

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas

**DISSERTAÇÃO**

**Manejo da Tuberculose em Unidade de Tratamento Intensivo: Qual  
o impacto do uso de corticosteroides na TB pulmonar nesse  
contexto?**

Carolina Xavier Lemos

Porto Alegre, 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas

Manejo da Tuberculose (TB) em Unidade de Tratamento Intensivo: qual o impacto do uso de corticosteroides na TB pulmonar nesse contexto?

Carolina Xavier Lemos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológica

Orientadora: Prof. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2021

## Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

## CIP - Catalogação na Publicação

Lemos, Carolina Xavier  
Manejo da Tuberculose em Unidade de Tratamento Intensivo: Qual o impacto do uso de corticosteroides na TB pulmonar nesse contexto? / Carolina Xavier Lemos. -- 2021.  
56 f.  
Orientadora: DENISE ROSSATO SILVA.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Corticosteroide. 2. Tuberculose Pulmonar. 3. Unidade de Terapia Intensiva. 4. Mycobacterium tuberculosis. 5. Ventilação Mecânica. I. SILVA, DENISE ROSSATO, orient. II. Título.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3 JUSTIFICATIVA.....	28
4 OBJETIVOS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
5 ARTIGO CIENTÍFICO.....	37
6 CONCLUSÕES.....	50
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
8 ANEXO.....	52
9 APÊNDICE.....	54

## **LISTA DE TABELAS**

Table 1. Characteristics of patients according to the use of corticosteroids.

Table 2. Multivariate analysis of factors associated with corticosteroid use.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANTI-TB: Anti-Tuberculose

BTB: Biópsia Transbrônquica

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IGRA: Ensaio de Liberação do Interferon-Gama

LBA: Lavado Broncoalveolar

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Reação em Cadeia de Polimerase

RH: Rifampicina, Isoniazida

RHZE: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol

RS: Rio Grande do Sul

RX: Raio X

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TARV: Terapia Antirretroviral

TC: Tomografia Computadorizada

TB: Tuberculose

TRM-TB: Teste Rápido Molecular para Tuberculose

UTI: Unidade de Tratamento Intensivo

VM: Ventilação Mecânica

## RESUMO

**Introdução:** No tratamento da TB, corticosteroides são usados como adjuvantes, especialmente nas formas meníngea e pericárdica. Em outras formas da doença, especialmente em casos severos de TB que necessitam internação em UTI, seu uso é controverso. O objetivo do presente estudo é avaliar se o uso de corticosteroides no tratamento da TB pulmonar em pacientes admitidos em UTI está associada com a mortalidade intra-hospitalar. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva, com coleta de dados entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2019. Pacientes > 18 anos com diagnóstico de TB e admitidos em UTI foram incluídos. Dados sobre o uso de corticosteroides e desfechos foram coletados. **Resultados:** 467 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise; 399 usaram corticosteroides, e 68 não utilizaram. A mortalidade foi maior entre os usuários de corticosteroides (59,9%) do que entre os não usuários (41,2%) ( $p=0.010$ ). A dose total de corticosteroides, utilizando equivalência em prednisona, não foi diferente entre sobreviventes e não sobreviventes (mediana [intervalo interquartil]: 80 mg [5mg – 56.6 mg] vs 80 mg [50mg – 135 mg];  $p=0.881$ ). **Conclusões:** Paciente com TB que necessitaram admissão em UTI e utilizaram corticosteroides tiveram taxas de mortalidade maiores do que aqueles que não utilizaram corticosteroides. O papel do uso de corticosteroides na TB pulmonar, especialmente em pacientes críticos, permanece incerto e necessita avaliação futura em estudos prospectivos.

**Palavras-chave:** tuberculose; unidade de tratamento intensivo; ventilação mecânica; insuficiência respiratória, corticosteroides

## ABSTRACT

**Introduction:** In the treatment of TB, corticosteroids are used as adjuvants, especially in meningeal and pericardial TB. In other forms of the disease, especially in severe TB requiring ICU admission, its use is controversial. The aim of the present study is to assess whether the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary TB patients admitted to ICU is associated with in-hospital mortality. **Methods:** Retrospective cohort study, with data collection from January 2010 to December 2019. Patients aged > 18 years with a TB diagnosis, admitted to the ICU were included. Data on corticosteroid use and outcomes were collected. **Results:** 467 met the inclusion criteria and were included in the analysis; 399 used corticosteroids, and 68 were non-corticosteroids users. The mortality was higher among users of corticosteroids (59.9%) than in non-corticosteroids users (41.2%) ( $p=0.010$ ). The total dose of corticosteroid in prednisone equivalents was not different between survivors and non-survivors (median [interquartile range]: 80 mg [5mg – 56.6 mg] vs 80 mg [50mg – 135 mg];  $p=0.881$ ). **Conclusions:** TB patients who required admission in ICU and used corticosteroids had a higher mortality rate than those who did not use corticosteroids. The role of corticosteroids in pulmonary TB, especially in critically ill patients, remains unclear and needs further evaluation in prospective studies.

**Keywords:** tuberculosis; intensive care unit; mechanical ventilation; respiratory insufficiency; corticosteroid



## 1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública no mundo, particularmente em países de baixa e média renda. Estima-se que um terço da população mundial está infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O Brasil está entre os 22 países que coletivamente contribuem para 80% dos casos de TB globalmente, com incidência notificada de 35,0 casos/100.000 habitantes/ano em 2019. Porto Alegre é a quarta capital brasileira com maior número de casos de TB, com uma incidência de 84,4 casos/100.000 habitantes em 2018 e uma taxa de coinfeção TB-HIV de 28%. Em Porto Alegre a mortalidade é de 2,6/100.000 habitantes <sup>(1,2)</sup>.

Uma grande proporção dos pacientes com tuberculose ainda está sendo hospitalizada, e a mortalidade intra-hospitalar permanece alta, com estimativas variando de 2-12%. Geralmente, esses casos evidenciam as dificuldades de acesso à rede básica de saúde pelo paciente e/ou a baixa capacidade resolutiva dessa rede. Por outro lado, uma parcela dessas internações corresponde a casos mais graves, com uma real necessidade de utilização de recursos hospitalares. Além disso, em muitos desses casos graves, é preciso que o paciente seja admitido em UTI <sup>(3,4)</sup>.

No Brasil, em um estudo sobre as alterações histopatológicas pulmonares encontradas em 3.030 autópsias de pacientes falecidos por insuficiência respiratória aguda, a tuberculose foi diagnosticada como doença de base em 110 casos (3,6%) <sup>(12)</sup>. Em um estudo retrospectivo realizado no estado de São Paulo durante um período de 15 anos, a insuficiência respiratória foi responsável por 5,4% das causas de internação em pacientes com tuberculose <sup>(13)</sup>. Em outro estudo, também em São Paulo, 6,5% das admissões hospitalares por tuberculose foram decorrentes de

insuficiência respiratória aguda, sendo que a internação em UTI foi necessária em 8,5% dos casos <sup>(14)</sup> . Em uma análise das internações por tuberculose em um hospital universitário de Porto Alegre, RS, foi observado que 16,7% dos 311 casos de tuberculose precisaram de internação em UTI e que 15,4% evoluíram para insuficiência respiratória, com necessidade de VM <sup>(15)</sup> .

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com tuberculose permanece alta, particularmente entre os pacientes que necessitam admissão em UTI. A insuficiência respiratória aguda causada por tuberculose e com necessidade de VM tem sido associada com taxas de mortalidade entre 17,5% e 81,0% <sup>(7,9-11,13,14,16)</sup> .

No tratamento da TB, os corticosteroides são usados como adjuvantes, especialmente em formas extrapulmonares da doença, como na tuberculose meníngea e pericárdica. Os corticosteroides agem inibindo a liberação de linfocinas e citocinas, responsáveis pelos sintomas constitucionais e pelo dano tecidual. Além disso, podem permitir que as drogas antituberculose penetrem nos granulomas, desfazendo a formação dos mesmos <sup>(17,18)</sup> . Estudos sugerem que os corticosteroides podem levar a uma resolução mais rápida dos infiltrados pulmonares e ao fechamento das cavidades, principalmente em pacientes com doença mais grave <sup>(7,11,19,20)</sup> . Os efeitos benéficos dos corticosteroides no manejo da TB pulmonar com insuficiência respiratória têm sido descritos em vários relatos de casos. O seu uso geralmente é considerado em pacientes selecionados com formas graves de tuberculose pulmonar, muitas vezes naqueles com evolução para SARA <sup>(7,11,19,20)</sup> . Apenas um estudo <sup>(19)</sup> demonstrou uma menor taxa de mortalidade nos pacientes com tuberculose pulmonar e insuficiência respiratória que usaram corticosteroides (OR = 0,54; p = 0,011). Entretanto, esse estudo incluiu um número pequeno de participantes (n=90) e foi realizado num único centro.

