



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

CAMILA TAVARES

**ÓBITOS POR TUBERCULOSE EM HOSPITAL TERCIÁRIO
EM GOIÂNIA, BRASIL: ESTUDO DESCRIPTIVO**

**Goiânia – Goiás
2013**



TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem resarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Camila Tavares		
E-mail:	Camila_trs@hotmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento:		Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior	Sigla: CAPES
País:	Brasil	UF: Go	CNPJ:
Título:	Óbitos por Tuberculose em Hospital Terciário de Goiânia, Brasil: Estudo Descritivo		
Palavras-chave:	Letalidade, Tuberculose, Causas de Morte, Estudo Descritivo.		
Título em outra língua:	Inglês		
Palavras-chave em outra língua:	Mortality, Tuberculosis, StudyDescriptive.		
Área de concentração:	Imunologia		
Data defesa:	13/03/2013		
Programa de Pós-Graduação:	Medicina Tropical e Saúde Pública		
Orientador (a):	Drº. João Alves de Araújo Filho		
E-mail:	Araujofilho63@gmail.com		
Co-orientador (a):*	Drª. Ana Paula Junqueira Kipnis		
E-mail:	anakipnis@hotmail.com		

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: / /

Camila Tavares

¹Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. As extensões deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

CAMILA TAVARES

**ÓBITOS POR TUBERCULOSE EM HOSPITAL TERCIÁRIO
EM GOIÂNIA, BRASIL: ESTUDO DESCRIPTIVO**

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro da CAPES.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Grau de Mestre na área de Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho

Co-orientadora: Profª Dr. Ana Paula Junqueira Kipnis

Goiânia – Goiás
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

Tavares, Camila.
T231o Óbitos por tuberculose em hospital terciário em Goiânia, Brasil [manuscrito] : estudo descritivo / Camila Tavares. - 2013.
 xiv, 123 f. : il., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. João Alves de Araújo Filho; Co-orientadora: Profª. Drª. Ana Paula Junqueira Kipnis.
Dissertação (Mestrado) – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2013.

Bibliografia.
Inclui lista de figuras, tabelas, quadros e fluxogramas, símbolos, siglas e abreviaturas.

Anexos.

1. Tuberculose pulmonar. 2. Tuberculose pulmonar – HIV - Mortalidade. I. Título.

CDU: 616.24-002.5

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros, a sabedoria se aprende
com a vida e com os humildes”
Cora Coralina

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Divina Izolina Tavares, como exemplo de pessoa e vida que me incentivou a lutar sempre pelo o que almejo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador prof.Drº. João Alves de Araújo Filho, primeiramente por ter mim “adotado” e acreditado em minha capacidade, pelos seus ensinamentos e pela confiança em mim depositada apesar de todos os percalços.

Agradeço em especial a Lilian Flores de Moraes, pelo seu apoio, incentivo, paciência e companheirismo.

Agradeço a minha co-orientadora, profa.Drª Ana Paula Junqueira Kipnis por ter aberto as portas para mim, nesta instituição.

Agradeço aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HDT, pela contribuição na separação dos prontuários e pela paciência.

Agradeço aos professores da banca de qualificação, profa. Drª. Adriana Oliveira Guillarde, prof.Drº. Marco Tilio Antonio Garcia-Zapata e o prof.Drº. André Kipnis pelas preciosas contribuições dadas a este trabalho.

Agradeço a minha amiga GiorgiaLay-Ang, pelo apoio quando aprovada ao mestrado e durante esta trajetória.

Aos meus Amigos Rodrigo César Assis Caixeta e Nilo Manoel Pereira Vieira Barreto pela amizade e incentivo.

Aos meus colegas Bruna Daniella de Souza Silva e Eduardo Martins de Sousa pelos seus ensinamentos.

Agradeço também ao minha irmã, Sara Tavares Fernandes e demais familiares e amigos que sempre me incentivaram e apoiaram ao longo desta etapa.

Através da Dra. Marília Dalva Turchi, a todos os funcionários, professores e colegas do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) pela oportunidade de realizar este curso de mestrado.

SUMARIO

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS, QUADROS E FLUXOGRAMAS	xiii
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xvi
RESUMO	xvi
ABSTRACT.....	xvi
1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 Histórico da TB	1
1.2 Epidemiologia da TB	4
1.3 Microbiologia do Mycobacterium tuberculosis (Mtb)	9
1.4 Transmissão da TB	12
1.5 Fisiopatologia da TB	12
1.6 Formas clínicas da TB	17
1.6.1 TB Pulmonar - Primária.....	18
1.6.2 TB pós-primária ou secundária	18
1.6.2.1 TBPulmonar.....	18
1.6.2.2 Tuberculose Extrapulmonar.....	19
1.7 Diagnóstico Laboratorial.....	22
1.7.1 Baciloscopiadireta.....	22
1.7.2 Cultura para micobactéria e teste de sensibilidade.....	23
1.7.3 Métodos de biologia molecular.....	23
1.7.4 Teste Tuberculínico (TT).....	24
1.7.5 Testes de liberação de IFN- (IGRA).....	24
1.8 Radiografia de tórax.....	25
1.9 Histopatológico.....	25
1.10 Coinfecção TB e HIV.....	25
1.11 Tratamento da Tuberculose.....	27
1.12 Hospitalização dos Pacientes com TB.....	29
1.13 Tendências e Estudos de Mortalidade.....	30
1.14 Causas de Morte.....	32
1.15 Óbitos por Tuberculose.....	33

1.15.1 Causas Múltiplas de Óbito por TB.....	33
1.16 Fatores Associados ao Óbito por TB.....	34
1.16.1 Fatores socioeconômicos.....	34
1.16.2 Estado Nutricional.....	35
1.16.3 Sexo e Idade.....	37
1.16.4 Comorbidades.....	38
1.16.4.1. Comorbidades Não Infecciosas.....	38
1.16.4.2. Comorbidades Infecciosas.....	39
1.17 Evidências Radiológicas.....	39
1.18 Duração dos Sintomas.....	40
1.19 TB e Tabagismo.....	40
1.20 TB e Etilismo.....	41
1.21 Aderência ao Tratamento e Cepas Multidroga Resistente.....	42
2 JUSTIFICATIVA	44
3 OBJETIVOS	46
3.1 Objetivo geral	46
3.2 Objetivos específicos	46
4 MATERIAL E MÉTODO	47
4.1. Desenho do Estudo.....	47
4.2. População e Local do Estudo.....	47
4.3. Critérios de Elegibilidade e de Exclusão dos Casos.....	47
4.4. Fonte de Informação.....	48
4.5. Valores de Referência.....	48
4.6. Análise Estatística.....	49
5 RESULTADOS	50
6 DISCUSSÃO	58
7 CONCLUSÕES	68
8 RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS	69

9 REFERÊNCIAS	70
ANEXOS	81
Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética, TCLE.....	81
Anexo 2 - Fichas de investigação	82
Anexo 3 - Artigo submetido	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência de tuberculose no mundo em 2009 [adaptado de World Health Organization(2010)].....	5
Figura 2. Tendência da evolução da tuberculose de 1990 a 2009 [adaptado de World Health Organization (2010)].....	6
Figura 3. Bacilo da TB em amostra de escarro – Ziehl-Neelsen [adaptado de Lawn&Zumla (2011)].....	9
Figura 4. Representação da parede celular do Mtb. A bactéria está envolta por uma membrana citoplasmática que permanece abaixo de peptidoglicano rígido (PG). A parede celular é composta por arabinogalactana, proteínas, lipoarabinomana (LAM), ácidos micólicos e glicolipídios. Adaptado de Gorocica et al. 2005.....	11

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FLUXOGRAMA

Fluxograma:

Fluxograma 1. Evolução do bacilo da TB (adaptado de Broschet al., 2002).....10

Quadros:

Quadro 1. Incidência da tuberculose no Brasil e regiões [adaptado do Ministério da Saúde & Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (2011), atualizado em 27/03/2012].....7

Quadro 2. Mortalidade da tuberculose no Brasil e regiões [adaptado do Ministério da Saúde & Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (2011), atualizado em 27/05/2011].....8

Tabelas:

Tabela 1. Idade, sexo, formas clínicas e coinfecção com HIV em pacientes que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.....51

Tabela 2. Resultado da Basciloscopia, Teste Tuberculínico e Cultura de material biológico de pacientes com TB que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.....52

Tabela 3. Características radiográficas de pacientes que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.....53

Tabela 4. Exames Laboratoriais realizados em pacientes com TB que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.....54

Tabela 5. Causas Imediatas registradas nas DO de pacientes com TB no HDT-HAA, 2008-2009.....55

Tabela 6. Doenças associadas a pacientes HIV+ que foram a óbito com TB no HDT-HAA, 2008-2009.....56

Tabela 7. Uso de Ventilação Mecânica por pacientes que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.....56

Tabela 8. Pacientes com TB que foram a óbito que apresentaram tabagismo e etilismo no HDT-HAA, 2008-2009.....57

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS Síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*)

BAAR Bacilo álcool ácido resistente

BCG BacillusCalmette-Guérin

CCR5 Receptor 5 da quimiocina CC, onde CC = duas unidades de cisteína

CCL-2 Quimiocina CC 2, onde CC= duas unidades de cisteína

CCL-3 Quimiocina CC 3, onde CC= duas unidades de cisteína

CCL-4 Quimiocina CC 4, onde CC= duas unidades de cisteína

CCL-5 Quimiocina CC 5, onde CC= duas unidades de cisteína

CD4 Receptor de linfócitos T helper

CD8 Receptor de linfócitos T citotóxico

CD14 Grupo de diferenciação 14 (do inglês Cluster Differentiation)

CR1 Grupo de diferenciação 1 (do inglês Cluster Differentiation)

CR3 Grupo de diferenciação 3 (do inglês Cluster Differentiation)

CR4 Grupo de Diferenciação 4 (do inglês Cluster Differentiation)

CXCL9 Quimiocina CXC -9, onde X = aminoácido e C cisteína

CXCL10 Quimiocina CXC - 10, onde X = aminoácido e C cisteína

CXCR4 Receptor 4 da quimiocina CXC, onde X = aminoácido e C = cisteína

DNA ÁcidoDesoxirribonucléico(do inglês, *deoxyribonucleic acid*)

DO Declaração de Óbito

DOT Tratamento Diretamento Observado (do inglês, *directly observed therapy*)

DPT Derrame Pleural Tuberculoso

E Etambutol

EI Esquema básico: rifampicina, pirazinamida e isoniazida

EIR Esquema básico reforçado: EI mais Etambutol

EII Esquema básico prolongado por mais 2 meses, para neurotuberculose

EIII Esquema de tratamento para multirresistente

H Isoniazida

HDT/HAA Hospital de Doenças Tropicais AnuarAuad

HIV Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *human immunodeficiency virus*)

IFN- γ Interferon gama

IL-12 Interleuceina 12
IMC Índice de Massa Corpórea
LAM Lipoarabinomananas
LM Lipomanas
MDR Multirresistente (do inglês, *multi-drug-resistant*)
MS Ministério da Saúde
Mtb *Mycobacterium tuberculosis*
OMS Organização Mundial de Saúde
PCR Reação em cadeia da polimerase (do inglês, *polymerasechainreaction*)
PG Peptídioglicano
PPD Derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*(do inglês, *purifiedproteinderivative*)
R Rifampicina
S Estreptomicina
SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMS Secretaria Municipal de Saúde
SNC Sistema nervoso central
TAAN Testes De Amplificação de Ácidos Nucléicos
TB Tuberculose
TBGI Tuberculose Gastrointestinal
TBMR Tuberculose Multirresistente
TBP Tuberculose Pulmonar
TBPI Tuberculose Pleural
TBXDR Tuberculose Extensivamente Resistente
TLR TollLike Receptor
TNF- α Fator de necrose tumoral alfa
TT Teste Tuberculíco
WHO World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)
XDR Extensivamente resistente (do inglês, *extensivelydrug-resistant*)
Z Pirazinamida

RESUMO

A tuberculose (TB) continua a ser um grave problema de saúde pública mundial, sendo a principal causa de morte em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida, e a terceira causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo. Esta situação é surpreendente uma vez que é uma doença que se trata adequadamente apresenta elevadas taxas de cura. Por isso, é importante caracterizar esses pacientes para identificar populações-alvo de medidas específicas visando reduzir mortes por tuberculose. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo para analisar os casos de mortes por tuberculose em um hospital público do Estado, referência para o tratamento de doenças infecciosas, localizado na região Centro-Oeste do Brasil, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2009. Houve 283 casos diagnosticados e notificados de tuberculose entre 2008 e 2009 com 39 mortes, resultando em um índice de letalidade de 13,8%. A média de idade de 42 anos e uma média de idade de 37 anos. A TB pulmonar foi a forma mais comum da doença (51,3% dos pacientes). Dos 39 pacientes que morreram de tuberculose, 56,4% ($n = 22$) foram coinfetados com HIV. As principais causas imediatas de óbito foram insuficiência respiratória aguda ($n = 12$) e sepse ($n = 8$). Anemia e hipoalbuminemia foram prevalentes no grupo, e 27 pacientes necessitaram de ventilação mecânica. Este estudo identificou que os pacientes internados que evoluíram para o óbito tinham as seguintes características: doença pulmonar bilateral, baixos níveis de hemoglobina e hematócrito, albumina, e a maioria dos co-infectados com HIV com admissão na UTI e ventilação mecânica(VM). Estudos prospectivos com o objetivo de analisar os fatores de risco para morte por tuberculose são necessários para entender melhor este processo.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) remains a serious global public health problem, being the main cause of deaths in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, and the third cause of death by infectious diseases throughout the world. This situation is surprising because it is a disease that if treated properly displays high rates of healing. It is therefore important to characterize these patients to identify target populations for specific measures seeking to reduce TB deaths. We performed a retrospective descriptive study to analyze the cases of TB deaths in a State public hospital, reference for treatment of infectious diseases, located in the Central-West region of Brazil, in the period of January 1st, 2008 to December 31th, 2009. There were 283 diagnosed and reported cases of TB between 2008 and 2009, and 39 recorded deaths occurred, resulting in a lethality index of 14%. Mean age of 42 years and a median age of 37 years. Pulmonary TB was the most common form of TB (51.3% of the patients). Of the 39 TB patients who died, 56.4% ($n = 22$) were co-infected with HIV. The main immediate causes of death were acute respiratory failure ($n = 12$) and sepsis ($n = 8$). Anemia and hypoalbuminemia were prevalent in this group, and 27 patients required mechanical ventilation. This study found that hospitalized patients who died had the following characteristics: bilateral pulmonary disease, low levels of hemoglobin and hematocrit, albumin, and those co-infected with HIV that has been admitted to the ICU required MV. Prospective studies aiming to analyze the risk factors for death from TB are needed to better understand this process.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Histórico da Tuberculose

A TB é uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade (Ducati RG et al., 2006). Estudos em tecidos moles e ósseos de múmias egípcias a 2050 a.C., tem evidências da TB em populações históricas e disponibilizado informações valiosas sobre a evolução do seu agente etiológico (Zink AR et al., 2003).

Há relatos de TB óssea em animais pré-históricos encontrados nos Estados Unidos datados de 17.000 a.C. e em ossos humanos na Alemanha de 8.000 a.C. A TB na coluna vertebral também foi encontrada em esqueletos egípcios de 3.500 a.C. (Ducati RG et al., 2006).

A análise de 483 esqueletos de Arica (Chile) e revisão de registros de dissecação de múmias demonstram uma taxa de prevalência de 1% para a TB entre os anos 2000 a.C e 1500 d.C. Casos de TB, no período 500-1000 d.C, correlaciona com sociedades totalmente agropastoris. Considerando apenas essas sociedades agropastoris, cerca de 2% de seus membros apresentaram lesões de tuberculose (Ducati RG et al., 2006).

Um segmento de DNA exclusivo para *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) foi identificado em um fragmento da lesão vertebral de uma menina de 12 anos de idade com doença de Pott de cerca de 1000 d.C. que institui a presença pré-colombiana de TB (Arriaza TB et al., 2005).

As micobactérias podem ser encontradas no solo, na água e acredita-se que algumas espécies sofreram mutações, possibilitando-as infectar animais. Com a evolução e adaptação as bactérias passaram a se instalar em mamíferos. Mediante a domesticação do gado de 10.000 a 12.000 anos atrás, a TB tornou-se mais frequente no homem, gerando uma hipótese de que houve a passagem desse patógeno para o homem,

ocorreu através do gado e que o *Mycobacterium bovis* é precursor do Mtb (Brosch et al., 2002).

No entanto, após a identificação do DNA e o sequenciamento gênico de várias espécies de micobactérias, essa teoria foi desconsiderada (Brosch R et al., 2002). As espécies foram agrupadas em dois complexos: complexo *Mycobacterium tuberculosis*, compostos por micobactérias distintas entre si, mas que possuem semelhanças fenotípicas, causadoras da doença em humanos e animais como o *M. canetti*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. bovis* e *M. tuberculosis*. E o complexo *Mycobacterium não tuberculosis*, composto por variantes da mesma espécie de bactérias ou espécies diferentes, mas que normalmente não afeta o homem, também denominadas de micobactérias atípicas (Brosch R et al., 2002).

Fatos da história sobre a TB evidenciam uma relação entre surtos da doença com o desenvolvimento da urbanização e com grande número de pessoas confinadas em um mesmo espaço. Dentre alguns exemplos, está a conquista dos romanos no século II de regiões da Europa, Ásia e África, no qual acredita estar associado à disseminação da doença. Fracastorius, médico italiano que viveu no século XV foi o primeiro a postular que a TB seria uma doença transmissível por contágio de acordo com Keers e Guthrie citados por Herzog (1998).

O primeiro a mencionar tubérculos como lesões características em pulmões e outros órgãos humanos e sua progressão para cavidades e úlceras, foi Sylvius de la Boe em Amesterdan (1617 -1655). Manget, Morton e Morgani a partir dos séculos XVII e XVIII através de autopsias dos pacientes, identificaram estruturas com aspecto de tubérculos nas vísceras de pessoas com tuberculose ativa. Posteriormente, a TB passa a ser mais bem compreendida e recebe o seu nome atual (Conde & Kritski, 2002; Kritski et al., 2005).

No século XV, o médico italiano Fracastorius foi o primeiro a postular que a tísica seria transmissível por contágio de acordo com Keers e Guthrie citados por Herzog (1998). Posteriormente, Jakob Henle, em 1844, na Alemanha, também postulou que a TB poderia ser contagiosa em certas circunstâncias.

Em 1882, Robert Koch, descobriu o causador da tuberculose, demonstrou pela primeira vez, usando de técnicas de coloração especiais, hastes delgadas - que chamou de bacilos da tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis* (Herzog, 1998).

No século XVIII a TB atingiu alta incidência e mortalidade de até 400 por 100.000 habitantes na Europa. Nas Américas, a mortalidade atingiu até 9000 por 100.000 habitantes entre os índios norte-americanos (Conde & Souza 2002; Kritski et al. 2005).

Na França, em 1900, Calmette e Guérin cultivaram em bile de boi, uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis*, que não gerava doenças em animais, e esta foi a primeira vacina utilizada contra a TB e até hoje, 113 anos depois, a vacina BGC (Bacilo Calmette-Guérin) é a única utilizada para imunizar contra formas graves de TB (Conde & Souza 2002; Kritski et al. 2005).

Após, 1940 com a descoberta dos antibióticos o tratamento da TB passou a ser efetivo. A estreptomicina foi o primeiro antibiótico a ser utilizado, e em 1960 foi instituído o esquema tríplice conseguindo cura de até 95% dos casos (Conde & Kritski 2002, Kritski et al 2005).

Com o desenvolvimento de antibióticos, a penicilina também foi utilizada no tratamento de combate a TB. Apesar de, esse fármaco ser eficaz no tratamento de várias doenças infecciosa mostrou ser ineficiente no tratamento da TB, pois as micobactérias produzem beta-lactamase, degradando a penicilina. Outros fatores como a espessa camada de lipídios em sua parede celular dificultava a entrada da penicilina e proteínas

de membrana celular da micobactéria, possuía pouca afinidade com a penicilina (Kritski et al, 2005).

No século XX a taxa de TB em todo o mundo começou a reduzir gradativamente, em decorrência da vacinação obrigatória da BCG, produzida por Calmette e Guérin (Conde & Kritski, 2002).

No entanto, na metade da década de 1980 houve um aumento da incidência de TB mundial, decorrente da pandemia causada pelo HIV (Human Immunodeficiency Vírus), agente etiológico da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana).

O HIV infecta, preferencialmente células que possuem o receptor CD4 (Cluster Differentiation 4) o que ocasiona a redução dos níveis de células CD4+ nos indivíduos infectados, consequentemente um quadro de imunossupressão o que favorece a instalação de várias doenças oportunistas, dentre elas a TB (Diedrich & Flynn, 2011).

A TB continua sendo uma doença infecciosa grave e com alta incidência em muitos lugares em todo o mundo. Várias pesquisas são desenvolvidas a fim de saber melhor os mecanismos imunológicos contra o bacilo, novas vacinas e fármacos, uma maior compreensão de fatores que favorecem o desenvolvimento da doença ou que dificultam a cura dos pacientes com TB, para que assim novas estratégias de controle da TB sejam melhores estabelecidas.

1.2 Epidemiologia

Atualmente, estima-se que existam mais de dois bilhões de pessoas, cerca de um terço da população mundial, infectadas com o Mtb. A TB é a terceira causa de óbitos por doenças infecciosas no mundo (World Health Organization, 2011a).

O número total estimado de casos novos de TB em 2008 foi de 9,4 milhões com incidência de 139 casos a cada 100 mil habitantes. Estima-se que 1,8 milhões de

pessoas mundialmente tenham morrido devido à TB em 2008 (World Health Organization, 2009b).

Em 2009, o número total estimado de casos novos de TB foi de 9,4 milhões, com incidência de 137 por 100 mil habitantes e foram estimadas 1,7 milhões de mortes por TB em todo mundo em 2009 (World Health Organization 2010/2011).

De todos os casos de TB mundial, 80% se concentram em vinte e dois países, com maioria na Ásia (55%) e África (22%). Os cinco países com o maior número de casos incidentes em 2009 foram: Índia (1,6-24 milhões), China (1,1-1,5 milhões), África do Sul (0,40-059 milhões), Nigéria (0,37-0,55 milhões) e Indonésia (0,35-0,52 milhões). Estima-se que 12% (1,1 milhões) dos 9,4 milhoes de casos de TB em 2009 eram pacientes HIV-positivos. Aproximadamente, 80% destes pacientes estavam na região Africana. A mortalidade estimada em 2009 em pacientes HIV + por TB foi de 400 mil casos como mostra a figura 1 (World Health Organization 2010/2011).

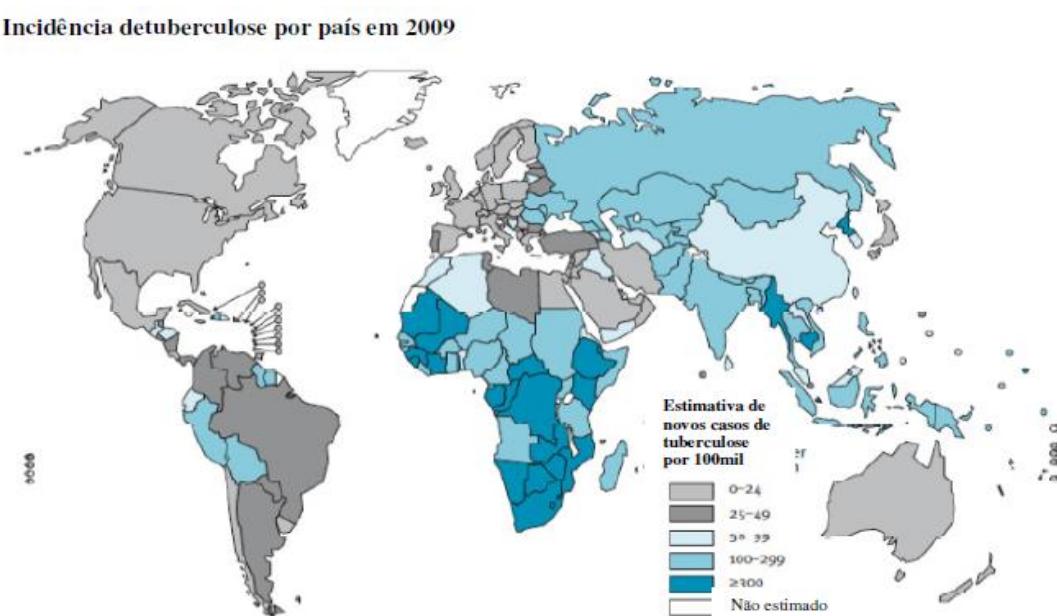


Figura 1. Incidência de tuberculose no mundo em 2009 [adaptado de World Health Organization(2010)].

