC, Lin HC, Liu CY et al. Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(3):335-340.



- (30) Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. *Intern Med* 2013; 52(4):439-444.
- (31) Ryu YJ, Koh WJ, Kang EH, Suh GY, Chung MP, Kim H et al. Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Respirology* 2007; 12(3):406-411.
- (32) Sun J, Fang K, Ren DH, Sheng XL. [A study of the prognostic factors associated with mortality in critically ill patients with tuberculosis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011; 34(1):39-42.
- (33) World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Programme. A framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94. Available at: [www.who.int](http://www.who.int).
- (34) Feng JY, Su WJ, Chiu YC, Huang SF, Lin YY, Huang RM et al. Initial presentations predict mortality in pulmonary tuberculosis patients--a prospective observational study. *PLoS One* 2011; 6(9):e23715.
- (35) Lin CH, Lin CJ, Kuo YW, Wang JY, Hsu CL, Chen JM et al. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis* 2014; 14:5.
- (36) Pina JM, Dominguez A, Alcaide J, Alvarez J, Camps N, Diez M et al. [Excess mortality due to tuberculosis and factors associated to death in an annual cohort of patients diagnosed of tuberculosis]. *Rev Clin Esp* 2006; 206(11):560-565.
- (37) Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11):1592-1595.
- (38) Kim HR, Hwang SS, Ro YK, Jeon CH, Ha DY, Park SJ et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology* 2008; 13(3):413-419.

- (39) Silva FA, Matos JO, de QMF, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignances. *Haematologica* 2005; 90(8):1110-1115.
- (40) Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoS One* 2015; 10(3):e0119332.
- (41) de Faria Gomes NM, da Mota Bastos MC, Marins RM, Barbosa AA, Soares LC, de Oliveira Wilken de Abreu AM et al. Differences between Risk Factors Associated with Tuberculosis Treatment Abandonment and Mortality. *Pulm Med* 2015; 2015:546106.
- (42) Pepper DJ, Schomaker M, Wilkinson RJ, de A, V, Maartens G. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study. *AIDS Res Ther* 2015; 12:35.
- (43) Balabanova Y, Drobniewski F, Fedorin I, Zakharova S, Nikolayevskyy V, Atun R et al. The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy in Samara Oblast, Russian Federation. *Respir Res* 2006; 7:44.
- (44) Dewan PK, Arguin PM, Kiryanova H, Kondroshova NV, Khorosheva TM, Laserson K et al. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5):598-602.
- (45) Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J Intern Med* 1994; 236(2):137-142.
- (46) Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(2):96-104.
- (47) Weiss MG, Sommerfeld J, Uplekar MW. Social and cultural dimensions of gender and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(7):829-830.

- (48) Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health* 2013; 18(7):822-829.
- (49) Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One* 2013; 8(2):e58044.
- (50) Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amahra Region, Ethiopia. *Infect Dis Poverty* 2016; 5(1):22.

## Appendix 1: Search strategies for MEDLINE, EMBASE and Global Health

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 tuberculosis/ or exp tuberculosis, pulmonary/ (120663)
  - 2 tuberc\*.mp. (232310)
  - 3 1 or 2 (232668)
  - 4 exp Hospitalization/ (168145)
  - 5 in-hospital.mp. (56173)
  - 6 hospitalization.mp. (137044)
  - 7 hospitalized.mp. (72827)
  - 8 or/4-7 (306697)
  - 9 3 and 8 (3597)
  - 10 mortality/ or hospital mortality/ (60707)
  - 11 mortalit\*.mp. (537083)
  - 12 10 or 11 (537083)
  - 13 9 and 12 (585)
  - 14 "Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Penang, Malaysia".fc\_titl. (1)
  - 15 "Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure".fc\_titl. (1)
  - 16 "Hospitalizations for Tuberculosis in the United States in 2000".fc\_titl. (1)
  - 17 "Initial presentations predict mortality in pulmonary tuberculosis patients".fc\_titl. (1)
  - 18 "Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis".fc\_titl. (1)
  - 19 "Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis".fc\_titl. (1)
  - 20 "High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting".fc\_titl. (1)
  - 21 "Mortality of Patients Hospitalized for Active Tuberculosis in Israel".fc\_titl. (1)
  - 22 "Prognostic factors in tuberculosis related mortalities in hospitalized patients".fc\_titl. (1)
  - 23 "Factors associated with mortality in tuberculosis patients".fc\_titl. (1)
  - 24 or/14-23 (10)