O objetivo do presente estudo é avaliar se o uso de corticosteroides no tratamento de tuberculose pulmonar em pacientes com doença grave admitidos em Unidades de Tratamento Intensivo está associado com a mortalidade intra-hospitalar.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Tuberculose

#### 2.1.1 Definição

A tuberculose é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e afeta principalmente os pulmões, tornando a apresentação pulmonar da doença a mais comum. Outros órgãos e sistemas comumente afetados incluem o trato respiratório, gastrointestinal, sistema linfático, sistema nervoso central, sistema musculoesquelético, sistema reprodutor e fígado. <sup>(26)</sup>

A tuberculose é uma doença transmissível, que se configura como uma causa importante de mortalidade. Está entre as 10 principais causas de morte mundialmente, sendo a principal causa por agente único. É uma doença curável e prevenível e 85% das pessoas podem ser tratadas com sucesso em um regime de 6 meses de tratamento. <sup>(27)</sup>

#### 2.1.2 Epidemiologia

##### 2.1.2.1 Epidemiologia no Mundo

Estima-se que 22% da população esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e que 10 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose em 2019. Os homens foram responsáveis por 56% dos casos, as mulheres por 32% e as crianças por 12%. Entre os afetados, 8,2% estavam infectados pelo HIV. <sup>(27)</sup>

As principais regiões responsáveis pelos casos de TB em 2019 foram a Ásia (44%) e África (25%). Oito países são responsáveis por dois terços dos casos totais, sendo o principal deles a Índia (26%).<sup>(27)</sup>

A incidência de casos mundialmente está em queda, com taxas de 1,7% por ano no período de 2000-2019 e 2,3% por ano em 2018-2019.<sup>(27)</sup> A queda de incidência aconteceu mais rapidamente em países que tem um maior índice de desenvolvimento humano, menores taxas de mortalidade infantil e maior acesso à sanitização. As tendências à queda parecem mais fortemente relacionadas com fatores biológicos, sociais e econômicos, que variam entre países e regiões.<sup>(28)</sup>

Programas nacionais de controle à TB desempenham um papel vital na cura dos pacientes e prevenção de mortes, e o diagnóstico e tratamento da TB ativa reduzem significativamente a transmissão e incidência em alguns países.<sup>(28)</sup>

Compreender a balança individual entre exposição e fatores como suscetibilidade genética à infecção, assim como entre os efeitos ambientais e fatores associados ao hospedeiro no desenvolvimento da doença tem forte impacto na prevenção e controle da TB.<sup>(29)</sup>

O desenvolvimento de uma melhor compreensão do espectro clínico patogênico da infecção e doença podem levar a avanços e soluções mais específicas para o controle da TB.<sup>(30)</sup>

Desde 2000, o tratamento da TB já preveniu 60 milhões de mortes, embora a dificuldade de acesso à uma cobertura de saúde universal seja responsável por milhões de pacientes não diagnosticados ou tratados. O número de pessoas desenvolvendo infecção e doença também podem ser reduzidas através de ações multisetoriais que englobem determinantes como pobreza, desnutrição, infecção pelo HIV, tabagismo e diabetes.<sup>(27)</sup>

Apesar do avanço em tratamento e prevenção, a TB permanece como uma das principais causas de mortalidade mundialmente, e o declínio nas taxas epidemiológicas não é rápido o suficiente para atingir os alvos definidos pela "End TB Strategy", proposta em 2014 pela OMS. <sup>(31)</sup>

Para os alvos globais serem atingidos, inovações e adaptações no diagnóstico, cuidado e tratamento da TB são necessários para acelerar o progresso e ultrapassar os desafios adicionais apresentados pela pandemia de COVID-19, que ameaça não apenas o progresso futuro, como reverter os ganhos dos últimos anos. <sup>(32)</sup>

#### 2.1.2.2 Epidemiologia no Brasil

O Brasil é um dos países com maior número de casos de Tuberculose no mundo e, desde 2003, a doença é considerada como prioritária na agenda política do Ministério da Saúde. <sup>(33)</sup> Está entre os 30 países que juntos contribuem para 84% dos casos de TB no mundo, e entre os 30 países com maiores taxas de coinfeção TB/HIV, sendo considerado prioritário para o controle da doença. <sup>(27)</sup>

Em 2020, o Brasil registrou 66.819 casos de TB, com incidência de 31,6 casos/100.000 habitantes. Em 2019 foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com uma taxa de mortalidade de 2,2 óbitos/100.000 habitantes. <sup>(34)</sup>

Entre 2011 e 2020, 69% dos casos ocorreram em pessoas do sexo masculino. Em 2020 os estados com maiores coeficientes de incidência (acima de 51 casos/100.000 habitantes) foram Rio de Janeiro, Amazonas e Acre. <sup>(34)</sup>

A coinfeção TB/HIV é um fator de preocupação no Brasil, e 8,4% dos casos novos de TB no país eram deste grupo. Apenas 45% das pessoas coinfectadas receberam Terapia Antirretroviral (TARV) durante o tratamento para TB. <sup>(34)</sup>

O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose prevê como objetivos a redução do coeficiente de incidência para menos de 10 casos/100.000 habitantes, e redução do coeficiente de mortalidade para menos de 1 óbitos/100.000 habitantes até 2035, através do diagnóstico e tratamento precoces e incentivo a pesquisa. <sup>(33)</sup>

### 2.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul

No Rio Grande do Sul, em 2019, foram notificados 5.381 casos novos de TB, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 47,3 casos/100.000 habitantes. Em 2020 houve tendência a queda, com incidência de 40,4 casos/100.000 habitantes. <sup>(35)</sup>

As regiões metropolitana e litorânea são as com maiores coeficientes de incidência (acima da média estadual). Em 2019 foram notificados 255 óbitos, o que equivale a um coeficiente de mortalidade de 2,4 óbitos/100.000. <sup>(35)</sup>

O percentual de coinfeção TB/HIV foi de 14,42% em 2019 e de 15,2% em 2020. Em 2020, dentre as pessoas com coinfeção TB-HIV, apenas 49,0% notificaram o uso de terapia antirretroviral (TARV) durante o tratamento da tuberculose. <sup>(35)</sup>

A proporção de cura de casos novos pulmonares no RS em 2019 foi de 58,4%. O percentual de abandono foi de 12,5% em 2019. <sup>(35)</sup>

Em Porto Alegre foram notificados 1888 novos casos em 2017. <sup>(36)</sup> Em 2020, foram notificados 1102 novos casos, representando uma incidência de 74 casos/100.000 habitantes. A capital figurou entre os municípios com maiores taxas de abandono de tratamento (34%) em 2019. <sup>(34)</sup>

Em 2019 o coeficiente de mortalidade de Porto Alegre em 2019 foi de 4 óbitos/100.000 habitantes. <sup>(34)</sup>

### 2.1.3 Patogênese

A Tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, descoberto por Robert Koch em 1882. <sup>(37)</sup> Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o bacilo, mas a maioria das pessoas infectadas não apresenta sinais e sintomas. <sup>(38)</sup> A infecção pelo *M. tuberculosis* pode levar a infecção latente ou infecção ativa. <sup>(42)</sup>

A infecção latente é caracterizada pela presença de resposta imune ao *M. tuberculosis*, sem evidência de doença ativa ou transmissibilidade. Essas pessoas, porém, estão em risco de desenvolver a doença. O risco de reativação é estimado entre 5-15%, especialmente nos primeiros cinco anos de infecção. <sup>(38)</sup>

A TB primária é a infecção que ocorre em pessoas com imunidade insuficiente para localizar e controlar os granulomas. Pode causar um espectro grande de apresentações e se disseminar. Tipicamente ocorre em pacientes muito jovens, imunossuprimidos ou idosos. Pode se disseminar via linfática ou sistêmica para outros órgãos. <sup>(41)</sup>