Embora o número absoluto de casos por TB continue aumentando, quando se compara ao aumento populacional global há uma redução na taxa de incidência,

prevalência e mortalidade por TB. Tem se verificado que mortalidade e prevalência estão caindo lentamente, em torno de 1% ao ano, após um pico em 2004. A Figura 2 demonstra a evolução das taxas de mortalidade e prevalência (World Health Organization 2010/2011).

A redução na prevalência em 50% até 2015, além do aumento da identificação de casos novos e seus contatos, a diminuição do abandono do tratamento, a identificação dos portadores de HIV e de doença multirresistente são as principais metas da WHO a serem alcançadas (World Health Organization 2010/2011).

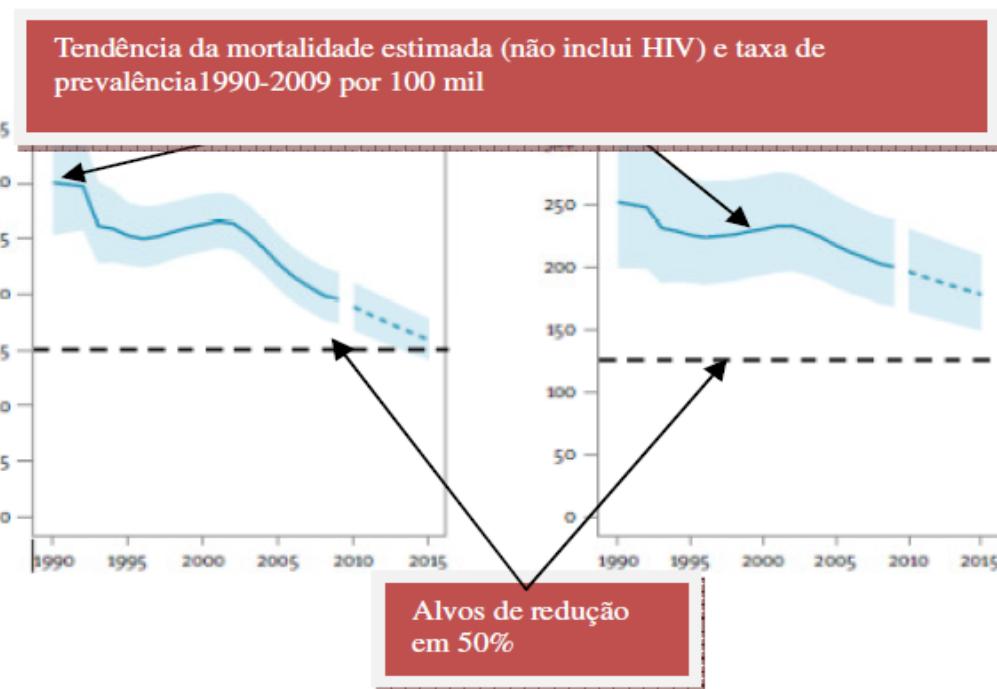


Figura 2. Tendência da evolução da tuberculose de 1990 a 2009 [adaptado de World Health Organization (2010)].

O Brasil ocupa o 19º lugar dentre o grupo dos 22 países responsáveis por 80% dos casos de TB mundial (World Health Organization, 2011). A distribuição dos casos está concentrada em 315 dos 5.564 municípios do Brasil, correspondendo a 70% da totalidade dos casos. O estado de São Paulo detecta o maior número absoluto de casos e

o estado do Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência (Sistema de Informação de Agravos e Notificações, 2010).

As maiores incidências ocorreram nos estados do Rio de Janeiro (71,8 a cada 100 mil habitantes), Amazonas (69,2 a cada 100 mil habitantes), Pernambuco (47,5 a cada 100 mil habitantes), Pará (46,2 a cada 100 mil habitantes) e Rio Grande do Sul (45,3 a cada 100 mil habitantes). Já as menores incidências ocorreram no Distrito Federal (11,7 a cada 100 mil habitantes), Tocantins (13,6 a cada 100 mil habitantes) e Goiás (14,6 a cada 100 mil habitantes). Estes dados estão representados de acordo com as regiões no quadro abaixo (Quadro1) (Ministério da Saúde, 2011).

Região	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
	taxa	taxa									
Norte	51,2	51	50	50,6	47,2	45,9	45,3	46,3	47,6	45,5	45,2
Nordeste	46	44,1	46,1	45,9	45,4	40,7	38,8	38,6	38,4	36,9	35,9
Sudeste	44,4	48,7	47,3	45,5	42,7	41,3	40,6	42,1	40,7	40,6	37,6
Sul	32,2	34,6	35,4	34,1	32,4	30,4	31,6	32,7	33	33,2	33
Centro-Oeste	28,7	26,3	27,1	24,7	25,3	24	23	23,3	22	22,6	22
Brasil	42,8	44,4	44,4	43,4	41,5	38,7	37,9	38,8	38,2	37,6	36

Quadro 1. Incidência da tuberculose no Brasil e regiões [adaptado do Ministério da Saúde & Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (2011), atualizado em 27/03/2012].

A taxa de mortalidade por TB no Brasil em 2008 foi de 2,6 casos a cada 100 mil habitantes. Em 2009 essa taxa caiu para 2,4 casos por 100 mil habitantes, sendo maior na região nordeste (3,0 a cada 100 mil) e menor na região centro-oeste (1,65 a cada 100 mil) (Quadro 2) (Ministério da Saúde & Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, 2011).

Região	2001		2002	2003	2004	2005	2006		2007	2008	2009	2010
	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa	taxa
Norte	2,9	2,3		2,5	2,4	2,3	2,3	2,3		2,4	2,4	2,2
Nordeste	3,1	3,2		3	3	3,1	3,1	3,1		3,1	3	2,8
Sudeste	3,7	3,4		3,2	3,1	2,7	2,7	2,6		2,7	2,6	2,6
Sul	2,3	2,2		2,1	2	1,8	1,7	1,7		1,8	1,7	1,6
Centro-Oeste	2	1,9		1,8	1,9	1,8	1,6	1,6		1,4	1,5	1,6
Brasil	3,1	3		2,8	2,8	2,6	2,6	2,5		2,6	2,5	2,4

Quadro 2. Mortalidade da tuberculose no Brasil e regiões [adaptado do Ministério da Saúde & Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (2011), atualizado em 27/05/20112].

No estado de Goiás foram notificados 830 novos casos de TB em 2008. A incidência foi de 14,2 casos a cada 100 mil habitantes e a taxa de mortalidade foi de 2,6 casos a cada 100 mil habitantes. O perfil predominante entre os pacientes era de homens (67,7%) de 29 a 64 anos (68,7%). A associação com alcoolismo ocorreu em 19,4%, representando fator de risco para abandono de tratamento (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

Em 2009, no estado de Goiás, foram notificados 875 casos novos de TB. A incidência foi de 14,8 casos a cada 100 mil habitantes com 2,5 óbitos a cada 100 mil habitantes. Goiânia e Aparecida de Goiânia exibiram maior número de casos. A secretaria Municipal de Saúde de Goiânia notificou 195 novos casos de TB em 2008; 246, em 2009; e 243 em 2010 (Ministério da Saúde & Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, 2011).

No Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad (HDT/HAA), foram notificados, pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica, 176 novos casos de TB em 2008, e 107 em 2009 (Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad & Serviço de Vigilância Epidemiológica, 2011).

Quanto ao perfil dos pacientes no estado de Goiás, pode se observar que a TB é mais prevalente no sexo masculino do que no sexo feminino 49,6 e 24,6, respectivamente por 100.000 habitantes. A faixa etária mais acometida é a do adulto jovem, com 93% da doença em maiores de 15 anos. Nos últimos anos, tem se observado um grande número de casos em idosos, uma tendência relacionada com o aumento de expectativa de vida. Em indivíduos com baixa escolaridade (1º grau incompleto ou completo); 35-64 anos de idade, a taxa de incidência no ano de 2010 foi aproximadamente 50 por 100.000 habitantes (Secretaria de Vigilância de Saúde & Ministério da Saúde, 2011). E na população indígena; na população carcerária; e em portadores de HIV (Ministério da Saúde, 2011).

1.3 Microbiologia do *Mycobacterium tuberculosis*

O principal agente etiológico da TB humana é o Mtb, uma bactéria aeróbica, intracelular facultativa que possui a forma de bastonetes retos e finos, imóveis e não esporulados, e não produzem toxinas. Eles medem de 1 a 4 μm de comprimento por 0,2 a 0,6 μm de diâmetro (Adler H et al. 2005) (Figura 3).

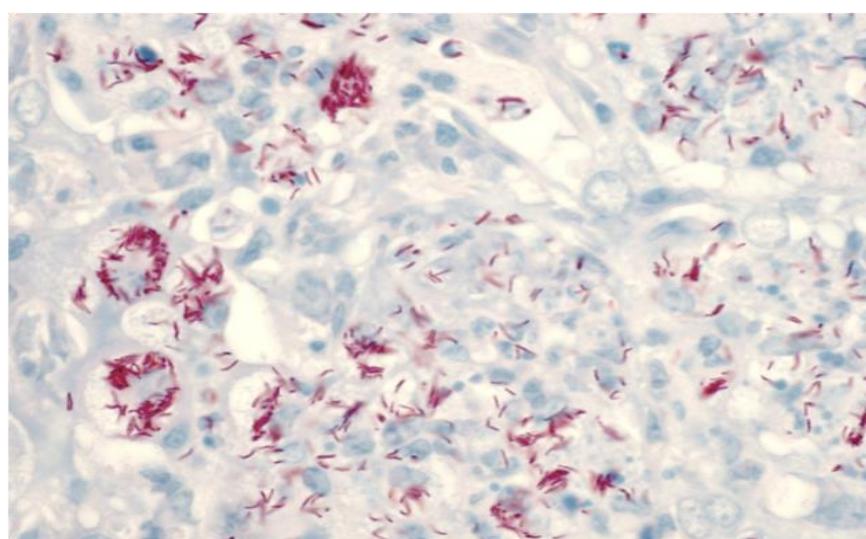
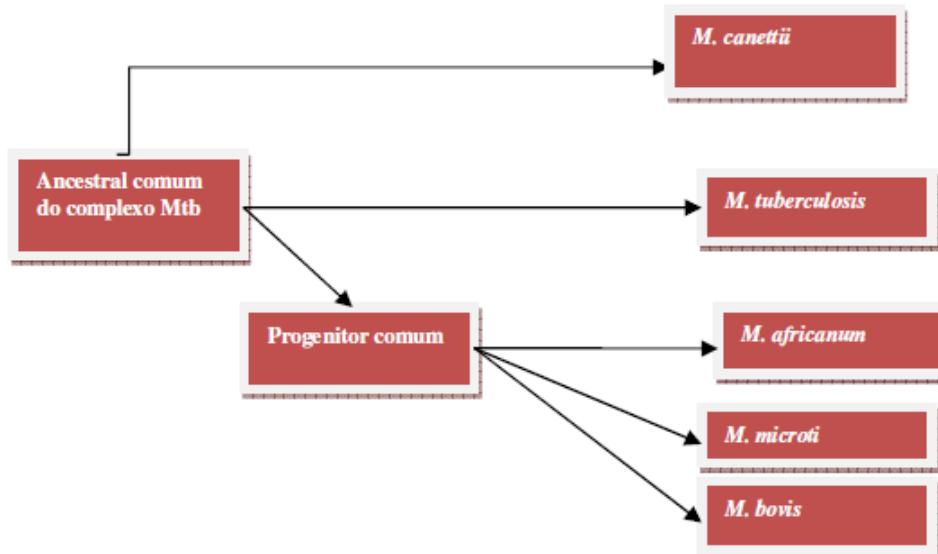


Figura 3. Bacilo da TB em amostra de escarro – Ziehl-Neelsen [adaptado de Lawn & Zumla (2011)].

O Mtb pertence a um complexo chamado Complexo *Mycobacterium tuberculosis* que compreende um grupo de seis espécies e subespécies que incluem o *M. africanum*, o *M. bovis*, o *M. canettii*, o *M. microti*, o *M. pinnipedii* e o *M. caprae*. Dentro das seis espécies apenas em dois primeiros desse grupo juntamente com o Mtb causam tuberculose em humanos (Roberts GD et al., 1991). Os membros desse complexo possuem características comuns, como o período de crescimento lento e a pouca variação genética, levando a hipótese de que são patógenos que derivam de um mesmo ancestral comum (Ernest JD et al., 1998).



Fluxograma 1. Evolução do bacilo da TB [adaptado de Brosch et al. (2002)].

O Mtb é resistente ao processo de coloração álcool-ácido, sendo classificado como um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e pode sobreviver na ausência quase total de água, durante semanas (Aderem & Underhill, 1999). Este bacilo apresenta, crescimento lento, duplicando se a cada 12-20h, em temperatura ideal de 34-38°C. Para o crescimento do Mtb é necessário realizar a cultura do bacilo em meio como por

exemplo: Lowenstein-Jensen (L-J) ou em meio ágar 7H10/7H11 Middlebrook e somente após 2-6 semanas de cultivo, nas condições apropriadas é possível sua visualização, mediante a formação de colônias (Miller LH , 2005).

A parede celular do Mtb é complexa e rica em glicolipídeos, polissacarídeos, lipídeos e proteínas que estão envolvidos na ativação e na regulação da resposta imune do hospedeiro (Collins & Kaufmann, 2001).

Uma variedade de lipídeos livres ligados à parte externa da parede celular e uma grande quantidade de glicolipídeos (como lipoarabinomananas (LAM) e lipomananas (LM)), estão ancorados na membrana plasmática. Intercaladas nessa rede existem uma quantidade significativa de proteínas que podem ser permanentes ou se encontram em processo de secreção. A LAM parece ter um importante papel na virulência das diferentes espécies de micobactérias (Briken V et al., 2004).

A camada de peptidoglicanos forma a base na qual estão ligados arabinogalactana, que são polissacarídeos ramificados nos quais se ligam lipídios, glicolipídios e peptidoglicanos adicionais, como apresentado na figura 1.

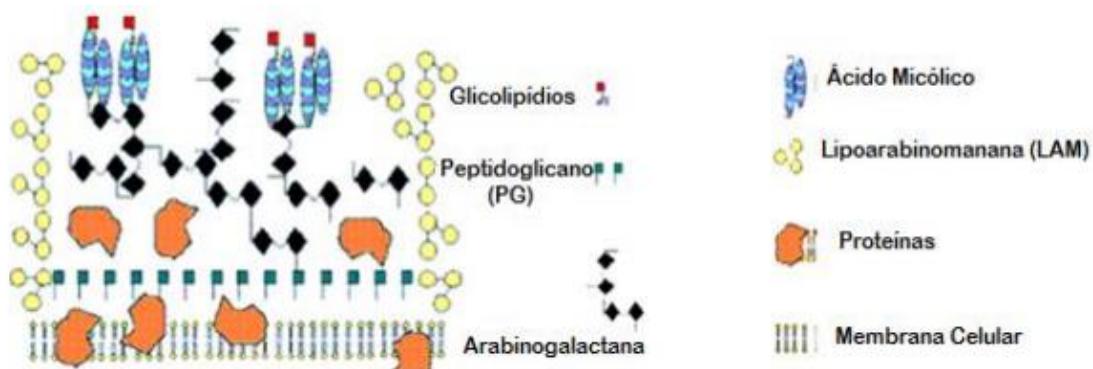


Figura 4. Representação da parede celular do Mtb. A bactéria está envolta por uma membrana citoplasmática que permanece abaixo de peptídioglicano (PG). A parede celular é composta por arabinogalactana, proteínas, lipoarabinomana (LAM), ácidos micólicos e glicolipídios. Adaptado de Gorocica et al. 2005.

1.4 Transmissão da Tuberculose

A tuberculose é transmitida de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar. A transmissão ocorre através da fala, do espirro, principalmente da tosse de um doente com tuberculose pulmonar bacilífera, pois este lança no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo. As gotículas mais pesadas depositam-se rapidamente no solo, enquanto que as mais leves podem permanecer em suspensão por diversas horas. Somente os núcleos secos das gotículas (Núcleo de Wells), com diâmetro de até 5 μm e com 1 a 2 bacilos em suspensão, podem atingir os bronquíolos e alvéolos, e aí iniciar a replicação (Kritski AL et al. 2005).

As gotículas médias são, na sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior, e removidas dos brônquios, através do mecanismo muco-ciliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico. Os bacilos que se depositam nas roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e, por isso, não desempenham papel importante na transmissão da doença. (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.5 Fisiopatologia da Tuberculose

Na maioria dos casos, após a infecção primária os indivíduos conseguem controlar o crescimento bacteriano, mediante o desenvolvimento de resposta imune celular específica, o que impede o desenvolvimento da doença ativa. Após dois anos subsequentes ao contato primário, aproximadamente 3 a 5% dos indivíduos desenvolverão a TB ativa. Posterior a esse período, a porcentagem para o desenvolvimento da doença pelo resto da vida é cerca de 5 a 10% (reativação endógena), nesse caso indivíduos infectados pelo bacilo (infecção latente) desenvolverão a tuberculose secundária, sendo o pulmão o principal órgão acometido

(Daffé & Ettienne, 1999). A probabilidade do estabelecimento da doença na infecção primária depende da virulência do bacilo, da carga bacilar e das características genéticas e imunológicas do indivíduo (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde 2010d).

A resposta imune na TB inicia com a chegada do Mtb nos pulmões. No espaço alveolar, existem macrófagos que correspondem à primeira linha de defesa do hospedeiro contra Mtb. O Cluster Receptor – 3 (CR3) do complemento atua como um dos principais receptores de interação inicial com a micobacteria. Vários outros receptores presentes nos macrófagos, tais como Cluster Receptor – 1 (CR1), Cluster Receptor – 4 (CR4), receptor de manose e Cluster Differentiation - 14 (CD14) também reconhecem a micobacteria (Aderem A, 1999). Outra célula importante da resposta imune inata contra a Mtb são as células dendríticas. O reconhecimento do Mtb por essas células acontece mediante os receptores CR3 e receptor de manose. Mas, ao contrário dos macrófagos elas são incapazes de suportar o crescimento intracelular da Mtb (Andersen P, 1997).

Acredita-se que os receptores TLRs (*Toll Like Receptors*), sejam importantes no reconhecimento da micobacteria no início da infecção ao ativar macrófagos e células dendríticas (Doherty & Ardite, 2004). O TLR-4 e em menor grau o TLR-2, reconhecem os seguintes componentes da Mtb: LAM e a lipoproteína de 19 kDa, respectivamente, cujo resultado dessa interação é a produção de citocinas pró-inflamatórias (Means TK et al., 1999).

Após o reconhecimento da Mtb pelo macrófago, há ativação de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, em particular o TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa) (Means TK et al., 1999). O TNF- α induz o macrófago a produzir

quimiocinas, principalmente CCL-2, 3, 4, 5 e CXCL9 e 10, o que auxilia no recrutamento de células para o local da infecção (Rios-Barrera VA et al., 2006).

Além disso, os macrófagos produzem IL-12 (interleucina-12), citocina muito importante para a ativação de linfócitos (Sano K et al., 1999).

Esse processo caracteriza uma etapa crítica, pois os receptores envolvidos no reconhecimento do Mtb são essenciais na ativação e direcionamento da resposta imune adaptativa. O Mtb reside, principalmente no interior de macrófagos, células com alto poder microbicida (Ardeleanu C et al., 2004). Dentro de 2 a 6 semanas após a infecção, ocorre o desenvolvimento da imunidade mediada por células, resultando em um influxo de linfócitos e macrófagos ativados para o local da lesão, favorecendo a formação do granuloma. Isso acontece em aproximadamente 80-90% dos indivíduos após o contato com o bacilo, onde desenvolvem uma resposta imune protetora, levando à eliminação ou à contenção da micobactéria (Raja A, 2004).

Durante o desenvolvimento do granuloma, os macrófagos evoluem para células epitelioides e células gigantes multinucleadas que junto aos linfócitos e polimorfonucleares, circundam os macrófagos infectados formando a região central do granuloma. Na periferia são observados linfócitos T e B que modulam a resposta dos macrófagos. Logo após, há a proliferação de fibroblastos e vasos sanguíneos que irão nutrir somente as regiões mais externas dessa estrutura granulomatosa. Com o passar do tempo e de acordo com o crescimento do granuloma, pode ocorrer necrose caseosa da região central (Ulrichs & Kauffmann, 2006).

O desenvolvimento da resposta imune adaptativa (específica) depende em grande parte da eficiência da resposta imune inata na indução da resposta adequada à contenção do microorganismo. Os linfócitos T auxiliar (CD4) e citotóxico (CD8) possuem importante participação no controle de tuberculose (Barnes PF et al., 1992).

Essas células são responsáveis pela produção de IFN- γ (Interferon gama), citocina responsável por potencializar a ativação de macrófagos (Junqueira-Kipnis et al., 2005). Macrófagos ativados possuem vários mecanismos micobactericidas efetivos, dentre eles estão a formação de reativos intermediários do oxigênio (por exemplo, H₂O₂) e do nitrogênio (como por exemplo óxido nítrico) (Walter & Lowrie, 1981). A importância desses compostos na destruição do Mtb tem sido relatada *in vitro e in vivo* (Chan J, 1992).

Outras células da imunidade inata também fazem parte da resposta imune contra a Mtb. Inicialmente, são os neutrófilos as primeiras células a chegarem ao local da infecção, em seguida as células NK (Natural Killer), linfócitos T e linfócitos B (Fleishmann J et al., 1986).

Classicamente, a resposta imune específica envolve a ativação de dois subtipos de linfócitos T auxiliares efetores, Th1 e Th2. Sabe-se que a resposta imune eficaz e protetora contra a tuberculose é a celular (tipo Th1), cujas citocinas produzidas ativam células que serão responsáveis pela eliminação do patógeno ou pela sua contenção, culminando na formação de granulomas que isolam o microrganismo (Flynn & Chan, 2001).

As citocinas produzidas na resposta imune humoral (tipo Th2) induzem a produção de anticorpos pelos linfócitos B e inibem a ativação de células, regulando a resposta imunológica Além disso, os anticorpos irão opsonizar o Mtb e suas proteínas secretadas, facilitando o reconhecimento pelas células do sistema imune (Flynn & Chan, 2001).

Os linfócitos TCD8 também são de grande importância na resposta imune adaptativa contra a Mtb (Chen ZW et al., 2009). Apesar da resposta celular desenvolvida por linfócitos TCD4 e TCD8 ajudar a limitar a replicação e disseminação

in vivo do Mtb, ela pode causar danos teciduais (Aderem & Underhill, 1999). Assim a progressão da doença está diretamente relacionada com o balanço entre a imunidade celular contra a Mtb e seus efeitos imunopatológicos (Raja A, 2004). No entanto, o sistema imunológico possui mecanismos que controlam a ativação exagerada de uma resposta imune durante uma infecção e acredita-se que esses mecanismos sejam responsáveis por atenuar o dano tecidual gerado na resposta imune ao patógeno, principalmente a antígenos persistentes (Mendez S et al., 2004).