25 13 and 24 (8)

26 24 not 25 (2)

## EMBASE

Database: Embase <1974 to 2014 November 25>

Search Strategy:

- 
- 1 tuberculosis/ or lung tuberculosis/ (158425)
  - 2 tubercul\*.mp. (259935)
  - 3 1 or 2 (259935)
  - 4 hospitalization/ or hospitalization.mp. (268589)
  - 5 hospitalized.mp. (93919)
  - 6 in-hospital.mp. (80244)
  - 7 or/4-6 (390925)
  - 8 3 and 7 (5236)
  - 9 mortality/ (537684)
  - 10 mortalit\*.mp. (919964)
  - 11 9 or 10 (919964)
  - 12 8 and 11 (1082)

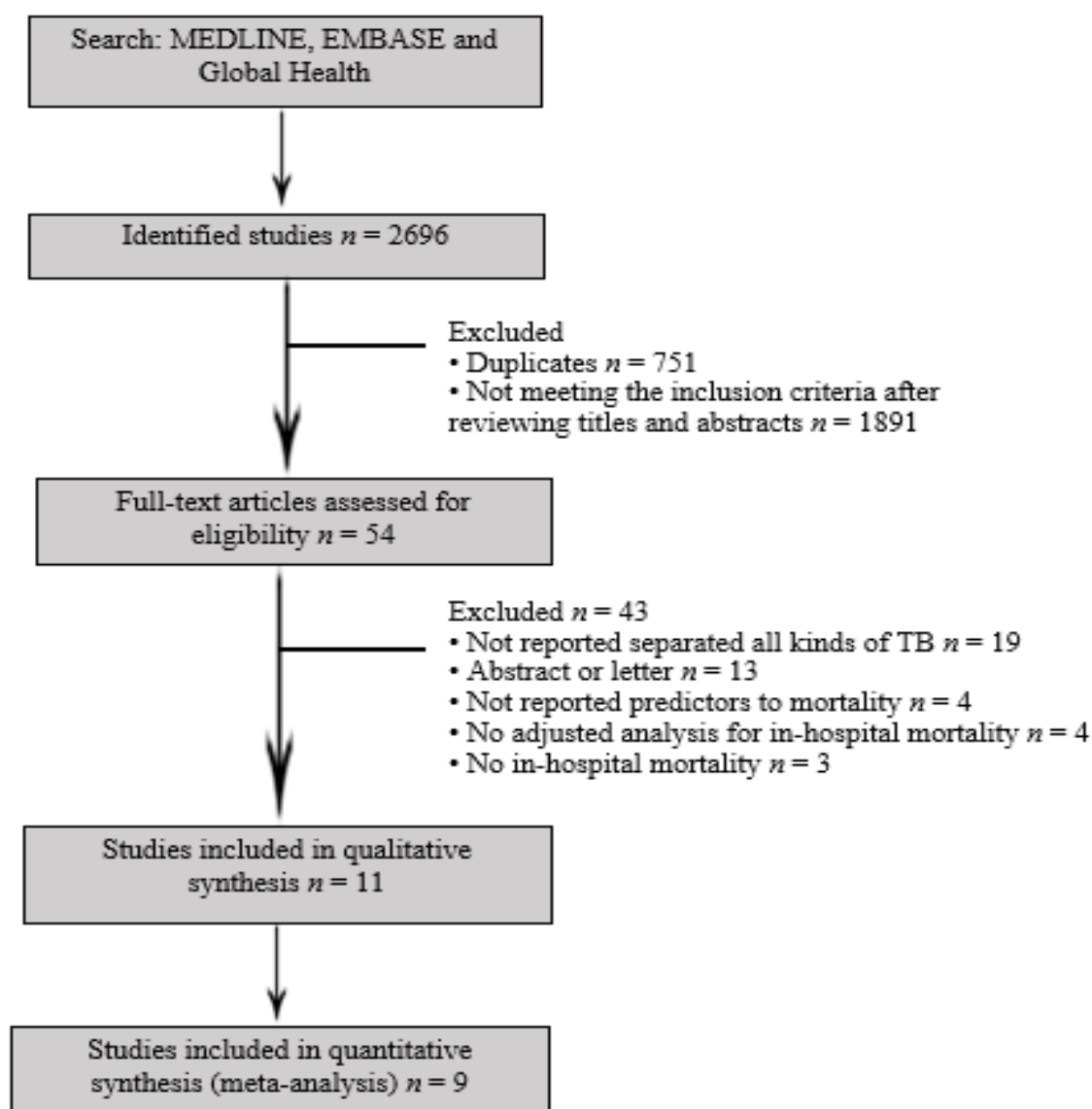
## Global Health

Database: Global Health <1973 to 2014 Week 46>

Search Strategy:

- 
- 1 "Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Penang, Malaysia".fc\_titl. (1)
  - 2 "Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure".fc\_titl. (1)
  - 3 "Hospitalizations for Tuberculosis in the United States in 2000".fc\_titl. (0)
  - 4 "Initial presentations predict mortality in pulmonary tuberculosis patients".fc\_titl. (1)
  - 5 "Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis".fc\_titl. (0)
  - 6 "Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis".fc\_titl. (1)

- 7 "High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting".fc\_titl. (1)
- 8 "Mortality of Patients Hospitalized for Active Tuberculosis in Israel".fc\_titl. (0)
- 9 "Prognostic factors in tuberculosis related mortalities in hospitalized patients".fc\_titl. (0)
- 10 "Factors associated with mortality in tuberculosis patients".fc\_titl. (0)
- 11 or/1-10 (5)
- 12 exp tuberculosis/ (33746)
- 13 tubercul\*.mp. [mp=abstract, title, original title, broad terms, heading words, identifiers, cabicodes] (44028)
- 14 12 or 13 (44028)
- 15 hospital admission/ or hospital care/ or hospital stay/ (5944)
- 16 hospitalized.mp. (18553)
- 17 hospitalization.mp. (14788)
- 18 in-hospital.mp. (9822)
- 19 or/15-18 (40604)
- 20 14 and 19 (1212)
- 21 hospital\*.mp. (170115)
- 22 19 or 21 (170115)
- 23 14 and 22 (6555)
- 24 mortality/ (61921)
- 25 mortalit\*.mp. [mp=abstract, title, original title, broad terms, heading words, identifiers, cabicodes] (113527)
- 26 24 or 25 (113527)
- 27 20 and 26 (340)
- 28 23 and 26 (1029)