A TB pós-primária ou reativação ocorre após a imunidade sistêmica ser estabelecida. <sup>(41)</sup> A apresentação pulmonar da doença é a mais comum. <sup>(26)</sup> O trato respiratório serve como porta de entrada, e após, granulomas são formados no sítio de infecção. Os granulomas são formados por macrófagos infectados por *M. tuberculosis*, células dendríticas, células T e B e neutrófilos. <sup>(39)</sup>

Os mecanismos regulatórios do sistema imune necessários para a proteção contra o *M. tuberculosis* ainda permanecem indefinidos, mas a quebra do equilíbrio resulta na desorganização da estrutura dos granulomas. Quando a lesão se liquefaz



e se torna caseosa, o dano tecidual prevalece, levando a replicação e aumento das lesões, o que caracteriza a tuberculose ativa. <sup>(39,40)</sup>

Os pacientes com resposta imune mais intensa são os mais suscetíveis à desenvolver doença clínica. <sup>(41)</sup> A progressão está relacionada à fatores relacionados ao patógeno, ao hospedeiro e ao ambiente. <sup>(38)</sup>

#### 2.1.4 Sinais e Sintomas

Os sinais, sintomas e as manifestações radiológicas dependem do tipo de apresentação da TB. As principais formas de apresentação são a forma primária, a pós-primária (ou secundária) e a miliar. Tosse persistente (seca ou produtiva), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podem ocorrer em qualquer das três apresentações. <sup>(43,44)</sup>

A TB pulmonar primária pode se apresentar com manifestações clínicas insidiosas, tais como febre baixa, sudorese noturna e inapetência. O exame físico pode ser inexpressivo. <sup>(43)</sup>

Na TB pós-primária a tosse costuma ser um sintoma marcante, podendo ser produtiva com expectoração purulenta ou mucoide, podendo apresentar hemoptise. A febre vespertina, a sudorese noturna e a anorexia são comuns. <sup>(43)</sup> A hemoptise é usualmente resultado da doença cavitária causando erosão de vasos sanguíneos pulmonares. <sup>(45)</sup>

A forma mais comum de TB extrapulmonar em pessoas não infectadas pelo HIV é a TB pleural. Cursa com dor torácica pleurítica, astenia, emagrecimento, anorexia, tosse e febre. Pode ocorrer dispneia. <sup>(43)</sup>

Os sinais ao exame físico não são específicos. A ausculta pulmonar frequentemente não apresenta nenhum som patológico ou pode apresentar sibilância, estertores ou roncos. <sup>(45)</sup> Pode mostrar fácies de doença crônica e emagrecimento, embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam ter TB pulmonar. <sup>(43)</sup>

Os sintomas mais comumente apresentados na admissão dos pacientes com tuberculose grave em UTI são febre, sudorese noturna, emagrecimento e tosse. <sup>(11, 15)</sup> Comorbidades, especialmente aquelas relacionadas à imunossupressão, como a infecção pelo HIV, são consideradas fatores de risco para a evolução para insuficiência respiratória e necessidade de VM. <sup>(15, 46)</sup>

#### 2.1.5 Diagnóstico de Tuberculose

Mais de 7 milhões de pessoas foram diagnosticadas com tuberculose globalmente em 2019. Muitos países aumentaram o número de diagnósticos desde 2013, porém ainda há uma enorme diferença entre o número de casos notificados e a estimativa de pessoas contaminadas no mundo. <sup>(27)</sup>

O diagnóstico rápido e acurado da tuberculose, seguido pelo tratamento adequado, previne mortes e futura transmissão da doença para outras pessoas. <sup>(27)</sup> A busca ativa dos sintomáticos respiratórios é uma importante estratégia de saúde pública para o controle da tuberculose, uma vez que permite a detecção precoce de sintomáticos respiratórios bacilíferos. <sup>(43)</sup> Uma vez que as intervenções podem prevenir a transmissão, elas geram benefícios além dos indivíduos que a recebem. <sup>(47)</sup>

A estratégia para a busca de casos consiste na realização de baciloscopia de escarro (duas ou três 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. <sup>(48)</sup> A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos. <sup>(43)</sup>

O Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM -TB) está indicado, prioritariamente, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes. Todo caso com diagnóstico de TB por meio de TRM-TB deverá realizar cultura e teste de sensibilidade. A cultura para micobactérias deve ser realizada independentemente do resultado da baciloscopia para todos os casos com suspeita de TB. <sup>(43)</sup>

A radiografia de tórax também é um método importante no diagnóstico da tuberculose, porém apresenta limitações: em até 15% dos casos, essa pode não mostrar sinais da doença, apresenta dificuldade para determinar a atividade da doença ou sequelas e apresenta semelhanças das alterações com outras doenças, como neoplasias, micoses pulmonares e sarcoidose. <sup>(48)</sup>

A tomografia computadorizada (TC) do tórax é mais sensível para demonstrar alterações anatômicas dos órgãos ou tecidos comprometidos e é indicada na suspeita de TB pulmonar quando a radiografia inicial é normal, e na diferenciação com outras doenças torácicas. <sup>(43)</sup>

A avaliação histológica de fragmento de tecido obtido por biópsia é um método empregado na investigação das formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa e nas formas extrapulmonares. <sup>(43)</sup>

O teste tuberculínico, ou teste de Mantoux, é o teste de rastreio para exposição ao *M. tuberculosis*, levando-se em conta o risco de cada pessoa. O teste indica exposição ou tuberculose latente, sendo pouco específico e necessitando avaliação

complementar. <sup>(26, 43)</sup> Os ensaios de liberação do interferon-gama (IGRA) são testes mais sensíveis e específicos para avaliar pacientes com tuberculose latente. <sup>(26,43)</sup>

#### 2.1.5.1 Diagnóstico Radiológico

A abordagem inicial dos pacientes com doenças respiratórias inclui os métodos de imagem, representados pela radiografia de tórax e pela TC. A radiografia de tórax, por sua facilidade de execução, acessibilidade, baixo custo e baixa dose de radiação, é o método de escolha na avaliação inicial. Apesar da baixa especificidade diagnóstica, a radiografia é útil na definição da forma de apresentação, na avaliação de possíveis comorbidades e na evolução durante o tratamento. <sup>(49)</sup>

As alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando as seguintes situações: tuberculose primária e tuberculose secundária ou de reinfecção. <sup>(49)</sup> A TB primária é vista em pacientes não previamente expostos ao *M. tuberculosis*. É mais comum em crianças e tem uma prevalência maior em crianças abaixo dos 5 anos. <sup>(50)</sup>

Na imagem, a TB primária se manifesta de quatro formas distintas: linfonodopatia, doença parenquimatosa, doença miliar ou com derrame pleural. <sup>(50)</sup> A presença do bacilo no parênquima pulmonar promove a formação de um processo inflamatório granulomatoso, que pode se manifestar radiologicamente como opacidade parenquimatosa (nódulo ou consolidação), denominada foco primário ou nódulo de Ghon. <sup>(43)</sup>

Pode ocorrer a progressão para necrose caseosa, eliminação do material necrótico e disseminação broncogênica. As apresentações radiológicas dessa fase são as cavidades, consolidações, nódulos, massas ou opacidades retículo-nodulares.

<sup>(43)</sup> A doença parenquimatosa pode se manifestar em qualquer local, mas na TB primária ocorre tipicamente em áreas melhor ventiladas, como os  $\frac{2}{3}$  inferiores pulmonares. <sup>(50)</sup>

O acometimento das cadeias ganglionares depende da localização do processo inflamatório no parênquima pulmonar. A associação do nódulo de Ghon e linfonodomegalias hilares é denominada Complexo de Ranke. Esses nódulos são potencialmente focos de bacilos, que podem evoluir para a cura, com fibrose e calcificação, ou para a doença. <sup>(43)</sup> Radiografia evidenciando linfonodopatia pode ocorrer em até 96% das crianças e 43% dos adultos. É tipicamente unilateral, ocorrendo mais à direita, envolvendo hilo e cadeia paratraqueal. Pode ser bilateral em  $\frac{1}{3}$  dos casos. <sup>(50)</sup>

A tuberculose secundária ou de reinfecção é a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nesses, o comprometimento dos pulmões ocorre em 85-90% dos casos. <sup>(49)</sup> Na TB pós-primária ou reativação, o envolvimento pulmonar mais comum é tipicamente nos ápices e segmentos posteriores dos lobos superiores, e segmentos superiores dos lobos inferiores. <sup>(50)</sup> Manifestam-se pela multiplicidade de lesões, tais como pequenos nódulos agrupados, opacidades heterogêneas segmentares ou lobares, nódulos de 1-3 cm de diâmetro, cavidades com disseminação broncogênica e áreas de fibrose. <sup>(49)</sup> As cavidades podem ser únicas ou múltiplas e suas paredes geralmente são espessas na fase ativa da doença. <sup>(43)</sup>