Atualmente, sabe-se que linfócitos T reguladores, atuam nesse controle. As células T reguladoras, constituem uma subpopulação de linfócitos TCD4 que possuem alta expressão de CD25 (cadeia α do receptor da interleucina 2), FOXP3 (fator de transcrição necessário para diferenciação em células reguladoras) e são capazes de produzir citocinas reguladoras que inibem a resposta de outros subtipos celulares (Fontenot JD et al., 2005).

O sucesso ou fracasso da resposta imune protetora pode levar ao controle da infecção ou ao desenvolvimento da doença. A TB ativa foi inicialmente associada a um desequilíbrio entre a resposta Th1 e a resposta Th2 (Mosmam TR et al., 1986).

No entanto, o desenvolvimento da doença mostrou se mais complexo indo além do paradigma Th1/Th2 (Kidd P, 2003). Há ainda a participação da resposta Th17 (células T auxiliares produtoras de interleucina 17), caracterizada pela produção de citocinas proinflamatória como IL-17, associada à migração de neutrófilos (Laan M et al., 2003).

A mobilização de leucócitos para o local da infecção resulta no isolamento do macrófago infectado, levando à formação do granuloma, limitando a inflamação a um sítio específico e impedindo a sua disseminação (Algood HM et al., 2005).

O granuloma é o local de interação intensa e dinâmica entre macrófagos, células dendríticas e populações de linfócitos T e B, constituindo uma estrutura bem organizada (Tsai MC et al., 2006). Com a evolução da resposta imune os macrófagos atingem vários estágios de diferenciação, incluindo células gigantes multinucleadas, células epitelioides e de macrófagos espumosos (Peyron P et al., 2008).

Em humanos, a necrose caseosa gerada pela intensa resposta contra o bacilo é centralizada, sendo circundada por macrófagos e linfócitos T. É controverso, dizer se a transição do granuloma sólido para necrose caseosa representaria a produção da doença (Canetti, 1959) ou se seria uma consequência necessária à resposta imune que conceve e destruiu o bacilo (Canetti, 1955).

Nem todos os indivíduos infectados pelo Mtb irão desenvolver a TB doença. Fatores como silicose, infecção pelo HIV, diabetes, uso de álcool, tabagismo, imunossupressão por uso crônico de corticoides, tratamento com antagonistas do TNF- α entre outros, podem aumentar o risco de adoecimento (Lawn & Zumla, 2011).

1.6 Formas Clínicas da Tuberculose

A TB pulmonar (TBP) pode apresentar-se sob a forma primária e pós-primária (ou secundária). Os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento. Não raramente, a tuberculose manifesta-se sob diferentes apresentações clínicas, relacionadas com o órgão acometido. Desta forma, outros sinais e sintomas, além dos sintomas clássicos, podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (Kritski AL et al., 2005).

1.6.1 TB Pulmonar - Primária

Após a infecção pulmonar primária ou primoinfecção, 90 a 95% dos casos irão evoluir para controle com calcificação dos granulomas e os restantes 10 a 5 % evoluirão para doença aguda, com progressão do complexo primário. Geralmente, o desenvolvimento da doença ocorre nos primeiros cinco anos após a primoinfecção. (Kritski & Melo, 2007). As crianças são mais acometidas e clinicamente apresenta-se, geralmente em forma insidiosa. Estas apresentam irritadas, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência. Em adultos, a forma TB pulmonar é a mais frequente e dificilmente em pacientes imunocompetentes ela pode se disseminar via linfohematogênica e acometer outros órgãos (Burril J et al., 2007).

1.6.2 TB Pulmonar Pós-Primária ou Secundária

A TBP Pós-Primária na maioria dos casos corresponde à reativação de um foco latente. Ela pode se apresentar como TB pulmonar ou extrapulmonar, sendo esta última forma mais comum em crianças e imunocomprometidos (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.6.2.1 TB Pulmonar

As principais características clínicas são a tosse seca ou produtiva. A expectoração pode ser purulenta ou mucoide, com ou sem sangue (hemoptise). A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5 °C. A sudorese noturna e a anorexia são comuns. O exame físico, geralmente mostra características de doença crônica e emagrecimento, embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam ter TB pulmonar. Em exame radiológico, pode-se observar o típico infiltrado em lobo superior, cavitação, derrame pleural e, raramente, padrão miliar (Kritski & Melo, 2007).

1.6.2.2 Tuberculose Extrapulmonar

A TB extrapulmonar, ocorre por disseminação linfo-hematogênica podendo atingir gânglios linfáticos, sistema nervoso central (SNC), ossos, pleura, vias urinárias, sistema cutâneo, gastrointestinal, peritoneal e pericárdica. Os sinais e sintomas da TB extrapulmonar são dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos. Sua ocorrência aumenta entre pacientes com AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). As principais formas diagnosticadas em nosso meio são listadas a seguir (Kritski & Melo, 2007).

- Tuberculose Pleural: A tuberculose pleural (TBPl) é a forma de maior incidência entre indivíduos HIV soronegativo (HIV-). A ocorrência é maior em jovens e em 20% dos casos esta associada a TB Pulmonar ativa. A patogenia da TBPl, engloba a ruptura de um pequeno foco caseoso sub pleural, não detectável ao exame radiológico, e/ou a abordagem dos folhetos pleurais por disseminação hematogênica. O derrame pleural tuberculoso (DPT), pode se apresentar com sintomatologia aguda de febre, dor torácica, tosse predominantemente seca e diferentes graus de dispnéia, sempre na dependência do volume do derrame pleural e do tempo de instalação do mesmo, sendo diretamente proporcional ao volume e inversamente proporcional ao tempo de instalação (Gopi A et al., 2006).

Apresenta-se com dor torácica do tipo pleurítico. O quadro clínico clássico consiste na astenia, emagrecimento e anorexia em 70% dos pacientes e febre com tosse seca, em 60%. Eventualmente, assemelha-se clinicamente com pneumonia bacteriana aguda, e a dispnéia pode aparecer apenas nos casos com maior tempo de evolução dos sintomas. A cultura, associada ao exame histopatológico do fragmento pleural, permite o diagnóstico em até 90% casos. A positividade da baciloscopia e da cultura do líquido pleural são, respectivamente menores que 5% e 40% (Gopi A et al., 2006).

- Tuberculose Ganglionar Periférica: A tuberculose ganglionar periférica é a forma de maior frequência de TB extrapulmonar entre pacientes HIV soropositivos (HIV+) e crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos. As manifestações clínicas são: aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervicais anteriores e posterior, além da supra clavicular. A progressão dos focos bacilares na tuberculose ganglionar localiza-se com maior frequência na cadeia cervical anterior com leve predomínio à direita, embora qualquer cadeia linfodonal possa estar comprometida (Lopes AJ et al., 2006).

Em pacientes HIV +, o acometimento ganglionar tende a ser bilateral associado com maior acometimento do estado geral. Ao exame físico, os gânglios podem apresentar-se endurecidos ou amolecidos, aderentes entre si e aos planos profundos, podendo evoluir para fistulização espontânea, com a inflamação da pele adjacente. O diagnóstico é obtido por meio de aspirado por agulha e/ou biopsia ganglionar, para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos (Lopes AJ et al., 2006).

- Tuberculose Óssea-Articular: Esta forma de tuberculose é mais comum em crianças (10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância) ou em pessoas entre as quarta e quinta décadas. Habitualmente, a tuberculose óssea caracteristicamente é localizada, sendo uma das causas de monoartrite. Os ossos mais comprometidos são as vértebras, seguidas das epífises dos ossos longos. O joelho e o quadril são as articulações preferencialmente afetadas. Dor e aumento do volume articular são os achados mais frequentes, não sendo comuns sintomas gerais de infecção. A dor é de instalação insidiosa e lentamente progressiva, sendo o sintoma mais importante. O quadro clínico consiste em dor lombar, dor a palpação e sudorese noturna. A patologia consiste no bacilo se instalar inicialmente na porção anterior do corpo vertebral, com

destruição desta parte do osso. Assim, a vértebra tende a tomar a forma de uma cunha, levando à cifose, característica do mal de Pott (Andrade & Pereira, 2012).

- Tuberculose Gastrointestinal: A TB gastointestinal (TB GI), atingem ambos os sexos sem igual proporção e é mais comum na quarta década de vida (Chong & Lim, 2009). Corresponde de 3-5% das formas de TB extrapulmonar. Geralmente, a incidencia da TB GI, depende da gravidade da TB pulmonar e em casos fatais de TB pulmonar de 55-90% tem se a presença de TB gastrointestinal (Chong & Lim, 2009). As Manifestações de TB GI, podem ser divididas em três categorias: forma ulcerativa (60%), forma hipertrófica (10%) e 30% que se assemelham a doenças malignas. As manifestações, dependem do sistema imunológico do hospedeiro. A forma ulcerativa ocorre em pessoas com uma reduzida resposta imune, enquanto que a forma hipertrófica ocorre em individuos com resposta imune excessiva. A cura muitas vezes resulta na formação das estenoses fibróticas, especialmente se as ulcera forem profundas e circunferencial (Chong & Lim, 2009).

- Tuberculose no Trato Urinário: A TB genitourinária, ocorre em 4-8% de indivíduos com tuberculose pulmonar não infectado com HIV. Em 25% dos pacientes com TB no trato urinário, teve TB pulmonar diagnósticado e 25-50% tem sinais compatíveis com diagnóstico de TB antiga. Dos pacientes diagnosticados com TB urinária, 75% apresentam disúria, dor lombar, noctúria, hematuria e piúria e 10% tem queixas de cólica renal. Inicialmente, o bacilo alcança o sistema urinário através de disseminação linfo-hematogênica, implantando-se no córtex renal, onde se multiplica. O processo patológico avança pelas pirâmides até atingir o sistema coletor e consequente, comprometimento de cálices, pelves, ureteres e bexiga. O processo infeccioso a seguir, pode evoluir para lesões cavitadas para dentro do sistema calicial, ocorrendo então disseminação do bacilo para a pelvis renal, ureteres, bexiga e órgãos genitais. A

presença do granuloma culmina com a formação de áreas de retração fibróticas com estenose pélvica e progressiva disfunção renal (Tanthanuch M et al., 2010).

- Tuberculose no Sistema Nervoso Central (SNC): A incidência da TB no SNC reduz após a vacinação com BCG e com a introdução de quimioterapia antituberculosa em pacientes com TB latentes HIV +. Nesses pacientes, a coinfeção HIV/AIDS e a TB no SNC corresponde até 10% dos casos de TB. (Andrade & Pereira, 2012). O acometimento do SNC pelo Mtb é uma das formas de doença mais temidas nos primeiros anos de vida. As sequelas neurológicas são comuns e é reconhecido que o prognóstico depende do diagnóstico oportuno, ou seja, quando maior a demora no início do tratamento, maior é a probabilidade dos danos neurológicos irreversíveis (Gusmão-Filho FAR, 2001). Apresenta um quadro clínico, comumente, de início insidioso, embora alguns casos possam ter um começo abrupto, marcado pelo surgimento de convulsões. (Thwaites GE et al., 2004).

1.7 Diagnóstico Laboratorial

1.7.1 Bacilosscopia direta

A técnica utilizada em nosso meio para a pesquisa do bacilo álcool ácido resistente (BAAR) é a coloração de Ziehl-Neelsen. A bacilosscopia no escarro é indicada para diagnóstico de TB em casos suspeitos e para acompanhamento durante o tratamento. O escarro possibilita o diagnóstico de 60 a 80% dos casos de TB pulmonar. A coloração pode também ser realizada em outros fluidos biológicos, como urina, líquor, líquido pleural, líquido peritoneal e líquido sinovial (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

Pode-se realizar o escarro induzido, quando o paciente não consegue produzir escarro, apresentando sensibilidade semelhante ao lavado bronco alveolar. A técnica de

centrifugar a amostra de escarro aumenta a sensibilidade do método, porém aumenta a complexidade e custo do exame (Lange & Mori 2010; Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.7.2 Cultura para micobactéria e teste de sensibilidade

A técnica mais utilizada e de menor custo é a semeadura em meio sólido, Löweinstein-Jensen. A desvantagem é a demora do resultado, em média 27 dias. Os meios líquidos são mais sensíveis e rápidos, demorando aproximadamente 12 dias na detecção do Mtb, porém são mais dispendiosos. A cultura é indicada em caso de suspeita clínica de TB pulmonar com baciloscopia negativa, bem como TB extrapulmonar. A cultura com teste de sensibilidade está indicada para diagnóstico de TB em pacientes HIV +; ao final do segundo mês de tratamento com baciloscopia positiva; e para retratamento após falência ou reinício após abandono. Nos casos de TB pulmonar com baciloscopia de escarro negativa, a cultura aumenta em até 30% o diagnóstico de TB doença (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.7.3 Métodos de biologia molecular

- **Teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN):** pode ter sensibilidade de até 95% no escarro ou lavados broncoalveolar. Fornece o resultado rapidamente, em 24 a 48 horas, porém apresenta uma grande variedade na acurácia. Atualmente foi aprovado apenas para o diagnóstico de TB pulmonar em alguns países desenvolvidos (Lange & Mori, 2010).

- **Xpert® Mtb/rifampicina (R):** a OMS recomenda para o diagnóstico de TB resistente, porém até o momento ainda não foi incorporado pelo programa brasileiro do Ministério da Saúde. Esse teste utiliza o método de PCR para detectar simultaneamente

o material genético do Mtb e mutações associadas à resistência a R. Apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 97,9% em amostras negativas à baciloscopia (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real:** sensibilidade de 80% e especificidade superior a 95% em amostras respiratórias com baciloscopia negativa (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.7.4 Teste Tuberculínico (TT)

Derivado proteico purificado (*purified protein derivative*, PPD), um extrato de Mtb filtrado, é administrado por via intradérmica e mensura a resposta imune celular, representada por endurecimento cutâneo local. Utilizado como triagem para avaliar resposta imune contra Mtb, é um marcador de infecção pelo Mtb que não distingue infecção passada ou presente. A sensibilidade do teste tuberculínico (TT) parece ser em torno de 77%, segundo estudos atuais. O TT é positivo quando maior ou igual a 10 mm em indivíduos HIV- (HIV negativo). Em pacientes HIV positivos o TT é considerado positivo quando maior ou igual a 5mm (Lange & Mori 2010; Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.7.5 Testes de liberação de IFN- γ (IGRA)

Detecta a produção de IFN- γ secretado contra os抗ígenos específicos (ESAT-6 e CFP-10) do Mtb utilizando sangue periférico. Existem dois testes comerciais, o QuantiFERON-Gold, que mensura os níveis de IFN- γ em UI/mL, e o T-SPOT (ELISPOT), que mensura o número de células que liberam o IFN- γ . Assim como o TST, o IGRA não distingue TB doença de apenas infecção, porém alguns estudos relatam maior especificidade, principalmente em indivíduos sem imunossupressão. Em indivíduos imunossuprimidos, o IGRA parece ser mais sensível que o TST no

diagnóstico de infecção por Mtb, portanto superior para detectar TB latente nesse grupo (Lange & Mori 2010; Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.8 Radiografia de tórax

A radiografia do tórax deve ser solicitada para todos os casos suspeitos de TB. A forma clássica da apresentação pulmonar é o infiltrado em segmentos posteriores de lobos superiores, muitas vezes com cavitação. Aproximadamente, 15% dos pacientes com TB podem não apresentar alterações radiológicas e em indivíduos HIV positivos esse número pode chegar a 20% (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.9 Histopatológico

Nas formas extrapulmonares ou pulmonares atípicas, utiliza-se o histopatológico. A presença do granuloma com necrose caseosa é característica de TB. Em imunossuprimidos, como pacientes com HIV/AIDS, a necrose é menos frequente, porém a presença do Mtb no granuloma é mais frequente (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.10 Coinfecção Tuberculose e Vírus da Imunodeficiência Humana

A TB e a AIDS são as duas principais causas de doenças infecciosas associadas a mortalidade no mundo e estão indissoluvelmente juntas, desde o início da epidemia HIV/aids, sendo um dos maiores desafios para o controle da tuberculose (Friedlan G et al., 2007; Lawn SD et al., 2011). Entre os pacientes infectados pelo HIV a TB é a principal causa de morte. A estimativa global de morte por essa coinfecção, segundo a

OMS, é duas vezes maior do que em pacientes com TB sem HIV (World Health Organization, 2011b).

A imunossupressão aumenta o risco da reativação da infecção latente e a rápida progressão para a TB ativa (Aaron L et al, 2004). A TB é comum entre os infectados pelo HIV, principalmente entre aqueles com baixos níveis de células TCD4+ (Jaryal A et al., 2011).

Dentre os 9,4 milhões de novos casos de TB no mundo em 2008, 1,4 milhões ocorreram em indivíduos com HIV, e entre as 1,8 milhões de mortes por TB em 2008, 500 mil ocorreram em indivíduos HIV + (World Health Organization, 2009b).

Em 2009, dos 9,4 milhões de casos incidentes de TB, estima-se que 1,1 milhões (12%) eram pacientes HIV +. Dos casos HIV + com TB, aproximadamente 80% estavam na região africana. A mortalidade estimada por TB em pacientes com HIV foi de 400 mil casos em 2009 (World Health Organization 2010/2011). A combinação desses dados sugere que, a cada cinco pessoas coinfetadas com HIV e TB, uma morre (UNAIDS, 2010).

A coinfecção entre o Mtb e o HIV, constitui agravo importante na saúde pública e tem contribuído para o aumento dos índices de morbimortalidade por TB (Albuquerque MFM et al., 2007). E, sobretudo, ainda é alto o número de indivíduos com TB que não realizam a sorologia para o HIV (Lins TBA et al., 2012).

A coinfecção é favorecida pela progressiva disfunção do sistema imune causada pelo HIV que compromete a imunidade celular mediada pelos linfócitos TCD4+, tornando estas células incompetentes na defesa contra o Mtb. A TB, por sua vez, acelera a replicação viral por meio de vários mecanismos dentre os quais a produção do Fator de Necrose Tumoral (Naniche D et al., 2011).

Apesar dos indivíduos infectados pelo HIV, poderem apresentar sintomas clássicos da TB como febre, sudorese noturna e perda de peso, na maioria dos casos a doença é oligossintomática ou assintomática, especialmente nos países em desenvolvimento, onde existe uma elevada carga de infecção por HIV e TB. Pacientes HIV + com TB são menos propensos a ter a doença pulmonar cavitária do que os não infectados pelo HIV, sendo que 22% dos coinfetados portadores de TB pulmonar apresentam radiografia de tórax normal. Ainda, pessoas infectadas com HIV são mais propensas a desenvolver a forma extrapulmonar da doença e 40% a 80% destas têm a TB extrapulmonar em comparação com as não infectadas (10% a 20%) (Sterling TR et al., 2010).

Na coinfecção, o diagnóstico da TB é realizado normalmente, utilizando-se os mesmos meios diagnósticos (radiografia de tórax e bacilosscopia de escarro). Acrescenta-se, apenas a cultura para micobactérias do sangue e da urina para identificação de micobactérias, assim como os bacilos resistentes, mais prevalentes nos pacientes soropositivos para HIV, havendo necessidade de determinar a sensibilidade das drogas (Conde & Kritski, 2002).

1.11 Tratamento da Tuberculose

O índice de cura da TB é superior a 90% dos casos quando tratada adequadamente. A OMS recomenda dois esquemas padrão para o tratamento da TB, ficando a escolha a critério de cada país. Ambos são compostos de duas fases, uma intensiva (2HRZE), com duração de dois meses, seguida de uma fase continua (4HR), com doses supervisionadas (DOTS) e duração de quatro meses. A diferença entre os dois esquemas de tratamento, consiste na frequência da dosagem da medicação durante

a fase intensiva, pois em um utiliza se doses diárias, enquanto em outro, é de três vezes por semana (World Health Organization, 2009a).

Estudos prévios mostram diferença nas taxas de falha e recidiva, porém, taxas de resistência adquirida às medicações foram maiores em pacientes que receberam a frequência de dosagem de três vezes por semana, quando comparada aos que receberam doses diárias (World Health Organization, 2009a).

No Brasil, a partir de 2010, foi associado o etambutol ao esquema tríplice (composto por isoniazida, rifampicina e pirazinamida) anteriormente vigente. Esse esquema é indicado para todos os casos novos, exceto TB do sistema nervoso Central (SNC). O tratamento é oferecido gratuitamente pelo Ministério da Saúde nos postos de saúde. O DOTS (Tratamento Diretamente Observado) é feito no Brasil, principalmente nos dois primeiros meses do tratamento (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

Na TB multiresistente (TBMR) é definido quando o bacilo é resistente, pelo menos, à isoniazida e à rifampicina. O esquema segue a seguinte escala: 2 meses com Estreptomicina, 5 vezes por semana, mais Etambutol, Levofloxacina, Pirazinamida e Terizidona em doses diárias; seguido de 4 meses com Estreptomicina, 3 vezes por semana, mais Etambutol, Levofloxacina Pirazinamida e Terizidona em doses diárias; seguido de 12 meses com Etambutol, Levofloxacina e Terizidona em doses diárias (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

A Tuberculose Extensivamente Resistente (TBXDR) que além de ser TBMR, é também resistente a qualquer uma das fluorquinolonas e, pelo menos, a uma das três drogas injetáveis de segunda-linha (capreomicina, canamicina, ou amicacina), terá esquema de tratamento de acordo com a sensibilidade do bacilo (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância e Saúde, 2010d).

1.12 Hospitalização dos Pacientes com TB

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose prevê que o tratamento deve ser feito em regime ambulatorial sob supervisão, no serviço de saúde mais próximo da residência do doente (Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2011).

A hospitalização dos casos de tuberculose continua sendo uma necessidade em todos os países. Nos países desenvolvidos, a principal causa de internação é a falência do tratamento, a não adesão ao mesmo, principalmente entre os sem-teto, os alcoólicos e os usuários de drogas. Nos Estados Unidos da América, metade dos pacientes hospitalizados por tuberculose era sem-teto e 80% desta população, foram hospitalizados mais de uma vez, contra 8% de outros pacientes. Também o tempo de internação foi maior nesta população, com uma mediana do tempo de permanência de 18 dias, contra 12 dias dos outros pacientes. Os sem-teto podem ser internados menos se for dado aos mesmos o acesso à assistência médica, proporcionando precoce detecção e tratamento da infecção tuberculosa e da doença e da infecção pelo HIV (Marks SM et al., 2000).

Proporcionar habitação e serviços sociais, pode também reduzir uso do hospital aumentar as taxas de conclusões terapêuticas. Nos países em desenvolvimento, as principais causas de hospitalização são o mau estado geral e a caquexia, quadros indicativos de uma fase mais adiantada da doença. Isso ocorre, principalmente por falhas no processo de busca do caso que não conseguem identificá-los, nas fases iniciais da TB (Nogueira PA, 2001).

A hospitalização é recomendada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose apenas em casos especiais e de acordo com as seguintes prioridades:

meningoencefalite; indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose; complicações graves da tuberculose ou de comorbidades; intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório; intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves; estado geral que não permita tratamento em ambulatório; em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior probabilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência (Nogueira PA et al., 2001).

1.13 Tendências e Estudos de Mortalidade

Para o estudo da distribuição da TB os indicadores epidemiológicos mais utilizados são o risco medio anual de infecção pelo bacilo, a incidência e a mortalidade.

O risco medio anual de infecção, realizado em uma mesma população durante certo período de tempo, utiliza como parametro a reatividade cutânea ao TT (Teste Tuberculínico), sendo pouco específico (Kritski AL et al., 2005).