**Figure 1**– Flow diagram of study selection

**Table 1 - Studies describing in-hospital mortality among pulmonary tuberculosis patients**

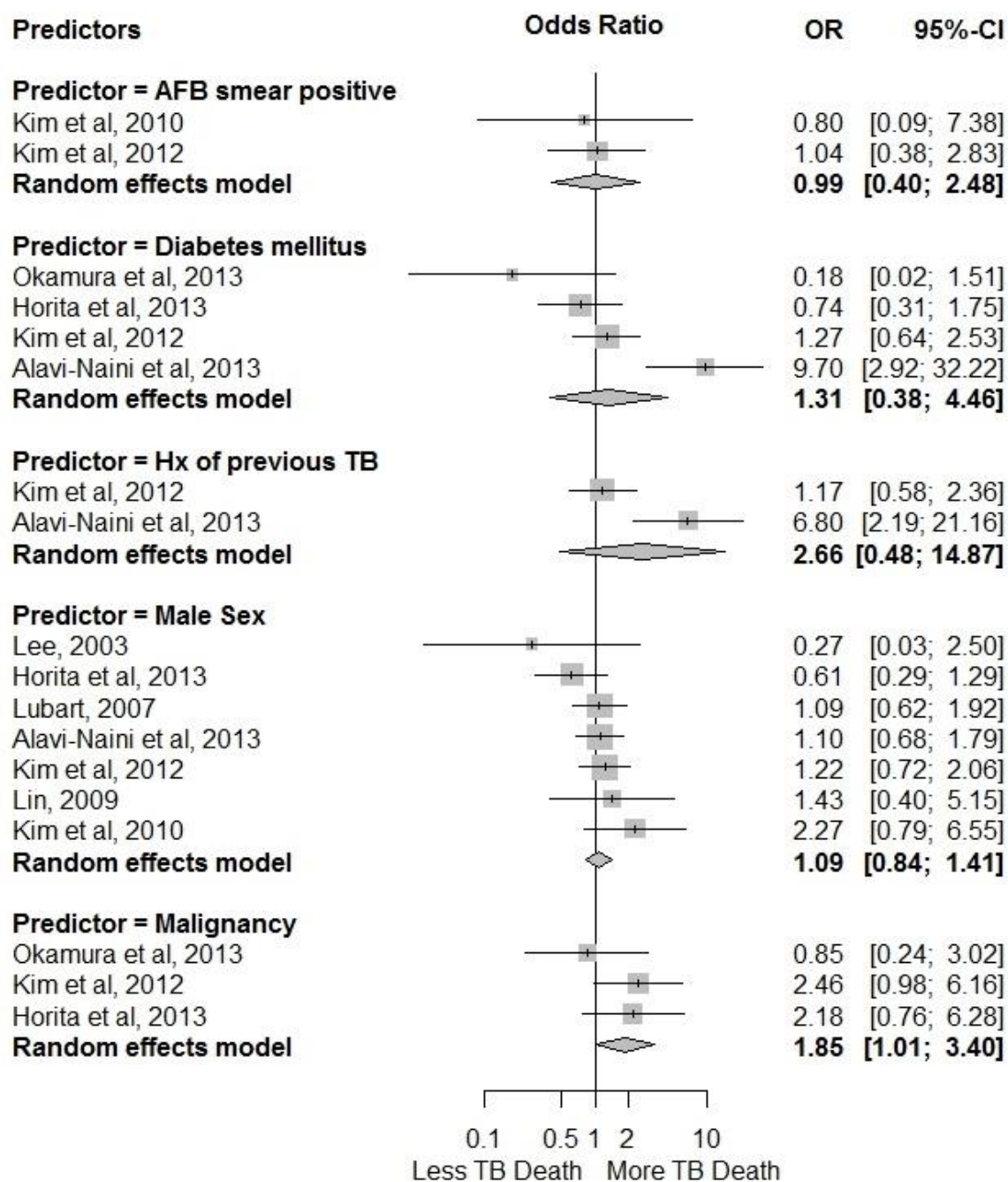
First author, reference	Year of publication	Definition of TB death*	Country	Sample size	No. Deaths (%)	Predictors
<b>Alavi-Naini</b> <sup>(1)</sup>	2013	Investigators judgment of TB death	Iran	715	75 (13.9%)	Smoking, hepatites, DM, Hx of previous TB, anemia, drug abuse, positive sputum smear
<b>Erbes</b> <sup>(25)</sup>	2006	Investigators judgment of TB death	Germany	58	15 (25.9%)	Acute renal failure, mechanical ventilation, pneumonia, chronic pancreatitis, sepsis, ARDS
<b>Horita</b> <sup>(26)</sup>	2012	All-cause mortality	Japan	244	48 (19.7%)	Age, oxygen requirement, albumin, ADL
<b>Kim</b> <sup>(15)</sup>	2010	Investigators judgment of TB death	Korea	156	21 (13.5%)	Male sex, old age, underprivileged, predisposing factors, AFB smear, CRP, lung involvement, high NRS
<b>Kim</b> <sup>(27)</sup>	2012	WHO definition	Korea	269	82 (30.5%)	Admission Route, AFB Smear Positivity, albumin, BUN, creatinine, CRP, Drug-resistance TB, general weakness, Hb, hx