O derrame pleural tuberculoso pode ser uma manifestação da TB primária ou pós-primária. Pode estar associado a alterações parenquimatosas ou ser uma imagem isolada, e ocorre pelo aumento de permeabilidade dos capilares pleurais durante o processo inflamatório. <sup>(50)</sup>

A tomografia de tórax (TC) é mais sensível e específica do que a radiografia do tórax, podendo demonstrar alterações iniciais ainda imperceptíveis pelo RX. Deve ser realizada em pacientes sintomáticos respiratórios com alterações mal definidas ou duvidosas, em pacientes sintomáticos respiratórios com exame de escarro negativo, nos casos em que é necessária uma avaliação mais detalhada do mediastino. <sup>(49)</sup>

A TC pode demonstrar alterações sugestivas de atividade que ocorrem no nível do lóbulo secundário, como pequenos nódulos de espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou dispostos em trevo (“sinal do trevo”). <sup>(49)</sup>

#### 2.1.5.2 Diagnóstico Microbiológico

##### 2.1.5.2.1 Baciloscopia

A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos com baciloscopia positiva são os maiores responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Em crianças, a sensibilidade da baciloscopia é bastante diminuída pela dificuldade de obtenção de uma amostra com boa qualidade. <sup>(43)</sup> Apesar disso, é positiva em apenas 20% dos pacientes com lesão mínima e apresenta menor sensibilidade em pacientes com a coinfeção por HIV (de 20-60%). <sup>(49)</sup>

A realização é indicada nos sintomáticos respiratórios, nos casos de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar e para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial. <sup>(43)</sup> Duas a três amostras de escarro devem ser enviadas para baciloscopia, com pelo menos uma coleta no início

da manhã para a otimização dos resultados. O volume de escarro deve ser maior que 3 mL, sendo o volume ideal de 5-10 mL. <sup>(49)</sup>

A indução de escarro com solução salina hipertônica é uma técnica útil em indivíduos que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou são incapazes de produzir escarro. <sup>(49)</sup> A broncoscopia com coleta de amostra de lavado broncoalveolar (LBA) e/ou biópsia transbrônquica (BTB) também pode ser utilizada nestes casos. <sup>(48)</sup>

#### 2.1.5.2.2 Testes Moleculares

O Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB ou Xpert MTB/RIF) é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). O teste apresenta o resultado em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma amostra de escarro. <sup>(43)</sup>

A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95% <sup>(43)</sup>

Pode ser utilizado com amostras de escarro espontâneo, escarro induzido, LBA e lavado gástrico; para o diagnóstico de tuberculose extrapulmonar em materiais biológicos já validados (líquor, gânglios linfáticos e macerado de tecidos); para a triagem de resistência à rifampicina em casos de retratamento; e para a triagem de resistência à rifampicina nos casos com suspeita de falência do tratamento. <sup>(49)</sup> Como também pode detectar bacilos mortos ou inviáveis, o TRM-TB não deve ser utilizado para diagnóstico nos casos de retratamento. <sup>(43)</sup>

### 2.1.5.2.3 Cultura

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 da doença. <sup>(43)</sup> A cultura para micobactérias de material respiratório apresenta sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 98%. <sup>(49)</sup>

Os métodos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos e líquidos. A desvantagem do meio sólido é o tempo de detecção do crescimento bacteriano, que varia de 14 a 30 dias, podendo estender-se por até oito semanas. No meio líquido o tempo de resultado varia entre 5 a 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo. <sup>(43)</sup>

A realização de cultura em meios sólidos e/ou líquidos é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de tuberculose pela OMS. <sup>(49)</sup> A recomendação do Ministério da Saúde é que todo caso com diagnóstico de TB por meio de TRM-TB deverá realizar cultura e teste de sensibilidade, independentemente de apresentar ou não resistência à rifampicina, e todo caso com suspeita de TB com TRM-TB negativo, com persistência do quadro clínico, deverá realizar cultura e teste de sensibilidade. <sup>(43)</sup>

### 2.1.5.3 Diagnóstico Histopatológico

A histopatologia é um importante método para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar a partir de fragmentos dos tecidos acometidos pelo *M. tuberculosis*. A lesão histopatológica usual na tuberculose pulmonar é o granuloma



com necrose caseosa. <sup>(49)</sup> Uma vez que o método diagnóstico de certeza de TB é a cultura seguida da confirmação da espécie *M. tuberculosis*, sempre que possível um ou dois fragmentos obtidos por biopsia devem ser armazenados em água destilada ou em soro fisiológico 0,9% e enviados para cultura em meio específico.<sup>(43)</sup>

### 2.1.6 Tratamento da Tuberculose

O rápido início do tratamento reduz a morbidade e mortalidade no indivíduo afetado e também quebra o ciclo de transmissão que sustenta a doença. <sup>(45)</sup> A tuberculose é uma doença curável em pessoas com bacilos sensíveis aos medicamentos antituberculose (anti-TB), desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e que haja a adequada operacionalização do tratamento. <sup>(43)</sup>

O esquema de tratamento da tuberculose no Brasil é padronizado, e compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva tem o objetivo de reduzir rapidamente a população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento. A fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva da doença. <sup>(43)</sup>

No Brasil, o esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes é composto por quatro fármacos na fase intensiva e dois na fase de manutenção. A apresentação farmacológica dos medicamentos, atualmente em uso, para o esquema básico é de comprimidos em doses fixas combinadas com a apresentação tipo 4 em 1 (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol - RHZE) ou 2 em 1 (Rifampicina e Isoniazida - RH). <sup>(43)</sup> O tratamento da Tuberculose Pulmonar sem resistência

farmacológica é realizado com a administração de 2 meses de RHZE (em doses de 2 a 5 comprimidos diários, conforme o peso), e 4 meses de RH. <sup>(43)</sup>

O acompanhamento clínico do tratamento, controle bacteriológico para os casos pulmonares e controle radiológico devem ser realizados durante o tratamento. Esquemas alternativos devem ser propostos na suspeita e confirmação de casos resistentes. <sup>(43)</sup> Casos de resistência ao tratamento se tornam cada vez mais frequentes mundialmente. <sup>(42)</sup>

#### 2.1.6.1 Tratamento da Tuberculose em Unidade de Tratamento Intensivo

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com tuberculose permanece alta, particularmente entre os pacientes que necessitam admissão em UTI. A insuficiência respiratória aguda causada por tuberculose e com necessidade de VM tem sido associada com taxas de mortalidade entre 17,5% e 81,0% <sup>(7,9-11,13,14,16)</sup> .

Causas comuns de doença crítica nos pacientes com tuberculose são infecção bacteriana secundária, toxicidade pelo esquema anti-TB, complicações tromboembólicas e hemorragia pulmonar. <sup>(51)</sup> Mas a causa mais comum de admissão em UTI de pacientes com tuberculose pulmonar é a insuficiência respiratória aguda. <sup>(15,16,52)</sup>

O sucesso do tratamento em pacientes não críticos em condições ideais chega a 95%. O sucesso no tratamento dos pacientes críticos depende de níveis sanguíneos adequados de medicamentos anti-TB. A farmacocinética nos pacientes críticos está alterada, o que pode levar a falha do tratamento ou induzir resistência.

<sup>(51)</sup>

Não existe evidência de que o tratamento anti-TB nos pacientes críticos deva ser diferente do tratamento padronizado com RHZE. Se a absorção enteral estiver comprometida, pode-se optar por via parenteral de administração de rifampicina e isoniazida. Outras opções parenterais incluem quinolonas, aminoglicosídeos e linezolida. <sup>(52)</sup>

Esquemas alternativos que não incluem rifampicina e isoniazida estão associados com maior taxa de mortalidade. A inclusão de rifampicina deve ser considerada, especialmente em pacientes com doença crítica. <sup>(53)</sup>

#### 2.1.6.2 Uso de Corticoide no tratamento da Tuberculose

No tratamento da TB, os corticosteroides são usados como adjuvantes, especialmente em formas extrapulmonares da doença, como na tuberculose meníngea e pericárdica. <sup>(21,22)</sup> Os corticosteroides agem inibindo a liberação de linfocinas e citocinas, responsáveis pelos sintomas constitucionais e pelo dano tecidual. Além disso, podem permitir que as drogas antituberculose penetrem nos granulomas, desfazendo a formação dos mesmos <sup>(17,18)</sup> . Estudos sugerem que os corticosteroides podem levar a uma resolução mais rápida dos infiltrados pulmonares e ao fechamento das cavidades, principalmente em pacientes com doença mais grave <sup>(7,11,19,20)</sup> . Os efeitos benéficos dos corticosteroides no manejo da TB pulmonar com insuficiência respiratória têm sido descritos em vários relatos de casos. O seu uso é considerado em pacientes selecionados com formas graves de tuberculose pulmonar com evolução para SARA <sup>(7,11,19,20)</sup> .