A incidência que corresponde ao numero de casos novos por ano, é talvez o melhor indicador epidemiológico, mas depende do sistema de informação e dos critérios usados para a definição de caso, sendo limitado pela subnotificação (Kritski AL et al., 2005).

A mortalidade é um indicador valioso porque possibilita comparações entre dados locais e internacionais, embora esteja sujeito a erros ligados aos sistemas de registro, erros de diagnósticos ou falhas no preenchimento do atestado de óbito (Vranjac A, 1980).

Em relação às doenças consideradas evitaveis, ou seja, aquelas para as quais existem recursos tecnologicos capazes de evitar a sua ocorrência, medidas de mortalidade vem sendo utilizados como “evento sentinelas”, e servem para monitorar o efeito dos serviços de saúde (Silva & Boéchat, 2005).

As estatísticas de causas de morte são tradicionais e ao mesmo tempo uma das mais importantes dentre as informações para o setor de saúde (Laurenti & Mello Jorge, 2003), constituindo-se em importante subsídio para o planejamento local, regional e nacional (Santo AH, 2003). Os dados de mortalidade são fundamentais para a elaboração de políticas de saúde e para a organização dos serviços, além de servirem como base para a presença de doenças e elaboração de medidas específicas a população alvo.

A AIDS, doença emergente, certamente contribui para a elevação do coeficiente de mortalidade por TB. Desde sua detecção no Brasil, em 1980, até 1997, registrou-se crescimento acelerado da incidência de casos de AIDS, com alta letalidade. A partir daí, passou haver desaceleração no crescimento da epidemia, bem como a diminuição de número de óbitos (Ruffino-Netto A, 2002).

Ficou conhecida como transição epidemiológica a mudança do padrão de mortalidade, com maior declínio das doenças infecciosas e uma considerável diminuição da mortalidade nos primeiros anos de vida. Passou a predominar a mortalidade em adultos e idosos prevalecendo as doenças não infecciosas: cardiovasculares, neoplasias, diabetes e outras (Laurenti R, 2003).

Nas décadas recentes, vem sendo observado o aumento da expectativa de vida e o consequente envelhecimento da população brasileira (Paes NA, 2004), o que também significa obstáculo a mais na administração e o planejamento dos recursos da saúde (Monteiro FGM, 2004).

Carmo et al. (2003), destacam as tendências de redução da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e o aumento das causas crônico-degenerativas e agravos relacionados aos acidentes e violência. Porém, lembram que várias doenças transmissíveis não deixaram de ser um problema, entre elas a TB.

1.14 Causas de Morte

Tradicionalmente, as mortes são estudadas atribuindo-se uma só causa a cada óbito. A relação de causas gera as estatísticas de mortalidade, que têm larga utilização para o diagnóstico de saúde, planejamento, prevenção de doenças e agravos e acompanhamento de tendências de doença, entre outras. As estatísticas de uma só causa possuem as seguintes vantagens: são simples, servem para gerar hipóteses, permitem a comparabilidade entre grupos de pessoas ou áreas geográficas, prestam-se bem a estudos de tendências (Ordobás M et al., 2003). A maioria dos países usam somente a causa de morte em estatísticas de mortalidade (Goldacre MJ et al., 2003).

O modelo atual de Declaração de Óbito, adotado em todo o país, reproduz o padrão internacional proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2009). A causa básica de morte é selecionada a partir das informações que o médico escreve no item VI – “Condições e causas de óbito” da Declaração de Óbito (DO). Este item contém duas partes. A Parte I destina-se às informações sobre a doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte, sendo composta por quatro linhas, com a recomendação de que se anote somente um diagnóstico por linha, na primeira linha deve ser anotada a causa que conduziu diretamente à morte, sendo as outras linhas destinadas ao registro das causas antecedentes. A Parte II deve ser utilizada quando existirem outras causas significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém na cadeia descrita na Parte I. As causas que são produzidas pela causa básica (Parte I) tenham sido denominadas “causas consequenciais”, e as causas da Parte II “causas contribuintes” (Santo AH et al., 2003).

1.15 Óbitos por Tuberculose

Segundo as diretrizes da TB, a ocorrência do óbito deveria ser fato raro. Por este motivo, recomenda-se o estabelecimento de uma vigilância que qualifique a informação através da verificação de óbitos. Demonstrando, principalmente características da letalidade como um indicador de qualidade e oportunidade de tratamento (Castelo-Filho A et al, 2004).

Além disso, para Prata (1992), as interpretações das mortalidades estão diretamente relacionadas com o grau de desenvolvimento econômico local. Por isso, o perfil epidemiológico da mortalidade pode ser considerado como resultado de um processo dinâmico onde as variáveis são interdependentes e podem ter um peso diferenciado de acordo com o local, a sociedade e com o tempo histórico. A análise do índice de mortalidade possibilita simultaneamente a adoção de medidas preventivas e a questão da difusão de tecnologias de controle.

A Organização Mundial de Saúde recomenda que as estatísticas sobre mortalidade sejam apresentadas por meio da causa básica de morte, porém a necessidade de informação mais abrangente sobre os eventos letais determinou o estudo da mortalidade com base em todas as causas de morte registradas na declaração de óbito. Assim, além da causa básica de morte são acrescidas as complicações da doença e outros eventos contribuintes sem relação com o processo que levou diretamente à morte (Santo AH, 2006).

1.15.1 Causas Múltiplas de Óbito por TB

Embora, seja de grande importância à utilização do conceito de causa básica nas análises de mortalidade, este enfoque apresenta algumas limitações devido a uma perda considerável de informações contidas nas declarações de óbito (DO) quando se ignoram

outras causas ou diagnósticos mencionados no atestado de óbito (Santo AH, 1988). Muitas afecções mencionadas frequentemente na DO não aparecem como causas mais comuns de morte nessas estatísticas.

Além disso, com o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento da população, essa perda torna-se ainda mais relevante, pois acompanhando essas mudanças, as doenças crônico-degenerativas têm se tornado importantes causas de morte. Devido ao curso prolongado dessas doenças e, muitas vezes, pelo fato de apresentarem etiologia comum, essas afecções crônicas aparecem simultaneamente mencionadas nas DO (s), elevando o número de diagnósticos informados (Mackenbach JP et al., 1995).

A análise da mortalidade sob o enfoque das causas múltiplas de morte permite a identificação de doenças presentes no momento da morte e que podem ter participado no processo que evoluiu para o óbito. Dessa forma, há um melhor conhecimento das causas de morte e essa informação, além de poder ser obtida a partir das causas mencionadas nas DO(s), pode ser também pesquisada em prontuários médicos, laudos de necropsia ou resultados de exames laboratoriais (Westerling R, 1995).

1.16 Fatores Associados ao Óbito por Tuberculose

1.16.1 Fatores socioeconômicos

Em relação aos fatores de risco que favorecem os óbitos por TB, estudos apontam que os níveis econômicos são inversamente proporcionais ao risco de mortalidade em pacientes com TB e vários trabalhos já identificaram o aumento de morte por TB em regiões durante o período de guerra e de fome em que as condições de vida são absolutamente extremas, limitadas principalmente de uma dieta alimentar saudável (Clarke M, 2000).

Estudo realizado no Rio de Janeiro em 1991 mostrou um evidente predomínio de frequências e coeficientes mais elevados de mortalidade por tuberculose nas regiões onde predominam populações de baixa renda. Entre os indicadores sociais, o número de cômodos por domicílio foi o indicador mais sensível para revelar (de modo inverso) o enlace entre as esferas social e biológica, no desenvolvimento da tuberculose e na sua mortalidade (Vicentin G, 2002).

Fatores socioeconômicos também aumentam as probabilidades de desfechos desfavoráveis. 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. No estudo realizado por Orophino et. al.(2012) também reafirma isso. Neste trabalho, 63,4% dos pacientes tinham renda inferior a três salários mínimos, o RR entre pacientes com TB de baixa renda em morrer foi de 11,43.

1.16.2. Estado Nutricional

É importante considerar que a desnutrição pode aumentar o risco de desenvolvimento de TB. O mecanismo de proteção imune do hospedeiro durante a infecção pelo Mtb depende criticamente da efetiva interação entre macrófagos e linfócitos T juntamente com a ação conjunta das citocinas. Diversos estudos tem demonstrado que o mau estado nutricional pode levar à imunodeficiência secundária e aumenta da suscetibilidade a infecções. O aumentado risco para o desenvolvimento de TB na primo-infecção ou infecção latente, pode ser resultado da alteração da resposta imunológica do hospedeiro em decorrência da mau estado de nutrição (Albuquerque MFM et al., 2007).

Em um estudo realizado na Noruega, avaliaram se fatores de risco para o desenvolvimento da TB. Teve uma duração de onze anos e houve a participação de

1.717,655 noruegueses maiores de quinze anos. Neste estudo, foi identificado que o IMC (Índice de Massa Corpórea) entre indivíduos que possuía menor BMI, foi quatro vezes mais suscetível em desenvolver TB quando comparado aos indivíduos com BMI maior que o recomendado, sendo que a idade, sexo e achados radiológicos foram fatores independentes para o desenvolvimento de TB (Abuaku B et al., 2010).

Outro estudo realizado em Londres verificou que asiáticos Indus tem um fator de risco aumentando em desenvolver TB quando comparado aos asiáticos mulçumanos. O fator de risco está associado aos hábitos alimentares. Os indus em sua maioria são vegetarianos ao contrário dos mulçumanos que possui uma dieta rica em peixe ou carne. Neste estudo, os indus, possuem um risco oito e meio de vezes maior em desenvolver TB quando comparado aos indivíduos da população mulçumanos que se alimentam diariamente de carne ou peixe. A diminuição da imunocompetência associada com a dieta vegetariana pode favorecer no aumento da reativação micobacteriana (Cayla JA et al., 2009).

Diferentes estudos experimentais em animais tem avaliado a influência do mau estado nutricional no percurso da TB, no entanto é necessário um questionamento sobre a forma como esses resultados podem ser aplicados em humanos, pois o curso da doença e condições nutricionais entre eles são diferentes. Sabe-se que a má nutrição proteica consideravelmente aumenta a carga bacilar e sua disseminação em camundongos, resultando no aumento da letalidade da doença (Clarke M, 2000).

Em outro estudo com animais, demonstraram que a má nutrição proteica prejudica a interação entre macrófagos e linfócitos T e/ou inibição da atividade micobactericida e micobacteriostática de macrófagos em condições adequadas de ativação. A deficiência proteica impede os animais de gerar uma população de linfócitos

antígeno-específica e/ou prejudica na capacidade de ativação e proliferação dessas células (Albuquerque MFM et al., 2007).

Como já demonstrado acima a IL-2, possui um papel central na resposta imune antimicobacteriana, cuja função consiste na amplificação da resposta imunológica. Já em outro estudo, porcos guinea imunizados com a BCG e com má nutrição proteica, obteve uma diminuição na produção de IL-2, consequentemente limitando a resposta imune ao Mtb. Adicionalmente, ainda nesse estudo identificou que a má nutrição proteica potencializa a produção de TGF- β em macrófagos infectados com a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, resultando no aumento da imunopatogenicidade da doença, resultado também da ação imunossupressora desta citocina (Lienhardt C et al., 1998).

1.16.3 Sexo e Idade

Vários estudos sobre fatores de risco de morte entre pacientes com TB tem demonstrado uma associação entre idade avançada e o sexo masculino. Lindoso et al. (2002), descreve o perfil dos pacientes com TB que evoluíram para óbito. Neste estudo, verificaram que 76% dos pacientes com TB que foram a óbito eram homens e a mediana de idade foi de 51 anos, sendo que a taxa de mortalidade aumentava com a idade. Oliveira et al. (2004), também relataram que 71,3% dos pacientes eram do sexo masculino e a mediana de idade entre os grupos analisados TB/HIV+ e TB/HIV- eram 30-39 e 50-59 anos, respectivamente.

Resultados semelhantes podem ser identificados em estudos internacionais. Lefebre & Falzon (2004) em 15 regiões da União Europeia, verificaram que a maioria dos pacientes com TB que foram a óbitos, tinham idade avançada, acima de 60 anos de idade e eram do sexo masculino. Xin et al. (2009), em Shangai, no período de 2002 -

2004, identificaram que homens com TB tinham maior incidência de morte, assim como pacientes com idade avançada, acima dos 60 anos de idade.

1.16.4 Comorbidades

As comorbidades, tais como diabetes mellitus, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica e imunossupressão, são importantes preditores de mortalidade entre pacientes com tuberculose.

1.16.4.1. Comorbidades Não Infecciosas

O aumento da mortalidade em pacientes com TB que possuem idade avançada pode ser explicado pela coexistência de doenças associadas à idade. Isso tem sido mostrado em vários estudos, principalmente em regiões de baixa prevalência de indivíduos infectados com o HIV. Descrevem como fatores de risco para morte em pacientes com TB associados à comorbidades, doenças no sistema cardiovascular, respiratório, renal, câncer, doenças imunossupressoras e diabetes do tipo I.

Lindoso et al. (2002), identificou entre pacientes com TB uma alta prevalência de diabéticos, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e juntamente a estes sugeriu que indicadores biológicos, socioeconômicos e comportamentais influenciaram as condições de vulnerabilidade e contribuíram para evolução da TB para formas graves e óbitos.

Orofino et al. (2006), realizaram um estudo longitudinal de coorte de pacientes tratados contra TB entre 2004 a 2006, na cidade do Rio de Janeiro. Em um grupo de 331 pacientes com TB, 6% destes pacientes vieram a óbito apresentaram diabetes Mellitus tipo I associada e o RR = 3,94 (Risco Relativo para pacientes com TB e diabetes Mellitus tipo I). Xin Shen et al. (2009), identificaram que os pacientes diagnosticados

com TB, em tratamento, que vieram a óbito, possuíam associados algum tipo de comorbidade.

1.16.4.2. Comorbidades Infecciosas

A TB é a principal causa de morte entre os pacientes infectados pelo HIV. A estimativa global de morte por esta coinfecção, segundo a OMS, é duas vezes maior do que em pacientes com TB HIV- (World Health Organization, 2010).

As principais causas de doenças infecciosas associadas a mortalidade no mundo é a TB e a AIDS, estando indissoluvelmente juntas desde o início da epidemia HIV/AIDS (Friedland G et al., 2007). Dados de 2009 relatam que cerca de uma em cada cindo das 1,8 milhões de mortes por AIDS no mundo foram relacionadas à TB (UNAIDS, 2011).

A elevação das taxas de coinfecção determina desafios que impedem a redução da incidência de ambas. 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 coinfetados (Jamal & Moherdaui, 2007).

1.17 Evidências Radiológicas

Uma lógica semelhança para os achados microscópicos esta relacionada para explicar os diferentes resultados da mudança da radiografia, determinando um fator de risco para morte. Em áreas de alta prevalência de indivíduos HIV+ a presença de radiografias atípicas está associada a pobre resposta ao tratamento contra TB, ao contrário de áreas de baixa prevalência de indivíduos infectados com HIV a radiografia mantém um padrão como a presença de cavidades, no qual é um fator de risco para morte. A presença de cavidades tem sido associada com aumento e diminuição de fator de risco para morte.

Santo et al. (2006), analisaram características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas em 156 pacientes diagnosticados com TB em um hospital universitário do Vale do Paraíba entre os anos de 2000 a 2006. A radiografia do tórax foi realizada em 80,6% dos casos, apresentando caverna em apenas 3,8% dos casos. A baixa incidência de caverna nas evidências radiológicas está relacionada com a maioria dos pacientes serem HIV+, uma característica verificada na radiografia de tórax desses pacientes.

1.18 Duração dos Sintomas

A avaliação da associação entre a duração dos sintomas e deficiência resposta ao tratamento necessita ainda de estudos. Na Rússia, realizou-se um estudo, no qual identificou como risco de morte em pacientes com TB a presença de sintomas por mais de quatro semanas e apresentando acometimento pulmonar bilateral com a presença de cavitação, o que sugere o avanço da doença (Cain KP et al., 2009) .

Já um estudo realizado na França, sugere que a presença de sintomas por mais de quatro semanas associado com falha do órgão são preditores de mortalidade em pacientes com TB (Zahar JR et al., 2001). A identificação desses fatores de risco entre pacientes com TB, reflete uma maior dificuldade no reestabelecimento da saúde. O que sugere ser mais bem estudados para melhor compreensão e sua influência na doença.

1.19 Tuberculose e Tabagismo

Diante dos conhecidos mecanismos de oncogênese e de inflamação desencadeados pela fumaça do cigarro, estabelecendo o nexo causal, fica evidente a associação de causa e efeito de doenças inflamatórias e neoplásicas com o tabagismo.

Existem evidências suficientes de que o tabagismo atua como um fator de risco para tuberculose latente e tuberculose ativa, assim como no aumento da mortalidade por

tuberculose. Em um estudo de coorte prospectivo realizado em Taiwan, foi encontrado um aumento de duas vezes no risco de tuberculose ativa em fumantes comparados a não fumantes, e os autores chegaram a conclusão de que 17% dos casos de tuberculose naquela população estudada eram atribuídos ao tabagismo (Lin HH et al., 2009).

Nos fumantes sem história previa de tuberculose, o risco de morte por tuberculose chega a ser nove vezes maior quando comparados com aqueles que nunca fumaram. Quando os fumantes cessam o consumo de tabaco, o risco de morte por tuberculose cai significativamente (65% comparado com aqueles que continuam o vício) (Chi-Pang W et al., 2010).

No Brasil, foi comprovado que homens com história de tuberculose são 4,1 vezes mais propensos a apresentar obstrução ao fluxo aéreo do que aqueles sem esse diagnóstico. Isso mantém-se inalterado após o ajuste por idade, sexo, escolaridade, raça, tabagismo, exposição à poeira e fumaça, morbidade respiratória na infância e morbidade atual (Menezes AMB et al., 2007).

1.20 Tuberculose e Etilismo

Vários estudos são consistentes em afirmar que há associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar (Caron-Ruffino & Ruffino-Netto, 1979). A prevalência de alcoolismo foi de mais de 28% em pacientes com TB admitidos para tratamento em sanatórios, em Massachusetts. Alcoólicos admitidos para tratamento de alcoolismo, em Bridgewater, mostraram uma taxa de tuberculose pulmonar de 5,5%. Também é alta incidência de doenças pulmonares em alcoólatras, dando a impressão de que a doença pulmonar seja "endêmica" nessas pessoas (Caron-Ruffino & Ruffino-Netto, 1979).

Os fatores que contribuem para a alta incidência de doença pulmonar crônica em alcoólatras são a má nutrição, infecções frequentes de trato respiratório e fumo

excessivo. Em artigo publicado em 1985, entrevistando 60 pacientes, entre pacientes internados em hospital para tratamento de tuberculose pulmonar, foi encontrada uma prevalência de 62,5% de alcoolismo na população masculina e 10% na população feminina. Conclui-se que o alcoolismo apresenta uma elevada prevalência nos doentes com TB em tratamento hospitalar, e que existe uma relação positiva entre o alcoolismo e a tuberculose pulmonar em tratamento hospitalar (Leite & Puel, 1985).

Pesquisa que avaliou casos de tuberculose tratados no Serviço de Infectologia do Hospital Alzira Velano mostrou um percentual de 25,18% de etilismo (Braga EC et al., 2004). O consumo abusivo do álcool, incluindo o alcoolismo, esteve ligado à falência do tratamento, em estudo realizado no Recife (Albuquerque MFM et al., 2007).

Em estudo sobre hospitalização de sem-teto com tuberculose nos Estados Unidos, é relatado que 84% dos pacientes com TB internados eram considerados toxicodependentes, dos quais 75% usavam álcool excessivamente, 23% eram usuários de drogas injetáveis, e 48% eram toxicos dependentes de drogas não injetáveis (Marks SM et al, 2000).

1.21 Aderência ao Tratamento e Cepas Multidroga Resistente

A aderência ao tratamento contra a TB é um fator chave para o controle da doença. Geralmente, alguns pacientes abandonam o tratamento ou morrem no inicio do tratamento. Vários estudos buscam identificar fatores das causas de abandono do tratamento ou morte destes pacientes.

Cayla et al. (2009), realizaram um estudo coorte prospectivo na Espanha entre o período de 2006 a 2007, no qual buscou identificar fatores associados à falha/ abandono ou morte de pacientes que iniciaram o tratamento contra TB. Verificou-se que pessoas vivendo confinadas em algum tipo de instituição, pacientes tratados anteriormente

contra a doença, pacientes que tinha dificuldade em compreender o tratamento ou que usavam drogas injetáveis tinham dificuldade em aderir ao tratamento contra TB e necessitam, portanto de um atendimento supervisionado para o seu tratamento.

Kliiman & Altraja (2010), realizaram um estudo de coorte retrospectivo na Estônia no período de 2003 a 2005, para identificar fatores de risco para falha no tratamento contra TB e a mortalidade em decorrência desses fatores. Dos 1107 pacientes da pesquisa 81,5% terminaram o tratamento com o esquema básico e 9,4% tiveram falha no tratamento. Os fatores de risco associados à falha do tratamento foi o uso abusivo de álcool, MDR-TB, pacientes desempregados vivendo em área urbana, ter vivido em unidades prisionais.

2 JUSTIFICATIVA

A Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa que atinge vários países em todo mundo, tendo o continente Asiático e Africano albergando a maior concentração de indivíduos infectados com o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), o principal agente causador da doença. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectado com o bacilo da TB (World Health Organization, 2010).

Como um grave problema de saúde pública, a TB é comum entre os grupamentos humanos com piores condições socioeconômicas. Tendo em visto, a TB está associada à renda familiar baixa, educação precária, habitação ruim ou inexistente, famílias numerosas, adensamentos comunitários, desnutrição, alcoolismo, doenças infecciosas associadas, desnutrição, anemia, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e fragilidade da assistência social. Diversos estudos nacionais e internacionais podem descrever estes fatores associados ao desenvolvimento e desfecho da TB.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose também reconhece a relação entre a pobreza e a tuberculose. Afirma que a maioria dos casos de TB ocorre em pacientes do sexo masculino e em idade produtiva, prejudicando ainda mais as condições de vida das famílias carentes, maiores vítimas da tuberculose. A pobreza gera a tuberculose que gera mais pobreza (Kliemann & Krtski, 2006).

A tuberculose é uma doença curável, quando tratada adequadamente, apresenta índice de cura superior a 90%. No entanto, é questionável como ainda é a terceira causa de morte entre as doenças infeciosas e a primeira entre os indivíduos HIV+.

Mediante a alta mortalidade da TB, é importante caracterizar o perfil de pacientes que falecem com TB. Visando traçar medidas específicas de suporte

multidisciplinar, cujo objetivo de reduzir a letalidade da doença, levando em consideração às realidades locais específicas.

Com o intuito de contribuir para a assistência específica, e consequente redução dos óbitos por TB, este trabalho consiste em estimar a letalidade e descrever características clínicas, laboratoriais e radiológicas de pacientes com TB pulmonar ativa e/ou extrapulmonar que vieram a óbito no HDT de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

3 OBJETIVOS

3.20 Objetivo Geral:

Descrever o perfil dos pacientes com TB que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad (HDT/HAA), na cidade de Goiânia, no período de 2008 a 2009.

3.21 Objetivos específicos:

- Estimar letalidade de pacientes diagnosticados com tuberculose nesta instituição, no período de janeiro de 2008 a 2009.
- Descrever os aspectos clínicos dos pacientes com TB que foram a óbito.
- Descrever os aspectos laboratoriais de pacientes com TB que foram a óbito.
- Descrever os aspectos radiológicos de pacientes com TB que foram a óbito.

4 MATERIAIS E METODOS

4.1 Desenho do Estudo

Realizou-se estudo descritivo retrospectivo. Usualmente, os estudos descritivos são baseados em estatísticas de mortalidade e podem analisar a ocorrência de óbitos de acordo com a idade, sexo ou grupo étnico durante um período específico de tempo ou em vários países (Bonita R et al., 2010).