of stopping anti-TB medication, hospital length of stay, initial ICU care, lymphocyte, poor oral intake, severity on chest X-ray, sodium, total cholesterol, under treatment for TB, WBC
<b>Lee</b> <sup>(28)</sup>	2003	Investigators judgment of TB death	Taiwan	41	27 (64.8%)	Multiple organ failure, consolidation on chest X-ray
<b>Lin</b> <sup>(29)</sup>	2009	Investigators judgment of TB death	Taiwan	59	40 (67.8%)	Acute renal failure, gastrointestinal bleeding, multi-organ dysfunction syndrome, nosocomial pneumonia, treatment delay > 30 days
<b>Lubart</b> <sup>(4)</sup>	2007	Investigators judgment of TB death	Israel	461	65 (14%)	Older age, IHD, cachexia, corticosteroid use, low albumin level
<b>Okamura</b> <sup>(30)</sup>	2013	All-cause mortality	Japan	246	27 (11%)	Serum Albumin, total lymphocyte – cat 1, total lymphocyte – cat2, total lymphocyte – cat3
<b>Ryu</b> <sup>(31)</sup>	2006	Investigators judgment of TB death	Korea	32	16 (50%)	APACHE II, sepsis, tuberculous-destroyed lungs
<b>Sun</b> <sup>(32)</sup>	2011	Investigators judgment of TB death	China	62	36 (58%)	APACHE II, liver damage, respiratory failure, fungal infection