### 3. JUSTIFICATIVA

A tuberculose pulmonar ainda é uma doença de preocupação mundial, e mesmo com os avanços em diagnóstico e tratamento, muitos pacientes ainda necessitam hospitalização. Os pacientes hospitalizados podem apresentar quadros mais graves ou avançados, e muitas vezes necessitam admissão em Unidade de Tratamento Intensivo.

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com tuberculose admitidos em UTI ainda é uma preocupação. Os corticosteroides são utilizados como adjuvantes no tratamento de formas extrapulmonares da tuberculose, e embora diversos estudos tenham sido realizados, o impacto do uso de corticosteroides na forma pulmonar é incerto.

## 4. OBJETIVOS

### **Geral**

Avaliar se o uso de corticosteroides está associado a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com TB pulmonar internados em UTI.

### **Específicos**

Avaliar as características associadas ao uso de corticosteroides em pacientes com TB internados em UTI.

Avaliar as características e fatores de risco associados com mortalidade em pacientes com TB internados em UTI.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2018. Disponível em: [www.who.int](http://www.who.int).
2. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2018. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
3. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald J, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):927-33. PMID:11934716.
4. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest*. 1998;114(5):1244-52. PMID:9823996. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.5.1244>
5. Agarwal MK, Muthuswamy PP, Banner AS, Shah RS, Addington WW. Respiratory failure in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1977;72(5):605-9. PMID:913139. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.72.5.605>
6. 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):406-11. PMID:17539846. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.01007.x>
7. 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):141-7. PMID:12882464. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00038703>

8. Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, Thorburn JR, Abramowitz JA. Acute respiratory failure in active tuberculosis. *Crit Care Med.* 1987;15(3):221-5. PMID:3469061. [http:// dx.doi.org/10.1097/00003246-198703000-00008](http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198703000-00008)
9. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):867-72. PMID:7881684.
10. Frame RN, Johnson MC, Eichenhorn MS, Bower GC, Popovich J Jr. Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis. *Crit Care Med.* 1987;15(11):1012-4. PMID:3677743. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198711000-00005>
11. Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-loanas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1223-8. PMID:16481385. [http:// dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00088105](http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00088105)
12. Soeiro Ade M, Parra ER, Canzian M, Farhat C, Capelozzi VL. Pulmonary histopathological alterations in patients with acute respiratory failure: an autopsy study. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):67-73. PMID:18345449.
13. 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.
14. Ribeiro SA, Matsui TN. Hospitalização por tuberculose em hospital universitário. *J Pneumol.* 2003;29(1):9-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000100004>
15. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin Pde T. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed

- tuberculosis. *Lung*. 2010;188(1):33-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9224-9>
16. 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. PMID:20205952 PMCID:2843613. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-54>
17. Muthuswamy P, Hu TC, Carasso B, Antonio M, Dandamudi N. Prednisone as adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis. Report of 12 cases and review of the literature. *Chest*. 1995;107(6):1621-30. PMID:7781357. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.107.6.1621>
18. Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(2):201-8. PMID:15983916. <http://dx.doi.org/10.1086/430914>
19. Kim YJ, Pack KM, Jeong E, Na JO, Oh YM, Lee SD, et al. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1625-30. PMID:18614559. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00070907>
20. 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):335-40. PMID:19275793.
21. Charlotte Schutz, Angharad G Davis, Bianca Sossen, Rachel P-J Lai, Mpiko Ntsekhe, Yolande XR Harley & Robert J Wilkinson (2018) Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12:10, 881-891, DOI: [10.1080/17476348.2018.1515628](https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1515628)
22. Singh SK, Tiwari KK. Use of corticosteroids in tuberculosis. *J Assoc Chest Physicians* 2017;5:70-5



23. Critchley JA, Orton LC, Pearson F. Adjunctive steroid therapy for managing pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD011370. DOI: 10.1002/14651858.CD011370.
24. Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Sehgal IS. Outcome of Critically Ill Subjects With Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2018 Dec;63(12):1541-1554.
25. Critchley, Julia A., et al. "Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet infectious diseases* 13.3 (2013): 223-237.
26. Adigun R, Singh R. Tuberculosis. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
27. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2020. Disponível em: [www.who.int](http://www.who.int).
28. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ*. 2009 Sep;87(9):683-91. doi: 10.2471/blt.08.058453. PMID: 19784448; PMCID: PMC2739916.
29. Christian Lienhardt, From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis, *Epidemiologic Reviews*, Volume 23, Issue 2, 2001, Pages 288–301, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000807>
30. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00021-18. Published 2018 Jul 18. doi:10.1128/CMR.00021-18

31. Glaziou P, Sismanidis C, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(2):a017798. Published 2014 Oct 30. doi:10.1101/cshperspect.a017798
32. Fukunaga R, Glaziou P, Harris JB, Date A, Floyd K, Kasaeva T. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(12):427-430. Published 2021 Mar 26. doi:10.15585/mmwr.mm7012a4
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.*
34. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Tuberculose*. 2021. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
35. *Informe Epidemiológico - Rio Grande do Sul - Tuberculose 2021*. Disponível em: [www.cevs.rs.gov.br](http://www.cevs.rs.gov.br)
36. Tabela Geral com Dados da Tuberculose em Porto Alegre - Base de dados 17 de janeiro de 2018. Disponível em: <http://www2.portoalegre.rs.gov.br/cgvs/>
37. Sharma, Devender & Sarkar, Deepika. (2018). Pathophysiology of Tuberculosis: An Update Review. *Pharmatutor*. 6. 10.29161/PT.v6.i2.2018.15.
38. Getahun, Haileyesus et al. "Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries." *The European respiratory journal* vol. 46,6 (2015): 1563-76. doi:10.1183/13993003.01245-2015

39. Kaufmann, S. H. E., Lange, C., Rao, M., Balaji, K. N., Lotze, M., Schito, M., ... Maeurer, M. (2014). Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies—a state of the art review. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(4), 301–320. doi:10.1016/s2213-2600(14)70033-5
40. Ulrichs T, Kaufmann SH. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol* 2006; **208**: 261–69.
41. Hunter RL. The Pathogenesis of Tuberculosis: The Early Infiltrate of Post-primary (Adult Pulmonary) Tuberculosis: A Distinct Disease Entity. *Front Immunol*. 2018 Sep 19;9:2108. doi: 10.3389/fimmu.2018.02108. PMID: 30283448; PMCID: PMC6156532.
42. Pai, M., Behr, M., Dowdy, D. *et al.* Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16076 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
43. Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da saúde, secretaria de Vigilância em saúde, Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. – Brasília: Ministério da saúde, 2019.
44. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):57-72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420161.
45. Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(1):a017848. Published 2015 Feb 6. doi:10.1101/cshperspect.a017848
46. Silva, Denise Rossato, Gazzana, Marcelo Basso e Dalcin, Paulo de Tarso Roth- Tuberculose grave com necessidade de internação em UTI. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2012, v. 38, n. 3 - <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300015>.