4.2 População e Local do Estudo

O HDT é uma instituição pública estadual que atende usuários do Sistema Único de Saúde, sendo considerado hospital de referência para o tratamento de doenças infectocontagiosas em Goiás. É responsável pelo diagnóstico de aproximadamente 40% dos casos novos de TB na cidade de Goiânia. As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuários dos pacientes, após aprovação pelo comitê de ética do hospital (protocolo número 036/2010 – anexo 1).

A população do estudo foi constituída por 39 indivíduos portadores de TB que foram diagnosticados e notificados no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2009, atendidos no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT/HAA) que vieram a óbito.

4.3 Critérios de Elegibilidade e de Exclusão dos Casos

Foram elegíveis os casos de pacientes com diagnóstico da Tuberculose ativa, pulmonar e/ou extrapulmonar baseados em critério clínico, radiológica e/ou laboratorial, baciloscopia e/ou cultura positiva, ou decisão do médico assistente de iniciar tratamento para tuberculose. Os critérios de inclusão para Infecção pelo vírus da imunodeficiência

humana (HIV) / AIDS, foram de acordo com os adotados pelo Ministério da Saúde. Os critérios de Exclusão foram Idade inferior a 18 anos; Gestantes; Lactantes; Indígenas e prontuários incompletos.

Foram considerados óbitos neste estudo todos os pacientes com TB que morreram antes de terminar o tratamento para esta doença (Ministério da Saúde, 2009).

Como causa imediata de morte não definida, foram considerados os atestados de óbitos que estavam preenchidos como causa básica de morte parada cardiorrespiratória (PCR) ou falência múltipla dos órgãos (Ministério da Saúde, 2009).

4.4 Fonte de Informação

Os pacientes identificados no sistema de vigilância epidemiológica e no arquivo médico da HDT/HAA, tiveram seus prontuários e seus atestados de óbitos analisados para coleta de dados através de formulários específicos (Anexo I e II).

Foram transcritas os dados clínicos (idade, sexo, peso, tosse, febre, perda de peso, dispneia, diarréia), laboratoriais (dosagem de hemoglobina, hematócrito, albumina, leucócitos), formas clínicas da doença, aspecto radiológico pulmonar, teste tuberculínico (TT), pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) no escarro (ou outra amostra biológica: líquido encefalorraquidiano (LCR), líquido pleural e urina), cultura, dosagem de albumina e hemoglobina, hematócrito, nível de leucócitos totais. Tratamento para a tuberculose e seguimento terapêutico até o óbito e doenças associadas. Causa básica e causa imediata dos atestados de óbitos.

4.5 Valores de Referência

4.5.1. A anemia foi definida como uma diminuição de células sanguíneas vermelhas avaliadas pelos níveis de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht). O critério

usado neste trabalho foi: anemia Hb < 10g/dL e anemia grave Hb grave < 7g/dL; anemia Ht < 41% e anemia grave Ht grave < 25% (Foster C, 2011).

4.5.2. A avaliação nutricional neste trabalho foi baseada no parâmetro bioquímico. A diminuição da concentração sérica das proteínas de prevalente síntese hepática pode ser um bom índice de desnutrição proteico-energético. Depleção moderada <3,5g/dL e depleção grave 2,4g/dL (Cuppari L, 2010).

4.6 Análise Estatística

Os dados coletados foram adicionados no Excel versão 2010. Para a análise estatística dos dados empregou-se o programa EpiInfo® versão 3.5.3 (CDC, Atlanta, Geórgia). Foram determinadas frequências para as variáveis categóricas, bem como medianas, médias para as variáveis contínuas.

5 RESULATDOS

Foram diagnosticados e notificados 283 casos de TB no HDT/HAA entre 2008 a 2009, com 39 óbitos registrados, resultando em índice de letalidade de 13,8%. Dentre os óbitos os homens corresponderam a 82%. Do total dos pacientes que morreram 82% tinham idade entre 18-39 anos, com média de 42 anos e mediana de 37 anos de idade. Dos 39 pacientes com TB que foram a óbito 56,4% (n=22) eram coinfetados com HIV.

A forma clínica mais frequente foi a TB pulmonar, diagnosticada em 51,3% dos pacientes e a segunda forma a TB disseminada, encontrada em 30,8% dos pacientes. Dentre os sinais clínicos avaliados até a data do diagnóstico da doença, 69,2% dos pacientes apresentaram tosse por mais de três semanas, 79,5% perda de peso, 74,4% febre por mais de três semanas e dispneia foi verificada em 59% dos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1. Idade, sexo, formas clínicas e coinfecção com HIV em pacientes que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.

		Pacientes (n / %)
Idade (anos) n.%		
18-39		20 / 51,3%
40-59		13 / 33,3%
>60		6 / 15,4%
Sexo n.%		
Feminino		7 / 18%
Masculino		32 / 82%
Forma Clínica de Tuberculose n.%		
Pulmonar		20 / 51,3%
Disseminada		12 / 30,8%
Pleural		3 / 7,7%
Neurotuberculose		3 / 7,7%
Ganglionar		1 / 2,5%
Sintomas n.%		
Febre >3semanas		29 / 74,4%
Tosse >3semanas		27 / 69,2%
Perda de Peso		31 / 79,5%
Diarréia		11 / 28,2%
Dispneia		23 / 59%
Coinfecção (HIV) n.%		
HIV+		22 / 56,4%
HIV-		17 / 43,6%

A baciloscopia direta do escarro foi solicitada em 92% (n=36) dos casos, com positividade de 78%. Exames de cultura de escarro ou de outro material biológico, tais como: líquido pleural, líquido cefalorraquidiano (LCR), urina, foram solicitados em 23

pacientes, sendo positivos em 4 casos. Dos oito pacientes que realizaram o Teste Tuberculínico (TT), 50% (n=4) apresentaram resultado positivo (Tabela 2).

Tabela 2. Resultado da Basciloscopia, Teste Tuberculínico e Cultura de material biológico de pacientes com TB que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.

Testes	Pacientes (n / %)
Baciloscopy	
Positiva	28 / 71,8%
Negativa	8 / 20,5%
Ignorado/ Não realizado	3 / 7,7%
Teste Tuberculínico	
Positiva	4 / 10,2%
Negativa	4 / 10,2%
Ignorado / Não realizado	31 / 79,6%
Cultura	
Positiva	4 / 10,2%
Negativa	19 / 48,7%
Ignorado / Não realizado	16 / 41%

A radiografia do tórax foi disponível para análise em 75% (n=30) dos pacientes, sendo o infiltrado bilateral de maior frequência (n=19), representado por doença pulmonar miliar (n=9), doença pulmonar intersticial (n=6) e doença pulmonar bilateral

não cavitária (n=4). A presença de cavitação foi menos frequente, apenas um caso (Tabela 3).

Tabela 3. Características radiográficas de pacientes que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.

Radiografia do Tórax	Pacientes (n / %)
Infiltrado Unilateral	2 / 5,1%
Cavitação	1 / 2,6%
Derrame Pleural	3 / 7,7%
Normal	5 / 12,8%
Infiltrado Bilateral	19 / 48,7%
Ignorado/ Não realizado	9 / 23,1%

Na avaliação laboratorial foi analisada a dosagem de albumina, hematócrito, hemoglobina e leucócitos. A dosagem de albumina foi solicitada em 23 pacientes, destes 14 apresentaram dosagem inferior a 2,4 g/dL, 7 pacientes apresentaram dosagem entre > 2,4 e <3,5 d/L e superior a 3,5 g/ dL em apenas 3 pacientes.

Avaliou-se o hematócrito (Ht) de 38 pacientes. A porcentagem inferior a vinte e cinco foi verificada em 9 pacientes. O Ht maior que 25% e menor que 41% foi verificada em 25 pacientes e 4 pacientes apresentaram Ht de superior a 41%. A dosagem de hemoglobina (Hb) foi solicitada em 38 pacientes. Sete pacientes apresentaram Hb menor que 7g/dL, 15 pacientes apresentaram Hb superior a 7g/dL e inferior a 10 g/dL e 13 pacientes a dosagem de Hb foi superior a 10 g/dL. (Tabela 4).

Tabela 4. Exames Laboratoriais realizados em pacientes com TB que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.

Exames Laboratoriais	Pacientes (n)
Albumina (g/dL)	
<2,4	14
>2,4 - <3,5	6
>3,5	3
Hematócrito (%)	
< 25	9
>25 - <41	25
>41	4
Hemoglobina g / dL	
< 7	10
>7 - < 10	15
> 10	13

Foram analisadas as causas imediatas de mortes registradas nos DO dos pacientes. As causas imediatas foram: sepse (n=8), insuficiência respiratória aguda (IRA) (n=12), insuficiência hepática (1), morte encefálica (n=1), edema agudo do pulmão (n=1), choque neurogênico (n=1), choque cardiogênico (n=1) e Ignoradas ou causas não definidas (n=14).

Dentre os 39 pacientes que foram a óbito, 11 possuíam doenças associadas. As mais frequentes foram neurotoxoplasmose (n=2) e pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci* (n=7) (Tabela 5).

Tabela 5. Doenças associadas a pacientes HIV+ que foram a óbito com TB no HDT-HAA, 2008-2009.

Doenças Associadas a TB	HIV+ (n)
Histoplasmose	1
Neurotoxoplasmose	2
Neurocriptococose	1
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	7
Total	11

Foram admitidos na UTI 29 pacientes, destes 16 eram HIV+. A Ventilação Mecânica (VM) foi utilizada em 27 pacientes, 14 eram HIV+ e 13 eram HIV- (Tabela 6). A média de dias de internação na UTI destes pacientes foi de 7,3 dias e a média da internação hospitalar foi de 13,7 dias.

Tabela 6. Uso de Ventilação Mecânica por pacientes que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.

	Uso de VM / Pacientes (n)	Internados na UTI / Pacientes (n)
Sim	27	29
Não	12	10
Total	39	39

Trinta e três pacientes não tinham realizado tratamento para TB, anteriormente à admissão ao HDT/HAA, sendo caracterizados como casos recém-diagnosticados e receberam o esquema básico de tratamento para TB. Três pacientes anteriormente admitidos ao HDT/HAA haviam abandonado o tratamento e foram tratados também com o esquema básico. Três pacientes foram diagnosticados com TB no SNC e receberam o esquema terapêutico para TB no SNC. Demonstrando que a gravidade da doença esteve associada às condições clínico-laboratorial destes pacientes (Tabela 7).

Tabela 7. Esquemas de tratamento de pacientes com TB que foram a óbito no HDT-HAA, 2008-2009.

Tipos de Tratamento	Pacientes (n)
Esquema I	33
Esquema I R	3
Esquema para TB no SNC	3
Total	39

O tabagismo e etilismo foram verificados em 17 e 14 pacientes, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8. Pacientes com TB que foram a óbito que apresentaram tabagismo e etilismo no HDT-HAA, 2008-2009.

	Tabagista	Etilismo
Sim	17	14
Não	5	5
Ignorado	17	20
Total	39	39

Dentre os 39 pacientes com TB que foram a óbito, vinte e oito pacientes internaram apenas uma vez. O numero de internações variou de 4 dias a superior a 60 dias. Ficaram internados por de 5 a 21 dias, 23 pacientes e apenas 4 pacientes, morreram antes de completar quatro dias de internação.

6 DISCUSSÃO

A letalidade dos pacientes com TB no HDT/HAA, no período de 2008 a 2009, foi cerca de 14%, inferior ao estudo realizado por Galesi et al. (2007), cujo índice de letalidade foi de 30,6% em pacientes com TB internados em hospitais no município de São Paulo. Embora a taxa de letalidade obtida por Galesi tem sido maior quando comparado ao presente estudo, à taxa de letalidade de 13,8% encontrada é elevada, pois se compara a de dois agravos agudos de alta letalidade, no período 2008 e 2009, como a meningite meningocócica (cerca de 18% e 16%, respectivamente) e a leptospirose (cerca de 13% e 10%, respectivamente) no Estado de Goiás (Ministério da Saúde & Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

O HDT é um hospital terciário para tratamento de doenças infecciosas e recebe pacientes graves ou complexos com TB, o que poderia justificar a maior letalidade.

Dos 39 pacientes com TB que foram a óbito 56,4% (n=22), eram HIV+. Lins et al., (2012) em um estudo de coorte retrospectivo neste mesmo serviço, identificaram a infecção pelo HIV como um fator de risco para morte entre os pacientes com TB. Stretemans et al., (2010), mostraram que pacientes com TB e coninfectados com HIV tinham risco duas vezes maior de morrer quando comparados a pacientes HIV sem TB.

Dentre os pacientes que vieram a óbitos por TB 82% (n=32), eram homens. Xin Shen et al. (2009) em Shangai entre o período de 2000 a 2004, identificaram o sexo masculino como um fator de risco para o óbito entre pacientes com TB pulmonar que iniciaram o tratamento para doença.

No presente estudo, o sexo masculino foi predominante entre os pacientes coinfectados com HIV (n=22), assim como entre os pacientes HIV- (n=12). Oliveira et al. (2004), verificaram o predomínio do sexo masculino entre pacientes com TB/HIV+ e

TB/HIV- que foram a óbito no período de 1996-2003, na cidade de Campinas, São Paulo. Lacerda et al. (2009) em estudo descritivo, identificaram que 57,79% dos pacientes coinfecados em Vitória, Espírito Santo, eram do sexo masculino.

A coinfecção pode estar relacionada com uma reativação de tuberculose latente ou uma resposta imunológica deficiente (Franco & Blanquer, 1998). A AIDS é caracterizada como fator de risco para o óbito entre indivíduos com tuberculose e o grau de imunodeficiência o maior determinante da mortalidade nesses pacientes (Pablos-Méndez A et al., 1996).

Dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) (2010) confirmam que a maior prevalência da tuberculose no sexo masculino pode ter relação comportamental por uma maior exposição dentro da sociedade ou uma maior dificuldade de adesão ao tratamento.

Oliveira et. al. (2004), demonstraram que o índice de mortalidade foi maior entre indivíduos do sexo masculino, dentro da faixa etária de 30-39 anos semelhante ao verificado neste trabalho, cuja faixa etária de maior frequência de óbitos foi entre 18-39 anos de idade (51,3%).

É valido ressaltar que a maioria dos pacientes com TB comprehende a população economicamente ativa que se concentra entre 30-39 anos de idade (Morimotto AA et al., 2005).

A forma clínica mais frequente foi a TB pulmonar 51,3% (n=20) e a segunda a TB disseminada 30,8% (n=12). A forma de TB disseminada acometeu principalmente pacientes HIV+ (n=9) em relação aos pacientes HIV- (n=3). Klautau & Kuschnaroff (2005), identificaram que houve maior proporção de óbitos entre pacientes com a forma de TB disseminada entre coinfecados com HIV. No entanto, no estudo realizado por

Bendayan et al. (2010), encontraram a forma de TB disseminada em 18% dos pacientes coinfetados e não observaram nenhuma associação com os óbitos.

Em Goiás, dados do SINAN, mostram que nos últimos cinco anos a TB pulmonar foi a mais frequente, 80,9 % dos casos em 2008, e 82,8% dos casos em 2009 (SINAN, 2010). A alta frequência de TB disseminada 30,8% (n=12) neste presente estudo pode ser justificada pela gravidade dos pacientes e a maioria 56,4% (n=22), serem coinfetados com HIV.

No presente trabalho, a frequência de pacientes com sintomas como tosse, febre, perda de peso, dispneia e diarreia superior a três semanas, até a data de diagnóstico, foi semelhante ao resultado verificado no estudo descritivo realizado por Selig et al. (1998), visto que 81,7% dos pacientes com TB (HIV-) que foram a óbito, apresentaram sintomas como tosse, febre, perda de peso por mais de 3 semanas.

Existem algumas diferenças na sintomatologia da TB entre indivíduos HIV+ e HIV-. Os sintomas mais comuns em pacientes TB HIV + são, em geral, febre (88%), perda de peso (79%) e tosse (79%) com pelo menos seis semanas de duração. Estudo prospectivo, publicado recentemente por Cain et al. (2010), buscou desenvolver, para locais de recursos limitados, um algoritmo de diagnóstico clínico, baseado em evidências, dirigido a pacientes coinfetados. A presença de pelo menos três sintomas foi mais sensível para o diagnóstico de TB em pacientes com HIV do que apenas tosse por mais de três semanas. Nesse estudo, a tosse por mais de três semanas como critério diagnóstico isolado deixou de diagnosticar cerca de 50% dos casos de TB em HIV positivos. Os sintomas mais comuns, que poderiam fazer parte de um algoritmo diagnóstico, são: tosse de qualquer duração, febre de qualquer duração, sudorese noturna por mais de três semanas nas últimas 4 semanas ou perda de apetite de qualquer duração nas últimas quatro semanas (Cain KP et al., 2010).

A pesquisa de BAAR, realizada em 36 pacientes, com positividade verificada em 28 casos foi semelhante aos resultados verificados nos estudos de Clevanbergh et. al. (2010) e de Lins et.al. (2012), em que a maioria das basciloskopias solicitadas, apresentou alta positividade. Este resultado pode ser justificado pelos critérios médicos adotados, solicitando rotineiramente o teste de bascilosкопия, tendo em vista a sintomatologia dos pacientes admitidos no HDT/HAA.

A doença pulmonar bilateral foi à apresentação radiológica mais frequente 48,7% (n=19). Semelhante ao estudo realizado por Lins et al. (2012), neste mesmo serviço em que 51,8% dos pacientes TB/HIV+ e TB/HIV-, apresentaram este achado radiográfico.

Nota-se, no presente trabalho que 12,8% dos pacientes com TB não apresentaram alterações radiológicas. Como o HAA/HDT recebe pacientes com TB grave, para internação e/ou tratamento de complicações, talvez isso justifique porque o padrão típico de infiltrado unilateral em lobo superior não tenha sido o mais prevalente no grupo TB. Doença pulmonar cavitária foi encontrada em apenas um paciente e este era HIV-.

A anemia de doença crônica (ADC) é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo desenvolvimento de anemia em pacientes que apresentam doenças crônicas, infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas (Hansen NE, 1983).

Mugusi et al. (2009), avaliaram que a hemoglobina em níveis baixos foi fator associado à letalidade em pacientes com TB. Semelhante ao estudo de Van Rie A et al. (2011) em que a anemia foi fator de risco para pacientes TB coinfetados HIV+ que iniciaram o tratamento para TB.

Mediante a avaliação dos níveis de hemoglobina e hematócrito, pode se sugerir que a maioria dos pacientes que foram a óbito por TB apresentaram um quadro de

anemia e podem ter desenvolvido a ADC, visto que a TB é uma doença infecciosa de caráter crônico, o que pode ter favorecido para a evolução do quadro clínico dos pacientes ao óbito.

Embora o estado nutricional seja conhecido por ser um fator de risco para a TB, a relação entre o estado nutricional e gravidade da doença não foi bem caracterizada. Estudos médicos procuram avaliar se a gravidade da doença pulmonar no adulto com tuberculose pulmonar está associada com a extensão da desnutrição, refletida no Índice de Massa Corporal (IMC).

Em estudo realizado em Malauí, os indivíduos foram separados em dois grupos, de acordo com o grau de desnutrição. O IMC menor que 19 foi considerado consistente com desnutrição. Este estudo demonstra que a extensão do quadro pulmonar, tal como avaliado por radiografia torácica, está associado com a gravidade da desnutrição. O IMC ainda era um indicador sensível de desnutrição neste estudo, e pode ser considerado como um indicador adequado em um cenário de poucos recursos. Relata ainda, que vários estudos têm demonstrado que o IMC é menor entre os adultos com tuberculose comparados com controles saudáveis, e que o IMC é inferior em adultos infectados pelo HIV em comparação com adultos com tuberculose com o HIV-negativo (Lettow VM et al., 2004).

No presente estudo não se realizou o IMC devido à ausência de dados (peso e altura) na maioria dos prontuários analisados. No entanto, para avaliar o estado nutricional dos pacientes que foram a óbito por TB, utilizou-se a dosagem de albumina, como um dos parâmetros bioquímicos utilizados na avaliação do estado nutricional.

A diminuição da concentração sérica das proteínas de prevalente síntese hepática pode ser um bom índice de desnutrição protéico-ernegética. A queda na concentração destas proteínas indicaria diminuição da biossíntese hepática em virtude do limitada

suprimento de substrato energético e proteico, comumente associados à desnutrição. Na avaliação bioquímica a albumina é considerada uma das proteínas plasmáticas para indicador de desnutrição (Cuppari L, 2012).

Vinte e três pacientes realizaram dosagem de albumina. A dosagem < 3,5 g/dL foi verificada em 19 pacientes, destes 15 tinham dosagem < 2,4 g/dL. Estes dados podem sugerir um estado de desnutrição dos pacientes que chegam ao HDT/HAA.

A doença crônica é uma das causas de desnutrição e, associada a mau suporte nutricional, pode contribuir para o agravo do quadro clínico destes pacientes (Mugus FM et al., 2009).

O bom estado nutricional é significativamente menor em pacientes com TB pulmonar ativa comparado com controles saudáveis em diferentes estudos na Indonésia, Inglaterra, Índia e Japão. Nestes estudos, foi avaliada também a concentração de albumina nos pacientes com TB, verificou-se que o estado nutricional é pior em pacientes com TB pulmonar quando comparado ao grupo controle (Santha T et al., 2000).

Chiavegatto-Filho et al., (2007), identificaram que desnutrição é a principal causa associada a mulheres que foram a óbito por TB com idade entre 10 a 49 anos que residiam nas capitais e no distrito federal.

Na avaliação do estado nutricional realizada por Kim et al. (2008), quatro fatores analisados foram: IMC (Índice de Massa Corporal), linfopenia, hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, associado à prevalência de TB disseminada. Verificaram um escore de risco nutricional alto foi um bom preditor de mau resultado ao tratamento para pacientes com TB disseminada.

De acordo com as causas imediatas, a sepse (n=8) e a insuficiência respiratória aguda (IRA) (n=12), foram mais frequentes, no presente estudo. Santo et al. (2003),

verificaram no grupo de 1.644 óbitos notificados como causa básica a TB, as principais causas imediatas de óbitos foram: insuficiência respiratória (46,9%), pneumonias (16,5%), outros sintomas e sinais especificados relativos aos aparelhos circulatório e respiratório (13,9%), septicemias (7,2%). As mortes em que a TB foi mencionada como causa associada teve como principal causa básica a AIDS (65,3%).

Conforme mostrado na Tabela 4, a morte encefálica (n=2/ 5%) e choque neurogênico (n=1/ 2,5%) estão associados à morte por TB no SNC, o edema agudo no pulmão (n=1/ 2,5%), bem como a IRA (n=12/ 30%), podem estar relacionadas à TB pulmonar. A insuficiência hepática, provavelmente devido à hepatotoxicidade secundária ao tratamento específico. Pode se aventar que a maioria dos pacientes que evoluíram para o óbito, foram mediante as complicações decorrentes da TB. Os óbitos em que a AIDS (10,3%) foi mencionada como causa básica, apresentaram se menor quando comparado ao estudo de Santo et al. (2003).

Já é de interesse, ressaltar que dos 8 pacientes que desenvolveram a sepse 7 tinham pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*, destes pacientes todos eram coinfetados pelo HIV. Desta forma, os pacientes deste estudo que tiveram como causa imediata a sepse, a coinfecção pelo HIV esteve diretamente relacionada ao óbito.

No entanto, é válido ressaltar que as causas imediatas descritas nas DO(s) avaliadas neste estudo, podem não corresponder as reais causas imediatas, devido à inconsistência no preenchimento nas DO(s), como também a ausência de realização de necropsia nos pacientes que foram a óbito nesta unidade.

Uma alta porcentagem dos pacientes com tuberculose ainda está sendo hospitalizada, e a letalidade hospitalar permanece alta, com estimativas variando de 2-12% (Greenaway, 2002). Semelhante ao índice de letalidade verificado neste estudo, 13,8%.