ADL = activities of daily living; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS = acute respiratory distress syndrome; DM = Diabetes Mellitus; Hx = history; IHD = ischemic heart disease; TB = tuberculosis; PTB = pulmonary TB; NR = Not reported; WHO = World Health Organization.



**Table 2 - Newcastle-Ottawa scoring system for cohort studies**

<b>Study</b>	<b>Selection score</b>	<b>Comparability score</b>	<b>Outcome score</b>	<b>Total score</b>
<b>Alavi-Naini<sup>(1)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Erbes<sup>(25)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Horita<sup>(26)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Kim (2010)<sup>(15)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Kim (2012)<sup>(27)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Lee<sup>(28)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Lin<sup>(29)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Lubart<sup>(4)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Okamura<sup>(30)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Ryu<sup>(31)</sup></b>	2	2	3	7
<b>Sun<sup>(32)</sup></b>	2	2	3	7



**Figure 2** – Association between AFB smear positive, Diabetes Mellitus, Hx of previous TB, Malignancy, male sex and in-hospital mortality among pulmonary TB patients.

**Table 3 – GRADE Evidence Profile: Predictors of in-hospital mortality among TB patients.**

<b>Predictor/Time/N° of patients</b>	<b>N° of studies</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistency</b>	<b>Indirectness</b>	<b>Imprecision</b>	<b>Quality</b>	<b>Relative effect (95% CI)</b>
<b>AFB smear positive/At baseline/1116 patients</b>	2	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious imprecision	Low	OR 0.99 (0.40-2.48)
<b>DM/At baseline/2165 patients</b>	4	No serious risk of bias	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious imprecision	Very low	OR 1.31 (0.38-4.46)
<b>Hx of previous TB/At baseline/1675 patients</b>	2	No serious risk of bias	Serious inconsistency	No serious indirectness	Serious imprecision	Very low	OR 2.66 (0.48-14.87)
<b>Male sex/At baseline/1880 patients</b>	7	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious imprecision	Low	OR 1.09 (0.84-1.41)
<b>Malignancy/At baseline/694 patients</b>	3	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	Moderate	OR 1.85 (1.01-3.40)

\*DM = Diabetes Mellitus; Hx = history.