47. Menzies, Nicolas A et al. "Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 18,8 (2018): e228-e238. doi:10.1016/S1473-3099(18)30134-8
48. Jacomelli, Márcia et al. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia de escarro negativa. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2012, v. 38, n. 2 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000200004>.
49. Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e2021005
50. Restrepo, C. S., Katre, R., & Mumbower, A. (2016). *Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis*. *Radiologic Clinics of North America*, 54(3), 453–473. doi:10.1016/j.rcl.2015.12.007
51. Otu, A., Hashmi, M., Mukhtar, A. M., Kwizera, A., Tiberi, S., Macrae, B., ... Mer, M. (2018). *The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control*. *Journal of Critical Care*, 45, 184–196. doi:10.1016/j.jcrc.2018.03.01
52. Passi, N. N., & Buckley, J. (2018). *Tuberculosis on the intensive care unit*. *British Journal of Hospital Medicine*, 79(3), 142–147. doi:10.12968/hmed.2018.79.3.142
53. Anton, C., Lemos, C.X., Machado, F.D., Bernardi, R.M., Freitas, A.A. and Silva, D.R. (2021), Tuberculosis in the intensive care unit: alternative treatment regimens and association with mortality. *Trop Med Int Health*, 26: 111-114. <https://doi.org/10.1111/tmi.13511>

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

**Title:** Adjunctive corticosteroid therapy in patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care.

**Authors:** Carolina Xavier Lemos<sup>1</sup>, Camila Anton<sup>1</sup>, Felipe Dominguez Machado<sup>1</sup>, Rafaela Manzoni Bernardi<sup>1</sup>, Alana Ambos Freitas<sup>2</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding author:** Denise Rossato Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2050, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: +55 51 33598241, Fax: +55 51 33598000. Email: denise.rossato@terra.com.br.

## ABSTRACT

**Introduction:** In the treatment of TB, corticosteroids are used as adjuvants, especially in meningeal and pericardial TB. In other forms of the disease, especially in severe TB requiring ICU admission, its use is controversial. The aim of the present study is to assess whether the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary TB patients admitted to ICU is associated with in-hospital mortality. **Methods:** Retrospective cohort study, with data collection from January 2010 to December 2019. Patients aged > 18 years with a TB diagnosis, admitted to the ICU were included. Data on corticosteroid use and outcomes were collected. **Results:** 467 met the inclusion criteria and were included in the analysis; 399 used corticosteroids, and 68 were non-corticosteroids users. The mortality was higher among users of corticosteroids (59.9%) than in non-corticosteroids users (41.2%) ( $p=0.010$ ). The total dose of corticosteroid in prednisone equivalents was not different between survivors and non-survivors (median [interquartile range]: 80 mg [5mg – 56.6 mg] vs 80 mg [50mg – 135 mg];  $p=0.881$ ). **Conclusions:** TB patients who required admission in ICU and used corticosteroids had a higher mortality rate than those who did not use corticosteroids. The role of corticosteroids in pulmonary TB, especially in critically ill patients, remains unclear and needs further evaluation in prospective studies.

**Keywords:** tuberculosis; intensive care unit; mechanical ventilation; respiratory insufficiency; corticosteroid

## INTRODUCTION

A significant proportion of tuberculosis (TB) patients, especially severe cases, are still being hospitalized, with estimates ranging from 2-12%. In addition, in many of these severe cases, the patient must be admitted to the intensive care unit (ICU) <sup>(1,2)</sup> . In a study conducted in Brazil, 6.5% of hospital admissions for TB were due to acute respiratory failure, and ICU admission was necessary in 8.5% of cases <sup>(3)</sup> . In an analysis of hospitalizations for TB at a university hospital, it was observed that 16.7% of the 311 cases of TB required admission to the ICU and that 15.4% progressed to respiratory failure, requiring mechanical ventilation (MV) <sup>(15)</sup> . Besides, in-hospital mortality of patients with TB remains high, particularly among patients requiring intensive care. Acute respiratory failure caused by TB and requiring MV has been associated with mortality rates between 17.5% and 81.0% <sup>(4-8)</sup> .

In the treatment of TB, corticosteroids are used as adjuvants, especially in meningeal and pericardial TB. Corticosteroids can allow anti-TB drugs to penetrate granulomas, undoing their formation. Moreover, they inhibit the release of lymphokines and cytokines <sup>(9,10)</sup> . In other forms of the disease, especially in severe TB requiring ICU admission, its use is controversial <sup>(9,11-15)</sup> .

The aim of the present study is to assess whether the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary TB patients admitted to ICU is associated with in-hospital mortality.

## **METHODS**

### **Study design and location**

The study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a general, tertiary care, university-affiliated hospital. This was a retrospective cohort study, with data collection from January 2010 to December 2019, to assess the association of use of corticosteroids and mortality among patients requiring intensive care. The study was part of large study approved by the Ethics Committee of HCPA (number 20130024). Patient confidentiality has been maintained.

### **Patients and data collection**

Patients aged > 18 years, admitted to the ICU with a TB diagnosis, were included in the study. TB diagnosis was based on clinical-radiological and/or laboratory criteria (symptoms and chest radiography/tomography compatible with TB and/or positive sputum smear and / or culture). A standardized form was completed for each patient with the following information: demographic data, alcoholism, smoking status, prior anti-TB therapy, comorbidities, Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and Sequential Organ Failure Assessment scores, mechanical ventilation, vasopressor use, and hospitalization outcome (death or discharge).



## Statistical analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Armonk, NY). Data were presented as number of cases, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. Multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate if the use of corticosteroids is independently associated with mortality. The goodness of fit of the multiple logistic regression models was assessed using the Hosmer-Lemeshow test. Odds ratios (ORs) and nominal 95% confidence intervals (CIs) were presented. A two-sided *p* value  $< 0.05$  was considered significant for all analyses.

For the calculation of the sample size, a previous study <sup>(11)</sup> was used, in which the percentage of use of corticosteroids in the non-surviving group was 37.8% and in the surviving group, it was 61.9%. Thus, considering an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.20, it would be necessary to include at least 128 patients (at least 64 per group).

## RESULTS

During the study period, 467 met the inclusion criteria and were included in the analysis; 399 used corticosteroids, and 68 were non-corticosteroids users. The characteristics of study population were shown in Table 1. Patients using corticosteroids were younger ( $46.5 \pm 14.9$  years) than those not using corticosteroids ( $51.3 \pm 16.4$  years) ( $p=0.017$ ). HIV infection was more frequent in corticosteroids users (53.6%) compared to non-corticosteroids users (36.8%) ( $p=0.010$ ). Vasopressor use was also more common among corticosteroids users. On the other hand, diabetes was more frequent in non-corticosteroids users (25.0%) as compared to corticosteroids users (14.5%) ( $p=0.030$ ).

The mortality was higher among users of corticosteroids (59.9%) than in non-corticosteroids users (41.2%) ( $p=0.010$ ). In a multivariate analysis of factors associated with corticosteroids use, the best model included the variables: age, diabetes, HIV, vasopressor use, and death. Only death was independently associated with corticosteroid use (Table 2). The total dose of corticosteroid in prednisone equivalents was not different between survivors and non-survivors (median [interquartile range]: 80 mg [56.6 mg – 146.7 mg] vs 80 mg [50mg – 135 mg];  $p=0.881$ ). In addition, the total time of corticosteroid use was shorter in non-survivors in comparison with survivors (median [interquartile range]: 12 days [5 – 25 days] vs 21 days [8.8 – 36.2 days];  $p<0.0001$ ), but the length of hospital stay was also shorter in non-survivors as compared to survivors (median [interquartile range]: 23 days [11 – 43 days] vs 42 days [28 – 58 days];  $p<0.0001$ ).

## DISCUSSION

In this retrospective study, we demonstrated, in TB patients requiring intensive care, a higher mortality among corticosteroid users (59.9%) as compared to non-corticosteroid users (41.2%). In addition, the total dose of corticosteroid in prednisone equivalents was not different between survivors and non-survivors.

The use of corticosteroids is recommended in the treatment of meningeal TB with a moderate degree of evidence, and is considered in the treatment of pericardial TB, with a low degree of evidence <sup>(16)</sup>. In pleural TB, the use of corticosteroids would be associated with a faster recovery of symptoms, although it has no impact on the outcome <sup>(17)</sup>. However, the role of corticosteroids in the treatment of pulmonary TB is still uncertain and, although it has been evaluated in several studies, some of them were conducted more than twenty years ago, before the introduction of therapies with rifampicin and combination of drugs.

One of the first studies <sup>(9)</sup> that described the adjunctive use of corticosteroids in pulmonary TB, reported 12 cases in which 20-60mg of prednisone was used daily, for an average of  $20.1 \pm 9$  days. During this period, the patients' appetite, weight and serum albumin increased, and no deaths were reported. Kim et al <sup>(11)</sup> demonstrated that among TB pneumonia patients, those receiving corticosteroids showed a lower mean mortality rate, but in the military TB group, corticosteroid therapy did not improve survival rate. In both studies <sup>(9,11)</sup> the mean daily dosage of prednisone equivalents was lower than that used in our study, which may explain some different results.