As doenças associadas a TB podem ser consideradas fatores que contribuem para o agravamento do quadro clínico do paciente, consequentemente sua admissão à UTI. Dentre os 29 pacientes admitidos na UTI, 13 pacientes tinham as seguintes doenças associadas: Pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci* (n=7), histoplasmose disseminada (n=1), neurocriptococose (n=1), neurotoxoplasmose (n=1), sendo todos estes HIV+. Pode se considerar que as doenças associadas acima descritas, juntamente à infecção com o HIV, possam ter contribuído para o comprometimento geral do quadro clínico dos pacientes.

Amâncio et al. (2010), verificaram que dentre os 125 pacientes TB/HIV+ admitidos na UTI, à insuficiência respiratória foi a principal causa de admissão (43,2%), seguida por desordens neurológicas (24,8%), sepse grave (20%), insuficiência cardíaca (1,6%) e outras (10,4%) e a mortalidade na UTI e hospitalar foram 46,4 e 68%, respectivamente.

Dos vinte e nove pacientes admitidos na UTI, 93% (n=27) utilizaram a VM. O desconforto respiratório é verificado, quase em sua totalidade, em indivíduos diagnosticados com TB. E já se sabe que em casos de pacientes que evoluem para um quadro de insuficiência respiratória aguda (IRA) o uso de ventilação mecânica (VM) é considerado como um fator de risco para o óbito.

Consideravelmente, mais alto quando comparado ao estudo retrospectivo realizado na Alemanha por Erbes et al. (2006), em que 37,9% (n=22) de um grupo de 58 pacientes com TB grave admitidos na UTI, necessitaram de ventilação mecânica (VM).

Lee et al. (2003), demonstraram em estudo realizado em Taiwan (1996 a 2001), 825 pacientes internados com TB, 41 pacientes tiveram insuficiência respiratória aguda (IRA) e necessitaram da VM, destes 37 pacientes foram a óbito. A taxa de mortalidade

dos pacientes com tuberculose pulmonar exigindo VM é considerada alta (90,2%), quando comparado ao presente trabalho, 69,2%.

Silva et al., (2010), verificaram que 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.

Dentre os pacientes que foram a óbito por TB 43,6% e 36% eram tabagistas e etilistas, respectivamente. Lindoso et. al. (2002), verificaram que dos 416 pacientes com TB que foram a óbito no estudo, 71% era tabagista e 64% etilista. No entanto, no estudo realizado por Silva et al. (2010), o tabagismo e o etilismo não foi considerado um fator de risco para morte entre os pacientes com TB.

Estudo realizado no Hospital Giselda Trigueiro, em Natal/RN, no período de 2000 a 2002, os principais fatores associados à TB pulmonar (TBP), foram: o etilismo associada com o tabagismo (20,6%), tabagismo (19,8), etilismo (6,3%), abandono de esquema (6,3%) e outros fatores (11,1%). O referido trabalho conclui que os fatores associados como o etilismo e o tabagismo contribuem para o diagnóstico da TBP e mostra indiretamente fatores clínicos e sociais relacionados à TB (Ferreira UAA et al, 2005).

Revisões sistemáticas e meta-analises de estudos observacionais tem apontado uma associação desfavorável entre as epidemias globais de tuberculose e o tabagismo, nas quais a exposição à fumaça do tabaco está associada com infecção, doença e mortalidade por tuberculose. As bases fisiopatológicas nas quais o tabagismo aumenta o risco de tuberculose são explicadas pela disfunção da mecânica ciliar, diminuição da resposta imune e defeitos na resposta imunológica dos macrófagos, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Van ZylSmit RN et al., 2010).

Mediante aos dados descritos no presente estudo, pode se sugerir a influência do tabagismo e do etilismo no comprometimento do quadro clínico destes pacientes, como descrito na literatura.

A maior parte dos óbitos (92,3%) era de pacientes que não haviam recebido o tratamento para TB anteriormente (Tabela 9). Casos de abandono foram verificados em 7,7% dos pacientes. Oliveira et al., (2004), descrevem que dos 138 pacientes que já haviam sido tratados previamente e que reingressaram evoluindo para óbito, 59,4% haviam abandonado o tratamento no passado.

A TB é uma doença que mesmo em suas formas mais graves é considerada uma doença tratável. No entanto, ainda possui altos índices de mortalidade e letalidade. Tendo em visto, que TB está associada à renda familiar baixa, educação precária, habitação ruim ou inexistente, famílias numerosas, adensamentos comunitários, desnutrição, alcoolismo, tabagismo, doenças infecciosas associadas, desnutrição, anemia, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e fragilidade da assistência social é importante caracterizar o perfil de pacientes que falecem com TB. Visando traçar medidas específicas de suporte multidisciplinar, consequentemente reduzir a letalidade da doença, levando em consideração às realidades locais específicas.

7 CONCLUSÃO

7.1 A maioria dos pacientes com TB que foram a óbito, apresentavam níveis baixos de hemoglobina e hematócrito.

7.2. Os níveis baixos de albumina (depleção severa) foram verificados na maioria dos pacientes com TB que foram a óbito.

7.3. A forma clínica da TB mais frequente foi a TB pulmonar bilateral.

7.4. A coinfecção com o HIV foi prevalente entre os pacientes com TB que foram a óbito.

7.5. A maioria dos pacientes que foram a óbito por TB foram admitidos na UTI e utilizaram VM.

8 RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS

8.1 Os pacientes que se enquadram no perfil descrito, necessitam de uma abordagem terapêutica individualizada e multiprofissional na tentativa de reduzir a letalidade desta doença.

8.2 Esforços educativos devem ser realizados na presente unidade de saúde para a melhoria no preenchimento dos prontuários, bem como para um correto preenchimento da declaração de óbito, assim como o estudo necroscópico nos casos com causa de óbito não definida e/ou incerta.

8.4 Estudos prospectivos visando analisar os fatores de risco para óbito para TB estão indicados para melhor compreensão deste processo.

9 REFERÊNCIAS

- Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Mémain N, Vincent V, 2004. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical Microbiol and Infect* 10: 388–398.
- Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X, 2010. Treatment default and death among tuberculosis patients in Human, China. *J Infect Dis* 4:281-7.
- Aderem A, Underhill DM 1999. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 17: 593-623.
- Adler H, Straud C, Frei R 2005. Comparison of Bac T/Alert 3D, Lowenstein-Jensen médium and Middlebrook 7H10/7H11 biplate for recovering mycobacterial from clinical specimens. *EJCMID*. 24: 449-500.
- Albuquerque MFM, Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A, 2007. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad. Saude Publica* 7:1573-1582.
- Algood HM, Lin PL, Yan Kura D, Jones A, Chan J, Flynn JL, 2004. TNF influences chemokine expression of macrophages in vitro and that of CD11+ cells in vivo during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 172: 6846-57.
- Andersen P. Responses and Antigens Involved in Protective Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*, 1997. *Scand J of Immunol* 45: 115-131.
- Andrade JG & Pereira LIA, 2012. Manual prático de doenças transmissíveis. 7^a Ed. Agência Brasileira do ISBN. Goiania.
- Ardeleanu C, Andrei F, Ceaușu M, Ene D, Mihai M, Butur G, Staniceanu F, Dobrea C, Galbenu P, Vasilescu F, 2004. Cellular immune response in atypical tuberculosis diagnosed by PCR in paraffin embedded material. *Rom J Morphol Embryol* 45: 63-72.
- Arriaza TB, Salo W, Aufderheide CA, Holcomb TA. Pre-Columbian tuberculosis in Northern Chile: Molecular and skeletal evidence. *American J Physical Anthropol* 1 : 37-45.

Barnes P F, Chatterjee D, Abrams J S, Lu S, Wang E, Yamamura M, Brennan P J, Modlin R L 1992. Cytokine production induced by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan Relationship to chemical structure. *Journal Immunology* 149: 541-47.

Becker RA, 1991. Análise de mortalidade, delineamentos básicos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde.

Bendayan D, Littman K, Polansky V 2010. Active tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in Israel: a retrospective study. *Isr Med Assoc J* 12: 100-103.

Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Epidemiologia Básica 2º Editora Santos, 2010.

Braga E C et al, 2004. Tuberculose, patologia reemergente: incidência e fatores associados. *Rev Soc Bra de Clin Méd* 1: 1-5.

Briken V, Porcelli SA, Besra GS and Kremer L 2004. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. *Mol Microbiol*. 53: 391-403.

Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, Garnier T, Gutierrez C, Hewinson G, Kremer K, Parsons LM, Pym AS, Samper S, van Soolingen D, Cole ST 2002. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 3684-3689.

Burriel J, Christopher JW, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR, 2007. Tuberculosis: a radiological review. *Radiographics* 5:1255-73.

Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, Kimerling ME, Chheng P, Thai S, Sar B, Phanuphak P, Teeratakulpisarn N, Phanuphak N, Nguyen HD, Hoang TQ, Le HT, Varma JK, 2010. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 362: 707- 716.

Canetti. Changes in tuberculosis as seen by a photologist. Am Rev. tuberculosis, 1959.

Canetti. The tubercle bacillus in the pulmonary lesion in man. Springer publishing, 1955.

Caron-Ruffino M, Ruffino-Netto A, 1979. Associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar. *Rev. Saúde públ* 13:183-194.

Castelo Filho A, Kritiski A, Barreto AW, 2004. II Conselho Brasileiro de Tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. *J Bras de Pneumol* 30: 57-86.

Cayla JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, 2009. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res* 10: 121.

Chan J, 1992. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J Experimen Med* 175: 1111-1122.

Chen ZW, 2005. Immune regulation of gamma delta T cell response in mycobacterial infections. *Clin Immunol* 116: 202.

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, 2010. *BMC Infect Dis* 10:156-165.

Clarke M, 2000. The QUORUM statement, *Lancet* 355: 756-757.

Clevenbergh P, Maitrepierre I, Simoneau G, Raskine L, Magnier JD, Sanson-Le-Pors MJ, Bergmann JF, Sellier P 2010. Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse Med*39: e223-230.

Collins H L, Kaufmann S H E 2001. The many faces of host responses to tuberculosis. *Immunol*. 103:1-9.

Conde MB & Kritski AL. Tuberculose sem medo. Editora Atheneu. 1^a ed. São Paulo: 2002.

Cuppari L. Guias de Medicina Ambulatoial e Hospitalar da UNIFESP-EPM. *Nutrição Clínica do Adulto*. 2 ° Edição. Editora Manole, 2010.

Daffé M, Ettienne G, 1999. The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. *Tubercle and Lung Diseases* 79: 153-169.

Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in pathogenesis of tuberculosis. *Immunology Today*, v.12, p.228-234, 1991.

Diedrich CR, Flynn JL 2011. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun*79: 1407- 1417.
Disponível em:
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/chapter1.pdf. Acessado em 2013.

Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso. 7º Ed. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância Epidemiológica.

2008.

Doherty T, Ardite M 2004. TB, or not TB: that is the question – does TLR signaling hold the answer? *Journal of Clinical Investigation* 12:1699-1703.

Ducati RG, Ruffino-Netto A, Basso LA, Santos DS 2006. The resumption of consumption -- a review on tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 697-714.

Ernst J D 1998. Macrophages receptor for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity* 66: 12377-81.

Feng JY, Su WJ, Chiu YC, Huang SF, Lin YY, Huang RM, Lin CH, Hwang JJ, Lee JJ, Yu MC, Yu KW, Lee YC, 2011. Initial presentations predict Mortality in Pulmonary Tuberculosis Patients – A Prospective Observational Study. *Plos One* 6(9): e23715.

Ferreira UAA, Queiroz KCS, Torres KP, Ferreira MAF, Accioly H, Alves MSCF, 2005. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a bacilosscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. *Rev Bras Epidemiol* 8(2): 142-9, 2005

Fleischmann J, Golde DW, Weisbart HR, Gasson JC, 1986. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils. *Blood* 68: 708-1.

Flynn JL, Chan J 2001. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19: 93-129.

Fontenot J D, Rasmussen J P, Williams L M, Dooley J L, Farr A G, Rudenski A Y 2005. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity* 22: 329-341.

Franco J, Blanquer R, 1998. Mortality from tuberculosis in Spain from 1970 to 1993: changes in epidemiology trends during the acquired immune-deficiency syndrome epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:663-96.

Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E 2007. Tuberculosis and HIV coinfection: current state of knowledge and research priorities. *J Infect Dis* 196 Suppl 1: S1-3.

Foster C, Mistry FN, Peddi PF, Sharma S. The Washington Manual Of Medical Therapeutics. 33º Edição. *Editora Wolters Kluwer*, 2010.

Goldacre MJ, Roberts SE, Griffith M, 2005. Multiple-cause coding of death from myocardial infarction: population-based study of trends in death certificate data. *J Public Health Med* 1:69-71.

Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA, 2007. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. *Chest* 131;880-889.

Gusmão-Filho FAR, 2001. Tuberculose do Sistema Nervoso Central em Crianças. *Arq Neuropsiquiatr*, 59(1).

Hansen NE, 1983. The anemia of chronic disorders: A bag of unsolved questions. *Scand. J Haematol* 31:397.

Herzog H, Basel. History of Tuberculosis: *Respiration* 1998; 65:5–15.

Jamal LF & Moherdaui F, 2007. Tuberculose e Infecção pelo HIV no Brasil: Magnitude do Problema e Estratégias para o Controle. *Rev Saude Publica* 41: 104-110.

Jaryal A, Raina R, Sarkar M, Sharma A, 2011. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India* 28:263-266.

Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A, Henao Tamayo M, Harton M, Gonzalez Juarrero M, Basaraba RJ, Orme IM, 2005. Interleukin-10 production by lung macrophages in CBA xid mutant mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunology* 115: 246-52.

Kidd P, 2003. The Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations and implications for health and diseases. *Altern Med Rev* 3: 223-46.

Klautau GB, Kuschnaroff TM 2005. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIVinfected patients in a tertiary hospital in São Paulo - Brazil. *Braz J Infect Dis* 9: 464-478.

Kliemann DA, Kritski A, 2006. Tuberculose Pulmonar. In: Alessandro Comarú Pasqualotto, Alexandre Vargas Schwarzbold. *Doenças infecciosas: consulta rápida* 56: 615-656.

Kliiman K, Alraja A, 2010. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Intern J Tuberc Lung Dis* 14:454-63.

Kritski AL, Melo FA 2007. Tuberculosis in adults. In Palomino JC, Leão SC (eds) *Tuberculosis 2007 - From basic science to patient care* 482-523.

Kritski AL, Conde MB, Souza GR 2005. *Tuberculose - do ambulatório à enfermaria*. Atheneu, São Paulo.

Laan M, Prause O, Miyamoto M, Sjöstrand M, Hytönen AM, Kaneko T, Lötvall J, Lindén A., 2003. A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF- α . *European Resp J* 3:387-93.

Lacerda TC, Fregona G, Moreira CM, Prado TN, Hadad DJ, Miranda AE, Maciel EL, 2009. Perfil epidemiológico de pacientes coinfectados por HIV e tuberculose em uso de quimioprofilaxia em Vitória-ES, Brasil. *Rev Bras Pesqui Saude* 11: 4-12.

Lange C, Mori T 2010. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology* 15: 220-240.

Laurenti R, Mello Jorge MHP. Conceitos, usos e guias para analise da mortalidade por causa múltipla. DC, 2003.

Laurenti R. Causas múltiplas de morte [tese de Doutorado]. São Paulo (SP): USP; 1973.

Lawn SD, Zumla AI 2011. Tuberculosis. *Lancet* 378: 57-72.

Lawn SD, Harries AD, William BG, Chaisson RE, Losina E, De Cock KM, Wood R, 2011. Antiretroviral therapy and the control of HIV-associated tuberculosis. Will ART do it? *Int J Tuberc Lung Dis.* 15: 571-581.

Leite W. L.; Puel E, 1985. Prevalência do Alcoolismo entre pacientes internados em hospital para tratamento de tuberculose pulmonar. *Arq Cat Med* 14; 42.

Lettow VM, Kumwenda JJ, Harries AD, Whallen CC, Taha TE, Kumwenda N, Kang'Ombe C, Semba RD, 2004. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:211–217.

Lienhardt C, Manneh K, Bouchier V, Lahai G, Milligan PJ, McAdam KP, 1998. Factors determining the outcome of treatment of adult smear-positive tuberculosis cases in the Gambia. *Inter J Tuberc Lung Dis* 9:712-8.

Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M, 2009. Association between Tobacco Smoking and Active Tuberculosis in Taiwan. *Am J Respir- Crit Care Med* 180:475-80.

Lindoso AABP, Waldmam EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC, 2008. Perfil de Pacientes que evoluem para óbito por Tuberculose no município de São Paulo, *Rev saude Publ*, 42: 805-12.

Lins TBA, Soares EM, Santos FM, Mandacaru PMP, Pina T, Araújo-Filho JA, 2012. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil, *Le Infezioni in Medicina*, 2: 108-116.

Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Tessarollo B, Cunha DL, Capone RB, Siqueira RH, Jansen JM, 2006. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. *Pulmão* 15:253-261.

Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Bijlsma F, Oei YB, 1995. Competing causes of death: analysis using multiple cause-of-death data from the Netherlands. *Amer J of Epidemiol* 141:466-475.

Marks SM, Taylor Z, Burrows NR, Qayad MG, Miller B, 2000. Hospitalization of Homeless Persons With Tuberculosis in the United States. *Am J Public Health* 3:435-8.
Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT, Fenton MJ, 1999. Human Toll-Like Receptors Mediate Cellular Activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *The J of Immunol* 163: 3920-3927.

Mendez S, Reckling SK, Piccirillo CA, Sacks D, Belkaid Y, 2004. Role for CD4 CD25 Regulatory T Cells in Reactivation of Persistent Leishmaniasis and Control of Concomitant Immunity. *The J of Experimental Med* 200: 201–210.

Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muin A, Lopez MV Valdivia G, Montes de Ocae M, Talamoe C, Pertuze J, Victora CJ, 2007. For the Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir Jour* 30: 1180–1185.

Miller LH, Saul A, Mahanty S, 2005. Revisiting Freund's incomplete adjuvant for vaccines in the developing world. *Trends in Parasitology* 9:412-4.

Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 7. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

Ministério da Saúde. Conselho Regional de Medicina. A Declaração de Óbito: documento necessário e importante. Serie A, 2009.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde 2011. *Relatório de Situação - Goiás*, Brasília.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância e Saúde 2010d. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Brasília.

Ministério da Saúde, Sistema Nacional de Vigilância em Saúde 2011. *Série histórica do número de casos novos de tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano diagnóstico (1990 a 2010)*, Brasília.

Monteiro FGM, 2004. A carga da doença associada com algumas causas de internação hospitalar realizada pelo SUS. *Epidemiol e Serv de Saude* 13: 7-14.

Morimoto AA, Bonametti AM, Morimoto HK, Matsuo T, 2005. Soroprevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em pacientes com tuberculose, em Londrina, Paraná. *J Bras Pneumol* 31: 325-331.

Mosman TR, Cherwinski H, Bond MW, Coffman RL, 1986. Two Types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokines actives and secret proteins. *J Immunol* 136: 2348-2357.

Mugusi FM, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, Fawzi WW 2009. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Public Health* 9: 409.

Naniche D, Letang E, Nhampossa T, David C, Menendez C, Alonso P, 2011. Alterations in T cell subsets in human immunodeficiency virus-infected adults with co-infections in southern Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 85:776-781.

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* 27(3), 2001.

Oliveira HB, Marín-León L, Cardoso JC, 2004. Perfil de mortalidade de pacientes com tuberculose relacionada à comorbidade tuberculose-Aids. *Rev Saude Publica* 38: 503-510.

Ordobás M, Gendarillas A, Fernandez de la Hoz K, Fernandez RS, 2003. Mortalidad y tuberculosis: análisis por causas múltiples em la comunidad de Madrid (1991-1998). *Ver Esp Salud Públ* 77: 189-200.

Orofino LR, Brasil PEA, Trajman A, Schmaltz CAS, Dalcolmo M, Rolla C, 2012. Preditores dos Desfechos do Tratamento da Tuberculose. *J Bras de Pneumol* 1 :88-97.

Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR, 1996. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAM* 276:1223-8.

Paes NA, 2004. A mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias na população brasileira. *Rev Panam Salud Publica* 15: 233-241.

Peyron P, Vauborgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, Bardou F, Daffée M, Emile JF, Marchou B, Coardona PJ, Chastelier C, Altare F, 2008. Foame macrophages from tuberculous patient's granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for M.tuberculosis persistence. *PLOS Pathog* 11:e1000204.

Prado TN, et al, 2011. Epidemiological profile of adult patients with tuberculosis and AIDS in the state of Espírito Santo, Brazil: Cross-referencing tuberculosis and AIDS databases. *J Bras de Pneumol* 37(1):93-9.

Prata PR, 1992. A transição epidemiologica no Brasil. *Card Saude Publica* 8: 168-175.

Raja A, 2004. Immunology of tuberculosis. *Indian J Research* 120: 213-232, 2004.

Rios-Barrera VA, Campos-Pena V, Aguilar-Leon P, Lascurain LR, Meraz-Rios MA, Moreno J, Figueira-Granados V, Hernades-Pando R, 2006. Macrophages and lymphocyte apoptosis during experimental pulmonar tuberculosis: their relationship to mycobacterial virulence. *Eur J Immunol* 2: 345-53.

Roberts GD, Koneman E.W, Kim Y.K, 1991. Manual of clinical microbiology. *Mycobacterium*. Washington DC. Book. 304-339.

Rouquayrol MZ, Veras FMF, Façanha MC, 1999. Doenças transmissíveis e modos de transmissão. *Epidemiologia & Saúde Med* 215-269.

Ruffino-Netto A, 2002. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Soc Med Trop* 35: 51-58.

Sano K, Haneda K, Tamura G, Shirato K, 1999. Ovoalbumin (OVA) AND *Mycobacterium tuberculosis* bacilli cooperatoratively polarize anti-OVA T-helper cells forward a Th1-dominant phenotype and ameliorate murine tracheal eosinophilia. *American J of Resp Cell Molec Biol* 20: 1260-1267.

Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, Selvakumar N, Ganapathy S, Charles N, Rajamma J, Narayanan PR, 2000. Risk Factors Associated With default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India. *Inter Tuberc Lung Dis* 9:780-8.

Santo LALA, Santos PCH, Moreira ME, 2009. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com tuberculose em hospital universitário da região do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo. *Bepa* 68:14-21.

Santo AH, 2006. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro entre 1999 e 2001. *J Bras Pneumol* 6:544-52.

Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS, 2003. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado de São Paulo, 1988. *Rev SaUD Públic* 6:714-21.

Santo AH. Causas múltiplas de morte: formas de apresentação e métodos de análise [tese de Doutorado]. São Paulo (SP): USP; 1988.

Selig L, Belo M, Cunha AJLA, Brito EGR, Luna AL, Trajman A, 2004. Óbitos Atribuídos à Tuberculose no Estado do Rio de Janeiro, *J Bras Pneumol* 4: 417-24.

Shen X, Deriemer K, Yuan Z, Shen M, Xia Z, Gui X, Wang L, Mei J, 2009. Deaths among tuberculosis cases in Shanghai, China: Who is at risk?, *Bio medicine central Infectious Dis* 95: 1-7.

Silva JRL, Boéchat N, 2005. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatologia pulmonar. *J Bras de Pneumol* 30: 478-484.

Sistema de Informação e Agravos de Notificações, SINAN, 2009.

Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE, 2010. HIV Infection–Related Tuberculosis: Clinical Manifestations and Treatment. *Clin Infect Dis* 3:S223-S230.

Straetemans M, Bierrenbach AL, Nagelkerke N, Glaziou P, van der Werf MJ 2010. The effect of tuberculosis on mortality in HIV positive people: a meta-analysis. *PLoS One* 5: e15241.