**Table 4** - Unpooled predictors for in-hospital mortality among TB patients

<b>Predictors</b>	<b>OR/HR*</b>	<b>p-value</b>
<b>Sociodemographic factors</b>		
Age (for 1 year increase)	---	0.007
Old age (>65 years)	5.7 (0.8-38.9)	0.076
Older age	---	<0.001
Underprivileged	4.1 (0.8-21.4)	0.098
<b>Substance use</b>		
Drug abusers	7.8 (2.4-25.5)	0.008
Smoking	12.9 (3.9-27.3)	0.001
<b>Previous TB</b>		
Tuberculous-destroyed lungs	6.61 (1.21-36.04)*	0.029
History of stopping anti-TB drugs	4.58 (0.90-23.38)	0.068
<b>Symptoms</b>		
General weakness	1.23 (0.35-4.32)	0.744
Cachexia	---	<0.001
<b>Chest X-ray</b>		
Consolidation	7.73 (1.03-57.68)*	0.046
Extensive radiographic lung	5.0 (0.6-42.8)	0.140
Severity on chest X-ray – Mild	1.00	0.796
Severity on chest X-ray –	1.63 (0.34-7.83)	0.543
Severity on chest X-ray – Severe	1.37 (0.26-7.16)	0.706
<b>Laboratorial exams</b>		
Sputum AFB smear >3	2.00 (0.59-6.75)*	0.264
Multidrug-resistant tuberculosis	2.65 (0.28-25.33)*	0.397
Drug-resistance TB	2.06 (0.69-6.11)	0.195
Hb	1.20 (0.40-1.60)	0.742
Lymphocyte	1.99 (0.79-4.97)	0.143
WBC	2.06 (0.89-4.78)	0.091
Total Lymphocyte – cat 1	1.00	----
Total Limphocyte – cat 2	0.13 (0.03-0.59)	0.010
Total Limphocyte – cat 3	0.46 (0.13-1.65)	0.235
Albumin	1.76 (0.68-4.53)	0.245
Serum Albumin	0.15 (0.06-0.37)	<0.0001
Albumin (for 1 g/dl increase)	0.22 (---)	0.003
Low albumin level	---	<0.001
CRP, g/L	1.00 (0.87-1.15)	0.883
CRP, mg/dL	1.62 (0.38-6.95)	0.517
BUN	3.23 (1.23-8.49)	0.018
Creatinine	2.00 (0.60-6.64)	0.256
Sodium	2.48 (0.99-6.21)	0.052
Total cholesterol	0.87 (0.18-4.11)	0.857
<b>Findings during hospitalization</b>		
Admission Route	0.83 (0.33-2.08)	0.695
Initial admission ward - ICU	6.17 (2.08-18.32)	0.001
Under treatment for PTB at	3.35 (1.12-9.99)	0.030
APACHE II score	4.91 (1.99-12,11)*	<0.01
APACHE II score >20	4.90 (1.43-16.80)*	0.012

Treatment delay > 30 days	2.37 (0.49-69.4)	----
Nosocomial pneumonia	5.77 (1.33-44.36)	----
Nosocomial pneumonia	---	0.002
Respiratory failure	4.03 (1.56-10.38)*	<0.01
Drug hepatitis	12.3 (6.7-24.7)	0.001
Liver damage	3.96 (1.23-12.1)*	<0.05
Gastrointestinal bleeding	0.5 (0.203-26.18)	----
Acute renal failure	0.6 (0.215-7.15)	----
Acute renal failure	---	0.001
Fungal infection	3.44 (1.23-9.62)*	<0.05
Multiple organ failure	0.60 (0.14-2.60)*	0.495
Multi-organ dysfunction	8.59 (1.85-101.27)	----
Multiple organ failure	2.65 (1.16-6.04)*	0.020
Sepsis	5.84 (1.63-20.95)*	0.007
Sepsis	---	0.001
Hospital length of stay	1.51 (0.58-3.91)	0.395
Anemia	19.8 (5.6-35.5)	<0.0001
Oxygen requirement	2.29 (---)	0.132
Mechanical ventilation	---	0.002
Chronic pancreatitis	---	0.001
ARDS	---	0.008
IHD	---	<0.001
<b>Other</b>		
Poor oral intake	0.94 (0.24-3.71)	0.930
Activity of Daily living (for 1 point	0.58 (---)	0.141
High NRS	23.5 (2.9-194.2)	0.003
Predisposing factors	9.1 (1.5-56.8)	0.019
Corticosteroid use	---	<0.001

## **6. CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática com metanálise proporcionou resultados significativos sobre os preditores de mortalidade em pacientes hospitalizados com TB. Descobriu-se que a presença de malignidade foi significativamente associada com morte em pacientes com TB pulmonar. Alguns preditores associados à mortalidade em pacientes com TB não demonstraram ser fatores de risco para mortalidade nessa metanálise, provavelmente devido ao pequeno número de estudos sobre pacientes hospitalizados com TB pulmonar.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proposta da presente pesquisa proveu da ideia inicial de que os preditores (ou fatores de risco) associados ao óbito nos indivíduos com TB pulmonar, quando criteriosamente estabelecidos podem se tornar ferramentas para a construção de políticas e programas que possam impactar no modo como a epidemia de TB é compreendida, tornando o manejo dos doentes mais eficaz. Ademais, frente a quantidade de informações existente em relação aos fatores de risco para a mortalidade por TB, pensamos que se conseguíssemos transformar todas essas informações em conhecimento aplicado à prática clínica e de gestão em saúde seria de grande valia para toda sociedade. Desta forma, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de sumarizar os preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB pulmonar. Para tal, lançamos mão dos métodos para realização rigorosa de uma revisão sistemática com metanálise.