Several studies have shown no benefit in reducing mortality with the use of corticosteroids in patients with pulmonary TB. A meta-analysis <sup>(13)</sup> that evaluated the use of corticosteroids in patients with pulmonary TB, showed that, after excluding

studies with a high risk of bias, there was no difference in mortality between the groups that used and did not use corticosteroids. Another meta-analysis <sup>(14)</sup> , which included 18 studies, also demonstrated that the use of corticosteroids did not show a reduction in all-cause mortality when compared to placebo or no steroid. Also, Yang et al <sup>(15)</sup> investigated the effects of corticosteroids on the 90-day mortality rate in patients with pulmonary TB requiring intensive care. They studied retrospectively 124 patients and found that the 90-day mortality rate was similar irrespective of corticosteroid use. In addition, in a more recent meta-analysis <sup>(12)</sup> , from 2018, 35 studies were included to assess the outcomes of patients with TB who required ICU admission. The most common indications for the use of corticosteroids were miliary TB, respiratory failure, acute respiratory discomfort syndrome and shock. The use of corticosteroids in this group of patients did not demonstrate a reduction in mortality.

This study has some methodological limitations. First, we recruited patients from a single tertiary care hospital. However, we believe the results may apply to other settings. Second, retrospective analysis is also a limitation, since the data collected are dependent on medical records, often incomplete or insufficient; nevertheless, we don't have missing data. In spite of these concerns, we demonstrated that the use of corticosteroids in patients with pulmonary TB is associated with higher mortality.

In conclusion, in this study we identified that TB patients who required admission in ICU and used corticosteroids had a higher mortality rate than those who did not use corticosteroids. The role of corticosteroids in pulmonary TB, especially in critically ill patients, remains unclear and needs further evaluation in prospective studies.

## REFERENCES

1. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, Mark Fitzgerald J. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis - Predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2020 Jun 11];165(7):927–33. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.7.2107040>
2. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* [Internet]. 1998 [cited 2021 Apr 4];114(5):1244–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823996/>
3. Ribeiro SA, Matsui TN. Hospitalização por tuberculose em hospital universitário \* ARTIGO ORIGINAL. Vol. 29, *J Pneumol*.
4. 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* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Apr 4];22(1):141–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882464/>
5. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):867–72.
6. Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioannas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1223–8.
7. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PTR. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar 7 [cited 2021 Apr 4];10:54.

Available from: [/pmc/articles/PMC2843613/](http://pmc/articles/PMC2843613/)

8. FRAME RN, JOHNSON MC, EICHENHORN MS, BOWER GC, POPOVICH J. ACTIVE TUBERCULOSIS IN THE MEDICAL INTENSIVE CARE UNIT. *Crit Care Med* [Internet]. 1987 Nov 1 [cited 2021 Apr 4];15(11):1012–4. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-198711000-00005>
9. Muthuswamy P, Hu TC, Carasso B, Antonio M, Dandamudi N. Prednisone as adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis: Report of 12 cases and review of the literature. *Chest* [Internet]. 1995 [cited 2021 Apr 4];107(6):1621–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7781357/>
10. Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis [Internet]. Vol. 41, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford Academic; 2005 [cited 2021 Apr 4]. p. 201–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/430914>
11. Kim YJ, Pack KM, Jeong E, Na JO, Oh YM, Lee SD, et al. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Apr 4];32(6):1625–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614559/>
12. Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Sehgal IS. Outcome of critically ill subjects with tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2018;63(12):1541–54.
13. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of tuberculosis mortality - Authors' reply. Vol. 13, *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2013. p. 916–7.
14. Critchley JA, Orton LC, Pearson F. Adjunctive steroid therapy for managing pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11).

15. Yang JY, Han M, Koh Y, Kim W-S, Song J-W, Oh Y-M, et al. Effects of Corticosteroids on Critically Ill Pulmonary Tuberculosis Patients With Acute Respiratory Failure: A Propensity Analysis of Mortality. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Apr 4];63(11):1449–55. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw616>
16. Schutz C, Davis AG, Sossen B, Lai RPJ, Ntsekhe M, Harley YXR, et al. Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy [Internet]. Vol. 12, *Expert Review of Respiratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2018 [cited 2021 Apr 4]. p. 881–91. Available from: </pmc/articles/PMC6293474/>
17. Singh S, Tiwari K. Use of corticosteroids in tuberculosis. *J Assoc Chest Physicians* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 4];5(2):70. Available from: <http://www.jacpjournal.org/text.asp?2017/5/2/70/206131>

**Table 1. Characteristics of patients according to the use of corticosteroids.**

<b>Characteristic</b>	<b>Corticosteroids users (n=399)</b>	<b>Non-Corticosteroids users (n=68)</b>	<b>p Value</b>
Age	46.5 ± 14.9	51.3 ± 16.4	0.017
Male sex	252 (63.2)	46 (67.6)	0.476
Smoking	186 (46.6)	37 (54.4)	0.234
Alcohol abuse	111 (27.8)	23 (33.8)	0.312
HIV	214 (53.6)	25 (36.8)	0.010
Diabetes	58 (14.5)	17 (25.0)	0.030
Neoplasia	29 (7.3)	3 (4.4)	0.547
Liver failure	113 (28.3)	13 (19.1)	0.114
Prior anti-TB therapy	123 (30.8)	23 (33.8)	0.622
Mechanical ventilation	176 (44.1)	30 (44.1)	0.999
Vasopressor use	318 (79.7)	44 (64.7)	0.006
APACHE II score	22.3 ± 8.1	22.1 ± 8.2	0.864
SOFA score	6.8 ± 3.6	6.3 ± 3.5	0.270
Death	231 (57.9)	28 (41.2)	0.010

\*Data are presented as mean ± SD, or n/N (%): number of cases with characteristic/total number of cases (percentage).



**Table 2. Multivariate analysis of factors associated with corticosteroid use.**

<b>Characteristic</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p Value</b>
				0.984	
Age	-0.016	0.010	2.532	(0.965- 1.004)	0.112
				0.763	
Diabetes	-0.271	0.352	0.591	(0.382- 1.522)	0.442
				1.448	
HIV infection	0.370	0.314	1.389	(0.782- 2.680)	0.238
				1.738	
Vasopressor use	0.553	0.308	3.221	(0.950- 3.179)	0.073
				1.803	
Death	0.589	0.291	4.104	(1.019- 3.188)	0.043

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que pacientes que necessitaram admissão em UTI e utilizaram corticosteroide tiveram mortalidade maior do que aqueles que não utilizaram corticosteroides. O uso de corticosteroide foi um fator independente associado à mortalidade, mesmo em pacientes com critérios de gravidade que incluíam idade, diabetes, infecção por HIV e uso de vasopressores.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Tuberculose é um importante problema de saúde pública globalmente. Os avanços em métodos diagnósticos e tratamento, assim como os programas de iniciativa global, são responsáveis por uma tendência a queda na incidência da doença nos últimos anos.

Apesar dos esforços, a doença ainda é responsável por taxas alarmantes de mortalidade globalmente. O Brasil é um dos países de preocupação da OMS, e Porto Alegre está entre as capitais brasileiras com números acima da média nacional.

Muitos pacientes apresentam formas graves da doença, necessitando internação hospitalar e admissão em UTI. Embora o uso de corticosteroides esteja indicado para formas extrapulmonares da doença, seu uso está associado à um aumento da mortalidade em pacientes com forma pulmonar admitidos em UTI.

## 8. ANEXO

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Características dos pacientes com tuberculose com baciloscopia negativa em uma região com alta prevalência de tuberculose e HIV.

**Pesquisador:** Denise Rossato Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11606912.9.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 185.962

**Data da Relatoria:** 09/01/2013

**Apresentação do Projeto:**

Projeto destinado a mestrado acadêmico, pretende avaliar de forma retrospectiva, as características demográficas, clínicas e radiológicas de pacientes diagnosticados com tuberculose, porém com baciloscopia negativa. A motivação para a pesquisa é o fato de que Porto Alegre é uma cidade com alta incidência de TBC, muitos pacientes têm baciloscopia negativa e esses pacientes têm maior chance de retardo no diagnóstico, podendo ser contagiosos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Descrever as características dessa população, além de compará-los com aqueles que têm baciloscopia positiva, assim como verificar a adesão da equipe de saúde às recomendações da OMS sobre manejo desses pacientes.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Benefício do melhor conhecimento dessa população, podendo aumentar a taxa de diagnósticos de TBC. Como é um estudo retrospectivo, não me parece haver riscos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

É um estudo transversal com dados históricos. Os pacientes serão selecionados a partir de culturas positivas para *Mycobacterium tuberculosis*.