Tantranuch M, Karnjanawanichkul W, Pripatnanont C, 2010. Tuberculosis of the Urinary Tract in Southern Thailand. *J Med Assoc Thailand* 8: 916-9.

Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ, 2004. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *N England J Med* 351:1741-51.

Tsai MC, Chakravarty S, Zhu G, Xu J, Tanaka K, Koch C, Tufariello J, Flynn J, Chan J, 2006. Characterization of tuberculous granuloma in murine and human lung: cellular composition and relative tissue oxygenation. *Cell Microbiol* 2:218-32.

Ulrichs T & Kaufmann SH, 2006. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol* 208: 261-269.

UNAIDS 2010. Epidemic Update - Global Report 2010.

Van Rie A, Westreich D, Sanne I, 2011. Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors, and prevention strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56: 349-355.

Van ZylSmit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, Dheda K, 2010. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J* 1:27-33.

Vicentin G, Santo AH, Carvalho MS, 2002. Mortalidade por tuberculose e indicadores sociais no município do Rio de Janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva* 2: 253-263.

Walter L & Lowrie DB, 1981. Killing of *Mycobacterium microti* by immunologically activated macrophages. *Nature* 293: 69-70.

Westerling R, 1995. Small-area variation in multiple causes of death in Sweden: a comparison with underlying causes of death. *Intern J Epidemiol* 24:552-558.

World Health Organization 2009a. *Global Tuberculosis Control 2009*. WHO, Geneva

World Health Organization 2009b. *2009 update Tuberculosis Facts*. WHO, Geneva.

World Health Organization 2010. *Report 2010. Global tuberculosis control 2010*. WHO, Geneva.

World Health Organization 2010/2011. *2010/2011 Tuberculosis Facts*. WHO, Geneva.

World Health Organization 2011a. *Report 2011. Global tuberculosis control 2011*. WHO, Geneva.

World Health Organization 2011b. *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings*. WHO, Geneva.

Zahar JR, Azoulay E, Klement E, Lassence AD, Lucet JC, Regnier B, Schlemmer B, Bedos JP, 2001. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Inten Car Med* 27: 513-520.

Zink AR, Sola C, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Wolf H, Nerlich AG. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. *J Clinical Microbiol* 1: 359-367.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética, TCLE



Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad - HDT

PARECER CONSUBSTANCIADO

PROTOCOLO N° 036/2010

PROJETO DE PESQUISA: Coinfecção pelo Micobacterium tuberculosis e Vírus da Imunodeficiência Humana

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: João Alves de Araújo Filho

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Tatiana Bacelar Acioli Lins, Gisele Souza e Silva, Ana Paula Junqueira-Kipnis, Sanzia Francisca Ferraz, Rosana Mendes Reis, Valdir Geraldo de Paula Albernaz, Márcia Helena Vieira de Rezende, Polyaná Maria Pimenta Mandacarú, Suelli Lemes de Ávila Alves.

INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HDT/HAA e IPTSP/UFG

CEP DE ORIGEM: Comitê de ética e Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais.

PARECER FINAL.: Projeto de pesquisa apresenta relevância científica e encontra-se dentro dos preceitos éticos legais. O CEP/HDT manifesta-se por APROVAR o projeto de pesquisa nos termos em que está proposto.

Anexo 2 - Fichas de investigação

Formulário de investigação 1

PACIENTE TB + HIV

NÚMERO NA PESQUISA: _____

PRONTUÁRIO: _____

- IDENTIFICAÇÃO: _____

- DATA DE NASCIMENTO: _____ / _____ / _____
- IDADE DIAGNOSTICO: _____
- SEXO:
1-() F 2-() M
- COR:
1- () B 2- () N 3- () PARDO 4- () AMARELO 5- () IGNOR
- PROCEDÊNCIA: _____
- ALTURA: _____ PESO: _____ IMC: _____
- ESCOLARIDADE:
1- () 1 GRAU 2- () 2 GRAU 3- () SUPERIOR 4- () IGNORADO
- DATA DIAGNÓSTICO HIV/SIDA: _____
- DATA DIAGNÓSTICO TB: _____
- INTERVALO DIAGNÓSTICO: _____
- FORMA DA TUBERCULOSE:
 1. () PULMONAR
 2. () LINFONODAL
 3. () SNC
 4. () PLEURAL
 5. () DISSEMINADA
 6. () OUTRAS _____

• SINTOMAS:

• FEBRE:

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO:_____

• TOSSE:

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• DISPNÉIA:

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• HEMOPTISE:

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• PERDA DE PESO:

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• SUDORESE NOTURNA

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN DURAÇÃO:_____

• INAPETÊNCIA :

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• DIARRÉIA

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• MONILÍASE ORAL

1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN

DURAÇÃO:_____

• ()OUTROS:_____

• DOENÇAS ASSOCIADAS:

- 1-()NEUROTOXO 2-()NEUROCRYPTO 3-()PCP
4-()HISTOPLAMOSE

• RADIOLOGIA:

DATA:_____

1. ()DOENÇA PULMONAR UNILATERAL NÃO CAVITÁRIA
2. ()DOENÇA PULMONAR UNILATERAL CAVITÁRIA
3. ()DOENÇA PULMONAR BILATERAL NÃO CAVITÁRIA
4. ()DOENÇA PULMONAR BILATERAL CAVITÁRIA
5. ()DOENÇA PULMONAR MILIAR
6. ()DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL
7. ()DERRAME PLEURAL
8. ()NORMAL
9. ()OUTORS
10. ()NÃO REALIZADA

• BACILOSCOPIA:

- 1-()SIM 2-()NÃO
- MATERIAL:_____ DATA:_____
- RESULTADO:_____

1. () -

2. () +

3. () ++

4. () +++

• CULTURA:

- 1-()SIM 2-()NÃO

MATERIAL:_____

DATA:_____

RESULTADO:_____

TESTE DES ENSIBILIDADE:

- 1-()SIM 2-()NÃO

• RESULTADO:_____

- ANATOMOPATOLÓGICO:
 - 1-()SIM 2-()NÃO
 - MATERIAL: _____
DATA: _____
 - RESULTADO:
 1. () PICG COM NECROSE COM BAAR
 2. () PICG COM NECROSE SEM BAAR
 3. () PICG SEM NECROSE COM BAAR
 4. () PICG SEM NECROSE SEM BAAR
 5. () PI INESPECÍFICO
 6. () OUTROS_____
- PPD:
 - 1. 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - 2. VALOR: 1 - <5mm
 2 - 5-10mm
 3 - > 10mm
- CD4:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR: :_____
- CD8:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR: _____
- CARGA VIRAL:
 - 1-()SIM 2- ()NÃO DATA:_____
 - VALOR: _____
- ALBUMINA:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR: _____
- COLESTEROL:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR: _____
- HT/HB:

- 1-()SIM 2-()NÃO DATA: _____
 VALORES: _____
- LEUCÓCITOS TOTAIS:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA: _____
 VALOR: _____
- PCR:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA: _____
 VALOR: _____
- MUCOPROTEÍNA:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA: _____
 VALOR: _____
- VHS:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA: _____
 VALOR: _____
- TRATAMENTO DE TB LATENTE (PROFILAXIA):
 - 1-()SIM 2-()NÃO DURAÇÃO: _____
- TRATAMENTO TB:
 - 1-()SIM 2-()NÃO
 - DATA INÍCIO: _____ DURAÇÃO: _____
 - ESQUEMA:
 1-()E1 2-()E2 3-()E3 4-()EMR 5-()OUTROS
- TRATAMENTO HIV:
 1. () Abacavir 300 mg
 2. () Atazanavir: 200 mg /300 mg
 3. () Darunavir 300 mg
 4. () Didanosina: EC 250 mG. / EC 400 mg
 5. () Efavirenz 200mg / 600MG
 6. () Enfuvirtida 90mg/ml-ampola-inj.
 7. () Estavudina 30mg
 8. () Etravirina 100mg
 9. () Fosamprenavir 700mg
 10. () Indinavir 400mg
 11. () Lamivudina 150mg

12. () Lopinavir/ritonavir 200+50 mg
13. () Maraviroque 150 mg. / 300 mg
14. () Nevirapina 200mg
15. () Raltegravir 400mg
16. () Ritonavir 100mg
17. () Saquinavir: 200mg
18. () Tenofovir 300 mg
19. () Zidovudina 100mg
20. () Zidovudina+Lamivudina: 300+150 mg

- **INTERNAÇÃO**

- 1-()SIM 2-()NÃO
 - NÚMERO: _____ DURAÇÃO: _____

- **DESFECHO FINAL DO TRATAMENTO:**

1. () CURA
2. () MELHORA
3. () FALÊNCIA / PIORA
4. () PERDA SEGUIMENTO / ABANDONO
5. () TRANSFERÊNCIA
6. () ÓBITO

- CAUSA BÁSICA DE ÓBITO

- USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

- 1. () SIM
 2. () NÃO

- INTERNAÇÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)

- 1. () SIM
 2. () NÃO

- DIAS DE INTERNAÇÃO NA UTI

- DIAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

- DIAS DE TRATAMENTO ATE O ÓBITO
-

- RETRATAMENTO

1. () SIM

2. () NÃO

- TABAGISMO

1. () SIM

2. () NÃO

- ETILISMO

1. () SIM

2. () NÃO

- DOENÇAS ASSOCIADAS AO ÓBITO
-

❖ OBSERVAÇÕES _____

Formulário de investigação 2

PACIENTES - TB

NÚMERO NA PESQUISA: _____

PRONTUÁRIO: _____

- IDENTIFICAÇÃO: _____

- DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
- IDADE DIAGNÓSTICO: _____
- SEXO:
1-() F 2-() M
- COR:
1- ()B 2- ()N 3- ()PARDO 4- ()AMARELO
5- ()IGNORADO
- PROCEDÊNCIA: _____
- ALTURA: _____ PESO: _____ IMC: _____
- ESCOLARIDADE:
1- ()1 GRAU 2- ()2 GRAU 3- ()SUPERIOR 4- ()IGNORADO
- DATA DIAGNÓSTICO TB: _____
- FORMA DA TUBERCULOSE:
 1. ()PULMONAR
 2. ()LINFONODAL
 3. ()SNC
 4. ()PLEURAL
 5. ()DISSEMINADA
 6. ()OUTRAS _____
- SINTOMAS:
 - FEBRE:
1- ()SIM 2- ()NÃO 3- ()IGN
DURAÇÃO: _____
 - TOSSE:

1- ()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ DISPNÉIA:

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ HEMOPTISE:

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ PERDA DE PESO:

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ SUDORESE NOTURNA

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN DURAÇÃO: _____

○ INAPETÊNCIA :

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ DIARRÉIA

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ MONILÍASE ORAL

1-()SIM 2-()NÃO 3-()IGN

DURAÇÃO: _____

○ ()OUTROS

● RADILOGIA: DATA: _____

1. ()DOENÇA PULMONAR UNILATERAL NÃO CAVITÁRIA
2. ()DOENÇA PULMONAR UNILATERAL CAVITÁRIA
3. ()DOENÇA PULMONAR BILATERAL NÃO CAVITÁRIA
4. ()DOENÇA PULMONAR BILATERAL CAVITÁRIA
5. ()DOENÇA PULMONAR MILIAR

6. ()DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL
7. ()DERRAME PLEURAL
8. ()NORMAL
9. ()OUTROS
10. ()NÃO REALIZADO

- BACILOSCOPIA:

- 1-()SIM 2-()NÃO
 - MATERIAL: _____ DATA: _____
 - RESULTADO:
 1. ()-
 2. ()+
 3. ()++
 4. ()+++

- CULTURA:

- 1-()SIM 2-()NÃO
 - MATERIAL: _____
DATA: _____
 - RESULTADO: _____
 - TESTE DES ENSIBILIDADE:
 - 1-()SIM 2-()NÃO
 - RESULTADO: _____

- ANATOMOPATOLÓGICO:

- 1-()SIM 2-()NÃO
 - MATERIAL: _____
DATA: _____
 - RESULTADO:
 1. () PICG COM NECROSE COM BAAR
 2. () PICG COM NECROSE SEM BAAR
 3. () PICG SEM NECROSE COM BAAR
 4. () PICG SEM NECROSE SEM BAAR
 5. () PI INESPECÍFICO
 6. () OUTROS _____

- PPD:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR: 1 - <5 mm
 2 - 5-10 mm
 3 - > 10 mm
- ALBUMINA:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR:_____
- COLESTEROL:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR:_____
- HT/HB:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALORES:_____
- LEUCÓCITOS TOTAIS:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR:_____
- PCR:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR:_____
- MUCOPROTEÍNA:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR:_____
- VHS:
 - 1-()SIM 2-()NÃO DATA:_____
 - VALOR:_____

- TRATAMENTO DE TB LATENTE (PROFILAXIA):
 1-()SIM 2-()NÃO DURAÇÃO:_____
- TRATAMENTO TB:
 - 1-()SIM 2-()NÃO
 - DATA INÍCIO:_____ DURAÇÃO:_____
 - ESQUEMA:_____

1-()E1 2-()E2 3-()E3 4-()EMR 5-()OUTROS

- **INTERNAÇÃO**

- 1-()SIM 2-()NÃO
 - NÚMERO: _____ DURAÇÃO: _____

- **DESFECHO FINAL DO TRATAMENTO:**

1. () CURA
2. () MELHORA
3. () FALÊNCIA / PIORA
4. () PERDA SEGUIMENTO / ABANDONO
5. () TRANSFERÊNCIA
6. () ÓBITO

- **CAUSA BÁSICA DE ÓBITO**

- **USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA**

3. () SIM
4. () NÃO

- **INTERNAÇÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)**

3. () SIM
4. () NÃO

- **DIAS DE INTERNAÇÃO NA UTI**

- **DIAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR**

- **DIAS DE TRATAMENTO ATÉ O ÓBITO**

- **RETRATAMENTO**

3. () SIM
4. () NÃO

- **TABAGISMO**

3. () SIM

4. () NÃO

• **ETILISMO**

3. () SIM

4. () NÃO

• **DOENÇAS ASSOCIADAS AO ÓBITO**

OBSERVAÇÕES _____

Anexo 3: Artigo submetido

Original article

Tuberculosis deaths in a tertiary hospital in Goiânia, Brazil: a descriptive study Running title: Tuberculosis deaths in a tertiary hospital

Camila Tavares, MsC¹; Tatiana Bacelar Acioli Lins, MD, MsC¹; Ana Paula Junqueira-Kipnis, DMV, PhD; João Alves de Araújo-Filho, MD, PhD^{1,2}

¹ Tropical Pathology and Public Health Institute, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

² Tropical Diseases Hospital, Goiânia, GO, Brazil.

Corresponding author:

João Alves de Araújo-Filho

Address: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás.

Rua 235, S/N, Setor Universitário, CEP 74605-050, Goiânia, GO, Brazil

Phone: +55 62 8161.6999 Fax: +55 62 3201.3619

E-mail: araujofilho63@gmail.com

Summary

Tuberculosis (TB) remains a serious global public health problem, being the main cause of deaths in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, and the third cause of death by infectious diseases throughout the world. This situation is surprising because it is a disease that if treated properly displays high rates of healing. It is therefore important to characterize these patients to identify target populations for specific measures seeking to reduce TB deaths. We performed a retrospective descriptive study to analyze the cases of TB deaths in a State public hospital, reference for treatment of infectious diseases, located in the Central-West region of Brazil, in the period of January 1st, 2008 to December 31th, 2009. There were 283 diagnosed and reported cases of TB between 2008 and 2009, and 39 recorded deaths occurred, resulting in a lethality index of 14%. Mean age of 42 years and a median age of 37 years. Pulmonary TB was the most common form of TB (51.3% of the patients). Of the 39 TB patients who died, 56.4% (n = 22) were co-infected with HIV. The main immediate causes of death were acute respiratory failure (n = 12) and sepsis (n = 8). Anemia and hypoalbuminemia were prevalent in this group, and 27 patients required mechanical ventilation. This study found that hospitalized patients who died had the following characteristics: bilateral pulmonary disease, low levels of hemoglobin and hematocrit, albumin, and those co-infected with HIV that has been admitted to the ICU required MV. Prospective studies aiming to analyze the risk factors for death from TB are needed to better understand this process.

Riassunto

Tubercolosi (TB) rimane un problema di salute pubblica globale, essendo la principale causa di mortalità nei pazienti con la sindrome da immunodeficienza acquisita e la terza causa di morte per malattie infettive in tutto il mondo. Questa situazione è sorprendente perché è una malattia che se trattati correttamente visualizzato elevati tassi di guarigione. È pertanto importante caratterizzare questi pazienti per identificare popolazioni bersaglio per misure specifiche che cercano di ridurre i decessi di TB. Abbiamo effettuato uno studio retrospettivo descrittivo per analizzare i casi di decessi di TB in un ospedale pubblico di stato, riferimento per il trattamento delle malattie infettive, situato nella regione centro-ovest del Brasile, nel periodo 1° gennaio 2008 al 31 dicembre 2009. C'erano 283 diagnosticata e segnalati casi di TB tra il 2008 e il 2009 e 39 morti registrate successive, risultante in un indice di letalità del 14%. Significa età media di 42 anni e un'età mediana di 37 anni. TBC polmonare è la forma più comune di TB (51,3% dei pazienti). Dei pazienti 39 TB che morì, 56,4% sono stati co-infected con l'HIV. Le principali cause immediate di morte erano insufficienza respiratoria acuta (n. 12) e sepsi (n. 8). Anemia e ipoalbuminemia erano prevalenti in questo gruppo, e 27 patients necessaria la ventilazione meccanica. Questo studio ha trovato che i pazienti ospedalizzati che morì avevano le seguenti caratteristiche: malattia polmonare bilaterale, bassi livelli di emoglobina e dell'emato critico, albumina e quelli co-infected con HIV che è stato ammesso in ICU necessaria MV. Per capire meglio questo processo sono necessari studi prospettici con l'obiettivo di analizzare i fattori di rischio per morte da TB.

Keywords: Tuberculosis, death causes, lethality, descriptive study

Tuberculosis deaths in a tertiary hospital in Goiânia, Brazil: a descriptive study

Introduction

Tuberculosis (TB) is a major infectious disease that affects humans. Currently, it is estimated that one third of the world population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), which is the main etiological agent of tuberculosis. In Brazil, TB is distributed throughout the country with an incidence rate of 37.9 per 100,000 inhabitants [1]. In Goiás, 830 new TB cases were reported in 2008. In 2009, 875 new cases of TB were reported in the state of Goiás, with an incidence of 14.8 cases per 100,000 inhabitants and a mortality rate of 2.5 deaths per 100,000 inhabitants. Goiânia and Aparecida de Goiânia exhibited a higher number of cases. The Municipality of Goiânia reported 195 new cases of TB in 2008: 246 in 2009, and 243 in 2010 [2].

The main mode of transmission for TB in humans is through airways by eliminating bacillus during coughing, speaking, sneezing or singing. In adults, the main organ affected is the lungs, but infection can spread to any organ in the body. In most cases, after primary infection individuals can control the bacterial growth with the development of specific cellular immune response, which prevents the development of active disease [3]. Approximately two years after the primary contact, approximately 3-5% of individuals will develop active TB. After this period the percentage who developed the disease later in life is approximately 5 to 10% (endogenous reactivation), where individuals infected with bacillus (latent infection) develop secondary tuberculosis, often in the lungs [4]. The likelihood of the disease progressing to the level of being a primary infection depends on the virulence of the bacillus, the bacterial load and the immune and genetic characteristics of the individual [5].

The classic symptoms of pulmonary TB include persistent cough, productive (with mucus and occasionally bloody) or non-productive cough, afternoon fever, night sweats and weight loss. Frequently, tuberculosis manifests in different clinical presentations related to the organs involved. Thus, other signs and symptoms in addition to the

abovementioned classic symptoms may occur and should be considered a priority in individualized diagnostic investigation [6].

TB, when properly treated, has a cure rate greater than 90%. Before 2010, MS advocated for TB treatment using one of the following three schemes. Scheme 1 (E1) is suitable for all types of TB, except for cases involving the central nervous system (CNS), consisting of rifampicin (R), isoniazid (H), and pyrazinamide (Z), with a treatment duration of 6 months. Scheme 2 (E2) is suitable for TB involving the CNS, consisting of R, H and Z, with a treatment duration of 9 months. Scheme 1R (E1R) is suitable for cases of abandonment and recurrence TB, composed of R, H, Z, and ethambutol (E), with a treatment duration of 6 months. Beginning in 2010, MS started to recommend two treatment regimens. Basic treatment that is suitable for all types of TB, except CNS involved case, the treatment is composed of R, H, Z and E, with a treatment duration of 6 months. TB treatment in the CNS uses the same drugs as in the basic scheme, with an increase in treatment duration to 9 months [5].

TB treatment is currently performed in outpatient services, with hospitalization recommended for more severe cases or cases with social problems [5, 7].

Hospitalization is recommended by the Brazilian National Tuberculosis Control for special cases, based on the following priorities: meningoencephalitis; surgical indications of because of tuberculosis because of severe complications of tuberculosis or comorbidities; uncontrollable outpatient drug intolerance; clinical complications and/or surgical injury; an overall state that does not allow treatment on an outpatient basis, which in social cases, includes a lack of a fixed home or groups most likely to dropout, especially if it is a case of bankruptcy or retreatment [5, 8]. However, even in its severe forms, TB is considered a treatable disease which raises the question as to

why it is the third leading cause of death among infectious diseases and the first among individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Mortality statistics are frequently based only on the underlying cause of death, as described in death certificate (DO) [9]. However, the introduction of an analysis by multiple causes, which includes both immediate causes and associated diseases, can bring significant gains to the study of some diseases or conditions that are not usually mentioned on the death certificate.

Given the high mortality rate of TB, it is of great importance to characterize patients with TB who died so that target populations can be identified to implement specific measures to reduce mortality. The objective of this study was to calculate the mortality of TB patients and describe their clinical, laboratory and radiology characteristics. All patients examined in this study died at the Tropical Diseases Hospital in Goiânia, between January 2008 and December 2009.

Materials and methods

Study Design

This was a retrospective descriptive study.

Population and Study Site

The study population consisted of 39 patients, who died with TB that were diagnosed and reported during the period January 1st 2008 to December 31st 2009, while being treated at the Tropical Diseases Hospital Dr. Anuar Auad (HDT). The HDT is a state public institution in Goiás that is part of the Unified Health System; patients are referred to this hospital for the treatment of infectious diseases

Eligibility and Exclusion of Cases

Eligible cases were patients with that meet the following criteria: diagnosis of active pulmonary and/or extrapulmonary TB based on clinical criteria, radiological and/or

laboratory criteria, positive smear and/or culture, or judgment of the attending physician to initiate treatment for tuberculosis. Inclusion criteria for infection by human immunodeficiency virus (HIV/AIDS) were in accordance with those adopted by the Ministry of Health [10]. Exclusion criteria were being younger than 18 years old, being pregnant, lactating, being of an indigenous status and having an incomplete medical chart.

All patients with TB who died before completing the treatment were considered in this study [11].

Immediate causes of deaths recorded in death certificates as cardiopulmonary arrest (CPA) or as multiple organ failure were analyzed as causes not defined [12].

Information Source

Uniquely identified patients in the surveillance system and the medical archive of HDT/HAA, had their medical records and death certificates reviewed for data collection, and the results were recorded using a specific data recording system.

The following clinical data were transcribed: age, sex, weight, cough, fever, weight loss, dyspnea, and diarrhea. The following laboratory data were transcribed: hemoglobin, hematocrit and albumin. The following additional information was also transcribed: clinical forms of the disease, pulmonary radiological findings, tuberculin skin test (TT), research alcohol acid bacillus (AFB) in sputum (or other biological sample: cerebrospinal fluid (CSF), pleural fluid and urine), culture, albumin and hemoglobin, hematocrit, total leukocyte counts, TB treatment and continuity of care until death, and associated diseases. The underlying and immediate causes were also recorded based on data from the death certificates.