A questão da TB é um problema que causa inquietação mundial. Quando aproximamos essa problemática para o nosso cenário essa aflição tende a se exacerbar, pois o nosso país é o único das Américas que está incluído no grupo dos 22 países com a maior carga de TB no mundo. Além disso, Porto Alegre, figura sempre entre as capitais com as taxas mais elevadas de prevalência e incidência da doença no Brasil.

Entre os óbitos cuja causa básica é a TB, chama ainda a atenção a mortalidade precoce desses indivíduos e a elevada proporção de óbitos como casos novos, evidenciando a falha dos serviços de saúde nas atividades de diagnóstico e tratamento. Os serviços de saúde pública devem ter como meta a eliminação de óbitos por TB por meio da agilidade no diagnóstico e precocidade no início do tratamento.

Aspecto inovador deste estudo foi a realização de uma metanálise para tratar dados provenientes de estudos observacionais relacionados a mortalidade naqueles indivíduos com TB pulmonar hospitalizados. Estudos de revisão sistemática com metanálise são de extrema importância quando há

um grande número de informações, as quais podem ser agregadas e transformadas em conhecimento. Além disso, é um estudo que possui relativamente baixo custo, tem a capacidade de unir vários indivíduos elegíveis em um mesmo estudo, tornando-se um instrumento de grande valia para o planejamento, gestão e manejo de sistemas, serviços de saúde e pacientes.

No caso da verificação dos preditores para mortalidade por TB, esta ferramenta proporciona conhecimento capaz de minimizar a mortalidade e os impactos desta de forma global, nacional e inclusive local (Porto Alegre-RS), contribuindo para o desenvolvimento da sociedade como um todo e, principalmente, cooperando para a qualidade de vida das populações mais vulneráveis à TB.

Novos estudos devem avaliar os preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com TB pulmonar com ou sem HIV. Principalmente, porque esses grupos são mais vulneráveis à aquisição de infecções e, portanto, têm um maior risco de morte. Ademais, dado que muitos pacientes ainda estão sendo internados para diagnóstico e tratamento da TB, continua a haver necessidade de estudos clínicos prospectivos, particularmente com foco em fatores de risco para a morte neste cenário. Alguns estudos não analisam separadamente pacientes com TB pulmonar e extrapulmonar, e a maioria dos autores emprega uma abordagem estatística descritiva ou realiza somente testes univariados. A análise ajustada é muito importante neste ponto para mostrar de forma consistente as associações entre preditores e desfechos.



## 8. APÊNDICE I – Formulário para extração de dados da fase 1 (títulos e resumos)

### Preditores de Mortalidade Intra-Hospitalar entre Pacientes com Tuberculose Pulmonar: Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos Observacionais

#### Objetivos:

1. Identificar os preditores/fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com tuberculose pulmonar;
2. Investigar a prevalência da mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com tuberculose pulmonar (não neste momento).

#### Critérios de Elegibilidade

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P: pacientes	Pacientes admitidos no hospital com tuberculose pulmonar	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tuberculose não pulmonar</li><li>- Não admitidos em hospital</li></ul>
E: exposição	Qualquer fator de risco/preditores: <ul style="list-style-type: none"><li>- Fatores demográficos: idade, gênero, etnia, estado civil, ocupação, educação, status econômico, ...</li></ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatores psicossociais: depressão, viciado em drogas, injurias por catástrofes, outros problemas mentais ...</li> <li>- Fatores microbiológicos: genético, imunocomprometido, resultados de exames, ...</li> <li>- Fatores clínicos: estágio da tuberculose familiar, histórico familiar de tuberculose pulmonar, HIV+, outras doenças...</li> </ul>	
O: outcome (desfecho)	<p>1. Mortalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberculose pulmonar deve ser a causa de morte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Outras causas de morte devem ser excluídas.</li> </ul>