Considerando que cerca de 80% dos casos diagnosticados com TBC não bacilíferos, não tinham cultura, talvez fosse interessante incluir pacientes cujo diagnóstico foi feito de outras maneiras (PCR, anatomopatológico).

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

**Bairro:** Bom Fim

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)359-7640

**Fax:** (513)359-7640

**E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (Projeto versão 03/12/2012) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deverá ser cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras. O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica.

Qualquer alteração nestes documentos deve ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

PORTO ALEGRE, 16 de Janeiro de 2013

---

**Assinador por:**  
**José Roberto Goldim**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

## 9. APÊNDICE

### Instrumento de Coleta de Dados

Patient ID: \_\_\_\_\_ Admission\_Year (YYYY): \_\_\_\_\_

Age at the admission years (YY): \_\_\_\_\_ Gender: (0) F (1) M

Body weight at admission (kg): \_\_\_\_\_ Height (cm): \_\_\_\_\_

Smoking: (1) Y (0) N Alcohol: (1) Y (0) N Diabetes (1) Y (0) N Complicated Diabetes (1) Y (0) N

Immunosuppression (1) Y (0) N Tumor without metastasis (1) Y (0) N Leukaemia(1) Y (0) N Lymphoma (1) Y (0) N Metastatic tumor (1) Y (0) N Congestive Heart failure (1) Y (0) N Myocardial Infarction (1) Y (0) N

Peripheral vascular disease (1) Y (0) N Cerebrovascular accident (1) Y (0) N Cirrhosis (1) Y (0) N Liver failure (1) Y (0) N Chronic Kidney disease(1) Y (0) N

Chronic respiratory diseases (1) Y (0) N Dementia (1) Y (0) N Connective Tissue disorder (1) Y (0) N Peptic ulcer disease (1) Y (0) N Mild liver disease (1) Y (0) N Hemiplegia (1) Y (0) N BCG Vaccinated (1) Y (0) N

HIV status: (1)Pos (0) Neg AIDS (1) Y (0) N

CD4 count this latest TB episode: \_\_\_\_\_ CD4 count nadir: \_\_\_\_\_

On ART: (1) Y (0) N ART in acronyms: \_\_\_\_\_

Drug abuse (1) Y (0) N Methadone use (1) Y (0) N Homelessness (1) Y (0) N Mental Health Concerns (1) Y (0) N Prison History (1) Y (0) N Employment (1) Y (0) N Finished high school (1) Y (0) N Pregnancy (if applicable) (1) Y (0) N Breastfeeding (if applicable) (1) Y (0) N

Prior anti-TB therapy: (1) Y (0) N Number of times treated for TB for >1 month: \_\_\_\_\_

Surgery for tuberculosis: (1) Y (0) N Previous MDR TB: (1) Y (0) N

TB form: (1) new (2) relapse (3) treatment after failure (4) treatment after loss to follow up (5) other previously treated patients (6) patients with unknown previous TB treatment history

Previous outcome at 6 months of treatment of previously treated episode: (1) cured (2) treatment completed (3) lost to follow up (4) failed (5) not evaluated (6) treatment success

TB: (1) Pulmonary (2) Pleural (3) Intrathoracic lymph node (4) Extra-thoracic lymph node (5) Laryngeal (6) Spine (7) Bone (8) CNS TB (9) TB meningitis (10) Genitourinary (11)Gastrointestinal (12) miliary Other site=text

Radiology: (1) Cavitory lesions (2) Bilateral pulmonary involvement with cavitory lesions (3) Bilateral pulmonary involvement (4) Noncavitory nonbilateral pulmonary involvement

Date of hospital admission: \_\_\_\_\_ Date of ITU admission: \_\_\_\_\_

Anti TB medications start date: \_\_\_\_\_ Date of ITU discharge: \_\_\_\_\_

Date of hospital discharge: \_\_\_\_\_ Date of death: \_\_\_\_\_

Time symptomatic/Evolution Time (in days) before ITU admission: \_\_\_\_\_

Reason for ITU admission: (1) Multi organ failure (2) TB meningitis (3) haemoptysis (4) pneumothorax (5) cardiogenic shock (6) liver failure (7) renal failure (8) DIC (9) Stroke (10) airway obstruction (11) bacterial pneumonia (12) COPD (13) malignancy

Intubated: (1) Y (0) N Mechanical ventilation on admission: (1) Y (0) N

Duration of mechanical ventilation (days): \_\_\_\_\_

Reason for Mechanical ventilation: (1) SEPSIS (2) cardiac causes (3) neurological causes (4) perioperative ventilation (5) respiratory decompensation

NIV number of days if none put 0: \_\_\_\_\_

Haemofilter (1) Y (0) N Dialysis (1) Y (0) N

Vasopressor (1) Y (0) N Corticosteroids given (1) Y (0) N

Start of TB medications during ITU admission: (1) Y (0) N

TB drugs given (acronyms): \_\_\_\_\_

Treatment duration after TB diagnosis (in months): \_\_\_\_\_

IV TB drugs given: (1) Y (0) N IV treatment for TB (days): \_\_\_\_\_

IV rifampicina: (1) Y (0) N IV other drugs for TB first line or repurposed : (1) Y (0) N

Other IV drugs for TB other than rifampicin please type as text: \_\_\_\_\_

IV TB drug for CNS TB (1) Y (0) N IV TB drug Malabsorption (1) Y (0) N

IV TB drug for MDR/XDR-TB (1) Y (0) N IV TB drug for liver sparing regimen (1) Y (0) N

Glasgow Coma Scale: \_\_\_\_\_ Temperature °C: \_\_\_\_\_ HR: \_\_\_\_\_ SBP: \_\_\_\_\_

White cell count: \_\_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_\_ Ht: \_\_\_\_\_ Albumin: \_\_\_\_\_ g/l Bilirubin: \_\_\_\_\_ mg/dl

Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_ BUN: \_\_\_\_\_ mg/dl Bicarbonate: \_\_\_\_\_ Urine output: \_\_\_\_\_ mL/hr

Platelets: \_\_\_\_\_  $\times 10^3/\mu\text{l}$  Creatinine: \_\_\_\_\_ (mg/dl) [ $\mu\text{mol/L}$ ] (or urine output)

C reactive protein: \_\_\_\_\_ PaO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ FiO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

ppO<sub>2</sub> <60mmHg/90%sat: (1) Y (0) N

(1) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg) < 400 (2) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg) < 300

(3) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg) < 200 and mechanically ventilated

(4) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg) < 100 and mechanically ventilated

(1) Mean arterial pressure OR administration of vasopressors required MAP < 70 mm/Hg

(2) Mean arterial pressure OR administration of vasopressors required dop  $\leq$  5 or dob (any dose)

(3) Mean arterial pressure OR administration of vasopressors required dop > 5 OR epi  $\leq$  ;0.1 OR nor  $\leq$  0.1

(4) Mean arterial pressure OR administration of vasopressors required dop > 15 OR epi > 0.1 OR nor > 0.1

Ventilator associated pneumonia (1) Y (0) N Bacterial sepsis (1) Y (0) N

Diffuse intravascular coagulation (1) Y (0) N Bleeding (1) Y (0) N

Pulmonary embolism (1) Y (0) N

Sputum Smear (1) Positive (0) Negative

Material: (1) Sputum (2) BAL (3) Liq.pleural (4) Naso-gastric lymphnode aspirate (5) blood culture (6) bronchial aspirate (7) gastric aspirate (8) EBUS FNA (9) post-mortem (10) other

Culture: (1) Positive (0) Negative

Resistance: \_\_\_\_\_

(0) Sensitive (1) MDR (2) XDR

PREVIOUS\_Drug regimen: \_\_\_\_\_CURRENT\_Prescribed regimen: \_\_\_\_\_

End of treatment smear neg: (1) Y (0) N

End of treatment culture neg : (1) Y (0) N

FINAL Treatment outcome: (1) cured (2) treatment completed (3) still on treatment (4) died (5) lost to follow up (6) treatment failed (7) not evaluated (8) treatment success

Charlson Comorbidity Score: \_\_\_\_SAPS II: \_\_\_\_\_SOFA score: \_\_\_\_\_

30 day mortality: (1) Y (0) N