	<p>2. Sobrevivência:</p> <p>- Tuberculose pulmonar não causou morte entre os pacientes.</p>	
D: design	<p>Estudos observacionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de Coorte</li> <li>- Estudo Caso-Controle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECR, revisão, serie de casos, relato de caso, estudo transversal.</li> <li>- Estudo não explora associação entre preditores e o desfecho de interesse.</li> <li>- Estudo não usa análise ajustada (análise de regressão ou análise ajustada) para preditores de mortalidade entre pacientes com</li> </ul>

		tuberculose pulmonar.
--	--	--------------------------

Crêterios para análise de títulos e resumos:

1. O estudo é uma coorte ou caso-controle?

- Sim – v  para questão 2
- Não - excluir, mas v  para questão 4
- Incerto – v  para questão 2

2. Durante o estudo os pacientes estavam internados num hospital?

- Sim – v  para questão 3
- Não - excluir
- Incerto – v  para questão 3

3. O estudo explora os preditores/fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com tuberculose pulmonar?

\* Os estudos elegíveis devem explorar a associa o entre os preditores ou fatores de risco (por exemplo idade, g nero, status econ mico, HIV +, etc...) e a mortalidade ou sobrevivência usando análise ajustada.

\* Desfecho de interesse:

- Mortalidade
- Sobrevivência

Sim – incluir

Não – excluir, mas v  para questão 4

Incerto se a análise ajustada foi usada ou não – incluir

\*\*\* Questão 4 e 5 somente para o objetivo 2, a prevalência ou incidência de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com tuberculose pulmonar, não para agrupar nas análises dos preditores.

4. O estudo reporta a prevalência ou incidência de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes com tuberculose pulmonar?

- Sim – vá para questão 5
- Não
- Incerto

5. Qual é o design do estudo se ele reportou mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com tuberculose pulmonar?

- ECR
- Coorte
- Caso-controle
- Estudo transversal
- Serie de casos/relato de caso
- Revisão sistemática/metanálise
- Revisão
- Outros, por favor, descreva: \_\_\_\_\_

## 9. APÊNDICE II – Formulário para extração de dados da fase 2 (texto completo)

Crítérios para extração de dados de texto completo:

1. É um estudo de coorte ou caso-controle?

- Sim – Estudo de coorte, vá para questão 2
- Sim – Estudo caso-controle, vá para questão 2
- Não – excluir

Nota: por favor, verifique o delineamento acima.

Se um estudo não explicitou os grupos expostos e não expostos, mas acompanharam todos os pacientes com tuberculose pulmonar prospectivamente ou retrospectivamente, para detectar a associação entre preditores/fatores de risco e mortalidade intra-hospitalar ou outros desfechos de interesse, por favor, escolha "Sim- Estudo de coorte" para questão 1.

Se um estudo relatou ser um ECR/ estudo transversal /série de casos, mas teve acompanhamento e explorou os preditores/fatores de risco para a mortalidade intra-hospitalar ou outro desfecho de interesse, por favor, escolha a opção "Sim – Estudo de coorte" para questão 1.

2. Ao menos 85% dos pacientes ou um subgrupo com dados separados tinha tuberculose pulmonar?

- Sim – vá para questão 3
- Não – excluir

Note: Quando um estudo arrolar pacientes com tipos variados de tuberculose, dos quais a tuberculose pulmonar é um, por favor, escolha a opção "Sim" se o subgrupo de tuberculose pulmonar foi relatado separadamente (embora a proporção da tuberculose pulmonar pode não ser de

85% do pacientes no total); Por favor, escolha a opção "Não" se o artigo misturou todos os pacientes com tuberculose e a proporção de pacientes com tuberculose pulmonar é inferior a 85%.

Se o estudo tem um delineamento caso-controle, mas o grupo caso não é “pacientes com tuberculose pulmonar”, por favor, escolha “Não” para questão 2.

3. O estudo explorou preditores/fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com tuberculose pulmonar usando análise ajustada?

\* Fatores de risco incluem, mas não limitados a fatores demográficos (idade, gênero, peso, etnia, estado civil, ocupação, educação, status econômico, etc...); fatores psicossociais (depressão, viciados em drogas, problemas por catástrofes, outros problemas mentais, etc...); fatores microbiológicos (genético, imunocomprometido, scores de exames, etc...); fatores clínicos (estágio da tuberculose pulmonar, histórico familiar de tuberculose pulmonar, HIV+, outras doenças, etc...).

- Sim – incluir
- Não – excluir