Values

Anemia was assessed by hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) levels in the blood. The criteria used in this study were as follows: anemia was defined as Hb <10 g/dL; severe anemia was defined as Hb <7 g/dL; anemia was defined as Ht <41%; and severe anemia was defined as Ht <25% [13].

Nutritional assessment in this study was based on biochemical parameters of serum albumin levels. The following albumin concentrations were used in this study: moderate nutritional depletion was defined as <3.5 g/dL, and severe nutritional depletion was defined as <2.4 g/dL [14].

Statistical Analysis

The collected data were tabulated in Excel 2010 version. The statistical analysis was conducted using EpiInfo ® version 3.5.3 (CDC, Atlanta, Georgia). Frequencies were determined for categorical variables, and medians, means and standard deviations for continuous variables.

Ethical issues

The study was approved by the local Ethic Committee (Institutional Review Board-equivalent) and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (protocol CEP/HDT - 036/2010).

Results

There were 283 diagnosed and reported cases of TB at the HDT/HAA between 2008 and 2009, and 39 recorded deaths occurred, resulting in a lethality index of 14%. Among these deaths, men accounted for 82%. Of the patients who died, 82% were aged 18-39 years, with a mean age of 42 years and a median age of 37 years.

Pulmonary TB was the most common form of TB detected in this study at 51.3% of the patients, and the second most common type was disseminated TB at 30.8% of the

patients. Among the clinical signs evaluated until the date of diagnosis of the disease, 69.2% of patients had a cough for more than three weeks, 79.5% of the patients experienced weight loss, 74.4% of the patients experienced fever for more than three weeks, and dyspnea was observed in 59% of patients (Table 1).

A culture of acid-fast bacilli (AFB) in the sputum was requested in 92% of the cases, and 78% of these cases were positive. An examination of the sputum culture or other biological material, such as pleural fluid, cerebrospinal fluid (CSF), urine, were required in 23 patients, showing a positivity rate of 17.4% of the cases. Of the eight patients who underwent tuberculin test (TT), 50% had positive results (Table 2).

A chest radiograph was available for analysis in 75% ($n = 30$) of patients. The occurrence of bilateral infiltrates ($n = 19$) includes the following: miliary pulmonary disease ($n = 9$), interstitial lung disease ($n = 6$) and non-cavitory bilateral pulmonary disease ($n = 4$). The presence of cavitation was less frequent and was detected in only one case (Table 3).

Laboratory evaluation was performed for albumin, hematocrit, hemoglobin and leukocytes. The albumin was tested in 23 patients, 19 patients had concentrations lower than 3.5 g/dL and 4 patients had concentrations above 3.5 g/dL. We established a critical concentration of albumin at a value less than 2.4 g/dL. Of the 19 patients who had albumin less than 3.5 g / L, 15 patients had albumin values of less than 2.4 g/dL (Table 4).

Thirty-eight patients had their hematocrit concentrations evaluated. Four patients had hematocrit values greater than 41% and 34 patients had hematocrit values less than 41%. Of the patients with hematocrit values less than 41%, nine had a hematocrit less than 25%. Hemoglobin concentrations was determined in 38 patients, of these 25 patients had a value less than 10 g/dL, and 10 cases were less than 7 g/dl (Table 4).

The underlying causes of death, as reported in the DC, were analyzed, with 67.3% of the patients dying from TB and 33.7% of the patients dying from TB/AIDS co-infections. We analyzed the immediate causes of deaths recorded in the DC, which included the following: sepsis (n = 8), acute respiratory failure (ARF) (n = 12), liver failure (n = 1), brain death (n = 1), acute lung edema (n = 1), neurogenic shock (n = 1), cardiogenic shock (n = 1) and ignored or undefined causes (n = 14) (Table 5).

Of the 39 TB patients who died, 56.4% (n = 22) were co-infected with HIV.

Among the 39 patients who died, 11 had HIV associated diseases. The most frequent were cerebral toxoplasmosis (n = 2) and pneumonia caused by *Pneumocystis jiroveci* (n = 7) (Table 6).

This study identified smoking and alcohol consumption in 17 and 14 of the patients who died from TB, respectively.

Twenty-nine patients were admitted to the ICU; of these 16 were HIV+. Mechanical ventilation (MV) was used in 27 patients, 14 were HIV+ and 13 were HIV-. The average length of stay of these patients in the ICU was 7.3 days, and the mean hospital stay was 13.7 days.

Thirty-four patients had not been treated for TB prior to admission to HDT/HAA and were characterized as newly diagnosed cases who were receiving a Basic treatment and 3 patients received TB treatment in the CNS .

Discussion

In this study, the mortality rate was 14% at HDT/HAA from 2008 to 2009. This mortality rate was below what Galesi et al. observed in São Paulo hospitals (30.6%) [7]. Although the present study's mortality rate appears low when compared to the Galesi et al. study, the mortality rate of 14% is high when compared to other highly lethal acute diseases, such as meningococcal meningitis (approximately 18% and 16%, respectively)

and leptospirosis (approximately 13% and 10%, respectively) as studied in the State of Goiás in 2008 and 2009 [15]. The lethality of TB in our institution was approximately 2 times higher than the fatality rate for all forms of TB in Brazil and Goiás during the same time period. In Brazil, the mortality rate was 6.9% in 2008 and 6.5% in 2009. In Goiás, the mortality rate for TB was 6.4% in 2008 and 6.2% in 2009 [16].

HDT is a tertiary hospital for treatment of infectious diseases that includes serious and complex TB patients, which would explain the higher mortality rate at HDT.

Among the patients who died from TB, 32 (82%) were men. Oliveira et. al. noted the predominance of males (71.3%) among patients with TB/HIV+ and TB/HIV- who died during 1996-2003 in the city of Campinas, São Paulo [17]. Xin Shen et. al. in Shanghai observed, from 2000 to 2004, that males are at a higher risk of death among patients with pulmonary TB who started treatment for TB [18]. The predominance of male TB cases can be explained by greater exposure of men to the disease, a product of male's own behavioral characteristics and/or greater difficulty in treatment observance.

Of the 39 patients with TB who died in this study, 22 (56.4%) were HIV+. Lins et al. retrospective cohort study found that HIV infection was a risk factor for death among patients with TB [19]. International studies have also confirmed a higher frequency among male cases of TB who had been co-infected with HIV. NaKanjako et al. study showed a 4:1 ratio of men:woman in the co-infected group (TB/HIV) [20].

Oliveira et. al. study showed that male subjects, aged 30-39 years that are co-infected with HIV had a higher mortality [17]. These findings are similar to what is observed in this study, wherein the age group with the highest mortality rate was between 18-39 years of age (n = 20), of these 20 cases 15 presented with HIV co-infection. It is valid to note that most patients with TB are employed and the majority is between the ages of 30-39 years [21].

The most frequent clinical form among our study population was pulmonary TB at 51.3% (n = 20) and the second most frequent was disseminated TB at 30.8% (n = 12). The disseminated form of TB affected more AIDS patients (n = 9) than HIV- (n = 3), which is similar to the work of Klautau & Kuschnaroff that found that a higher proportion of deaths among patients with disseminated TB were co-infected with HIV [22]. However, in Bendayan et al. study disseminated TB was found in only 18% of co-infected patients and had no association with mortality [23].

The Information System Diseases Notification data for Goiás shows a higher prevalence of pulmonary TB than what was observed in this study, with 80.9% of cases in 2008 and 82.8% of cases in 2009 [16]. The high frequency of disseminated TB in our study is most likely due to the severity of the patients and the high occurrence of coinfected with HIV (56.4%).

The frequency of patients with symptoms such as cough, fever, weight loss, dyspnea and diarrhea until the date of diagnosis of the disease more than 3 weeks; were, respectively 74.4%, 69.2%, 79.5%, 59%, and 33.3%. There are some differences in the symptoms of TB between HIV+ and HIV- patients. The most common symptoms in HIV+ TB patients are, fever (88%), weight loss (79%) and cough (59%) within the least six weeks. A prospective study by Cain et al. sought to develop an algorithm for evidence-based clinical diagnosis, which was targeted at co-infected patients in resource-limited settings. The presence of at least three symptoms was more sensitive for the diagnosis of tuberculosis among HIV+ patients than just cough for more than three weeks. In this study, cough for more than three weeks was used as a diagnostic criterion that detected approximately 50% of TB cases in HIV- positive. The most common symptoms that could be part of a diagnostic algorithm are the following: cough

of any duration, fever of any duration, night sweats for more than three weeks or loss of appetite any time in the last four weeks [24].

The AFB was performed in 36 patients, with positive results observed in 28 cases. Culture of sputum or other biological material was made in 23 patients, with 7 positive results. These results were similar to those observed in studies of Clevanbergh et al. and Lins et al., wherein most requested AFB of TB patients showed high positivity [19, 25]. This result can be explained by medical criteria adopted by requesting routinely AFB, in view of the symptoms of patients admitted to the HDT/HAA.

Bilateral pulmonary disease was the most frequent radiological presentation of TB patients who died (48.7%). These findings were similar to Lins et al., in which 51.8% of TB patients with HIV+ and HIV- had the same radiographic findings [19].

Additionally, in this study 12.8% of TB patients showed no radiographic changes. Because, both HAA and HDT receives patients with severe TB for hospitalization and/or treatment of complications the typical pattern of unilateral upper lobe infiltrate is uncommon in the study's TB group. Cavitary pulmonary disease was found in only one patient, whom was co-infected with HIV.

Twenty-five patients had hemoglobin concentrations less than 10 g/dL, 10 of these cases showed less than 8 g/dL, and 13 patients had hemoglobin greater than 10 g/dL. In evaluating the hematocrit, 34 patients had a value less than 41% with a subset of nine patients that had a value less than 25%. In Mugusi et al. study low hemoglobin was associated with mortality in patients with TB [26]. In a study by Van Rie A. et al., anemia was a risk factor for TB co-infected HIV+ patients who started treatment for TB [27].

Twenty-three patients had evaluated albumin levels; 19 patients were less than 3.5 g/dL, 15 patients were less than 2.4 g/dL. These albumin levels suggest a state of malnutrition

of patients coming to HDT/HAA; additionally, chronic disease is a cause of malnutrition that can worsen the nutritional status of the patient [26].

The assessment of the nutritional status of patients in this study was limited by lack of data on their medical charts.

Good nutritional status is significantly lower in patients with active pulmonary TB compared to healthy controls in different studies from Indonesia, England, India and Japan, in these studies, the concentration of albumin in patients with TB was evaluated and the nutritional status was worse in patients with pulmonary TB compared to the control group [28]. The Brazilian study by Chiavegatto-Filho et al., found that malnutrition was an underlying or associated cause of death among women aged 10 to 49 years who were infected with TB, these women died while residing in the States capitals or the Federal District [9]. Identical results were reported in other international studies, such as Kim et al., which assessed the nutritional status through the following four factors: Body Mass Index (BMI), lymphopenia, hypoalbuminemia and hypocholesterolemia. These four factors were associated with the prevalence of disseminated TB, and it was observed that a score of high nutritional risk was a good predictor of poor outcome to treatment for patients with disseminated TB [29].

Among the immediate causes of death sepsis ($n = 8$) and acute respiratory failure (ARF) ($n = 12$) were the most frequent. A study conducted by Santo et al. examined a group of 1,644 patients that had a reported primary cause of death as TB; their main immediate causes of deaths were respiratory failure (46.9%), pneumonia (16.5%), other specified symptoms and signs related to circulatory and respiratory (13.9%), and septicemia (7.2%) [30]. The deaths in which tuberculosis was mentioned as an associated cause had the main underlying cause of AIDS (65.3%), which is higher than the present study that had a primary cause attributed to AIDS at 33.3%.

Most likely, the immediate cause of death may not match the actual causes of death because of inconsistency in completing the death certificate of the patients and the absence of performing autopsies on patients who died in this unit.

A large proportion of TB patients remain hospitalized, with a hospital mortality rate that is estimated to be approximately 2-12% [31]. Studies have shown that hospital admission is related to mortality in TB patients, with most admission being to the ICU. The need for these ICU admissions is often because of disease severity, which can be associated with co-infections. Twenty-nine patients in this study were admitted to the ICU, and their associated immediate causes of death were sepsis (n = 7), disseminated histoplasmosis (n = 1), meningoencephalitis (n = 1), cryptococcal meningitis (n = 1), toxoplasmosis (n = 1), disseminated TB (n = 1) IRA (n = 4), TB/AIDS (n = 4), liver Failure (n = 1), acute pulmonary edema (n = 1), neurotuberculosis (n = 2), and unknown causes (n = 5). Erbes et al. demonstrate that ICU admission of TB patients is associated with high mortality because of complications associated with other diseases [32].

A retrospective study in the U.S. showed that of the 6,000 admissions to a medical ICU, over a 15-year period, 70% of admissions for tuberculosis were because of respiratory failure [33]. In another study, Amancio et al. found that among the 125 AIDS patients admitted to the ICU respiratory failure was the leading cause of admission (43.2%); followed by neurological disorders (24.8%), sepsis (20%), heart failure (1.6%) and other (10.4%). The ICU and hospital mortality rates were 46.4% and 68%, respectively [34]. The mortality rate in the ICU and hospital study by Amancio et al. was similar compared to the present study with mortality rates of 69% and 31%, respectively.

The average length of stay for patients admitted to the ICU was 7 days, ranging from 1 to 58 days, while the average length of hospital stay was 13.7 days, ranging from 2 to 90 days. Of the twenty-nine patients admitted to the ICU, 93% (n = 27) used the

mechanical ventilation (MV). This was considerably higher than a retrospective study conducted in Germany by Erbes et al., in which 37.9% ($n = 22$) of a group of 58 patients with severe TB admitted to the ICU required MV [32].

Lee et al. study conducted in Taiwan (1996 to 2001) demonstrated that MV is needed for patients with acute respiratory failure (ARF). Of the study's 825 patients diagnosed and hospitalized with TB, 37 of 41 patients that had acute respiratory failure (ARF) and required the MV died [35]. The mortality rate of patients with pulmonary tuberculosis requiring MV was considered high (90.2%) compared to the present study (69.2%); however, both represent respiratory distress in most patients with TB. Silva et al. found that comorbidities especially those related to immunosuppression, such as HIV infection, are considered risk factors for progression to respiratory failure, and these patients will require MV [36].

Among patients who died of TB, 43.6% were smokers and 36% were drinkers. In a study by Lindoso et. al. found that of 416 patients with TB, who died during the study, 71% were smokers and 64% were alcoholic [37]. However, in the study by Silva et al. tobacco and alcohol use was not considered a risk factor for death among TB patients in this study [36].

Conclusion

This study found that hospitalized patients who died had the following characteristics: bilateral pulmonary disease, low levels of hemoglobin and hematocrit, albumin, and those co-infected with HIV that has been admitted to the ICU required MV.

Educational efforts should be made in this health unit for more complete medical records, for a proper completion of death certificates, and autopsy in cases with no defined cause of death.

Prospective studies aiming to analyze the risk factors for death from TB are needed to better understand this process.

References

- [1] World Health Organization. Report 2010. Global tuberculosis control 2010, Geneva, 2010.
- [2] Secretaria Estadual de Saúde 2011. <http://www.saude.go.gov.br>, accessed in 20/12/2011.
- [3] Aoshi, T. et al. Expression mapping using a retroviral vector for CD8+ T cell epitopes: definition of a *Mycobacterium tuberculosis* peptide presented by H2-Dd. *J. Immunol. Method.* 298, 21-34, 2005.
- [4] Daffé M, Ettionne G. The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. *Tubercle. Lung Dis.* 79, 153-169, 1999.
- [5] Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, Brasília, 2011.
- [6] Conde MB. Tuberculose sem medo. Editora Atheneu. 1^a ed. São Paulo: 2002.
- [7] Galesi VMN, Almeida MMMB. Indicadores de morbimortalidade hospitalar de tuberculose no Município de São Paulo. *Rev. Bras. Epidemiol.* 1, 48-55, 2007.
- [8] Ribeiro SA, Matsui TN. Hospitalização por Tuberculose em Hospital Universitário. *J. Pneumol.* 29, 9-14, 2003.
- [9] Chiavetto-Filho ADP, Laurenti R, Gotlieb SLD, Jorge MHPM. Desnutrição como causa básica ou associada de morte: análise da qualidade de informação em mulheres em idade fértil. *Rev Bras Epidemiol* 1, 30-38, 2007.
- [10] Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças./ Ministério

da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília, 2004.

[11] World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines, 4th Edition, Geneva, 2010.

[12] Ministério da Saúde. A declaração de Óbito: documento necessário e importante. 3^a. ed, Brasília, 2009.

[13] Foster C, Mistry NF, Peddi PF, Sharma Shivak. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. LWW. 33º ed. Washington. 2011.

[14] Cuppari L. Nutrição Clínica no Adulto - Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP – EPM. São Paulo, 2010.

[15] Ministério da Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Goiás / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 5^a. ed. – Brasília, 2011.

[16] SINAN, Sistema de Notificação de Agravos de Notificação, <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>, accessed in 20/11/2012.

[17] Oliveira HB, Marín-León L, Cardoso JC. Perfil de mortalidade de pacientes com tuberculose relacionada à comorbidade tuberculose-Aids. *Rev. Saúd. Públ.* 38, 503-510, 2004.

[18] Xin S, Riemer DK ,Yuan Z ,Shen M ,Xia Z ,Gui X ,Wang L, Mei J. Deaths among tuberculosis cases in Shanghai, China: Who is at risk?, *BMC Infect. Dis.* 95, 1-7, 2009.

[19] Lins TBA, Soares EM, Santos FM, Mandacaru PMP, Pina T, Araújo-Filho JA. *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. *Infez. Med.* **20**, 108-116, 2012.

- [20] Nakanjako D, Mayanja-Kizza H, Ouma J, Wanyenze R, Mwesigire D, Namale A, Ssempiira J, Senkus J, Colebunders R, Kamya MR. Tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infections and their predictors at a hospitalbased HIV/AIDS clinic in Uganda. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 14, 1621-1628, 2010.
- [21] Morimoto AA, Bonametti AM, Morimoto HK, Matsuo T. Soroprevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em pacientes com tuberculose, em Londrina, Paraná. *J. Bras. Pneumol.* 31: 325-331, 2005.
- [22] Klautau GB, Kuschnaroff TM. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIVinfected patients in a tertiary hospital in Sao Paulo - Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 9, 464-478, 2005.
- [23] Bendayan D, Littman K, Polansky V. Active tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in Israel: a retrospective study. *Isr. Med. Assoc. J.* 12, 100-103, 2010.
- [24] Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, Kimerling ME, Chheng P, Thai S, Sar B, Phanuphak P, Teeratakulpisarn N, Phanuphak N, Nguyen HD, Hoang TQ, Le HT, Varma JK. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N. Engl. J. Med.* 362, 707-716, 2010.
- [25] Clevenbergh P, Maitrepierre I, Simoneau G, Raskine L, Magnier JD, Sanson-Le-Pors MJ, Bergmann JF, Sellier P. Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse. Med.* 39, 223-230, 2010.
- [26] Mugusi FM, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, Fawzi WW. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Public. Health* 9, 409, 2009.

- [27] Van Rie A, Westreich D, Sanne I. Tuberculosis in patients receiving antiretroviral treatment: incidence, risk factors, and prevention strategies. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 56, 349-355, 2011.
- [28] Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, Selvakumar G, Ganapathy S, Charles N, Rajamma J, Narayanan PR. Risk Factors Associated With default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India. *Int. J. Tuberc. Lung* 6, 780–788, 2000.
- [29] Kim DK, Kim HJ, Kwon HY, Yoon HI, Lee CT, Kim YW, Chung HS, Han KS, Shim YS, Lee JL. Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 32, 1031–1036, 2008.
- [30] Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado de São Paulo, 1998. *Rev. Saúd. Públíc.* 37, 714-21, 2003.
- [31] 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.* 7, 927-933, 2002.
- [32] Erbes R, Oettel Q, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas M, Lode M. Characteristics and outcome of patient with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur. Respir. J.* 27, 1223–1228, 2006.
- [33] 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.* 15, 1012-1014, 1987.
- [34] Amâncio FF. Mortalidade e fatores prognósticos em pacientes HIV positivo internados em unidade de terapia intensiva de hospital especializado em doenças

infecto-parasitárias. Belo Horizonte (Dissertação de Mestrado em Medicina Tropical – UFMG), 2010.

[35] Lee PL, Jerng JS, Chang HL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 22, 141–147, 2003.

[36] 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.* 10, 54, 2010.

[37] Lindoso AABP, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Perfil de pacientes que evolucionan a óbito por tuberculosis en el municipio de São Paulo. *Rev. Saúd. Públíc.* 42, 805-812, 2008.

Table 1. Clinical characteristics of patients who died from tuberculosis in the Hospital for Tropical Diseases, State of Goiás, Brazil - 2008/2009.

TB- tuberculosis, HIV- Human Immunodeficiency Virus

Patients (n=39)		
Age (years), n / %	18-39	20 / 51,3%
	40-59	13 / 33,3%
	>60	6 / 15,4%
Gender, n / %	Female	7 / 18%
	Male	32 / 82 %
Clinical forms of TB, n / %	Pulmonary	20 / 51,3%
	Disseminated	12 / 30,8%
	Pleuropulmonary	3 / 7,7%
	Central nervous system	3 / 7,7%
	Lymph node	1 / 2,5%
Signs and symptoms, n / %	Fever > 3 weeks	29 / 74,4%
	Cough > 3 weeks	27 / 69,2%
	Weight loss	31 / 79,5%
	Diarrhea	11 / 28,2%
	Dypnea	23 / 59%
Coinfection TB/HIV, n / %	Coinfected TB/HIV	22 / 56,4%
	Non-coinfected TB/HIV	17 / 43,6%

Table 2. Acid-fast bacilli sputum smear, tuberculin skin test and *Mycobacterium tuberculosis* culture findings in cases of deaths by tuberculosis in the Tropical Diseases Hospital, State of Goiás, Brazil – 2008/2009.

Tests	Pacients (n=39)
Acid-fast bacilli sputum smear, n / %	
Positive	28 / 71,8%
Negative	8 / 20,5%
Unknown / not done	3 / 7,7%
Tuberculin Skin Test	
Positive	4 / 10,2%
Negative	4 / 10,2%
Unknown / not done	31 / 79,6%
<i>M. tuberculosis</i> culture, n / %	
Positive	4 / 10,2%
Negative	19 / 48,7%
Unknown / not done	16 / 41%

Table 3. Radiological findings in cases of deaths by tuberculosis in the Tropical Diseases Hospital, State of Goiás, Brazil – 2008/2009.

Chest radiography	Pacients, n / %
Unilateral infiltrate	2 / 5,1%
Cavitation	1 / 2,6%
Pleural effusion	3 / 7,7%
Normal	5 / 12,8%
Bilateral infiltrate	19 / 48,7%
Unknown / not done	9 / 23,1%

Table 4. Laboratory characteristics in cases of deaths by tuberculosis in the Tropical Diseases Hospital, State of Goiás, Brazil – 2008/2009.

	Patients (n)
Albumin (g/dL)	
<3,5	19
>3,5	4
Albumin (g/dL)	
<2,4	15
>2,4	8
Hematocrit	
< 41	34
>41	4
Hematocrit (%)	
<25	9
>25	29
Hemoglobin (g/dL)	
< 10	25
>10	13
Hemoglobin (g/dL)	
< 7	10
>7	28

Table 5. Immediate Causes Deaths recorded in the Death certificated in cases of deaths by tuberculosis in the Tropical Diseases Hospital, State of Goiás, Brazil – 2008/2009.

Immediate Causes n.%	Patients (n=39)
Sepsis	8 / 20%
Acute Respiratory Failure	12 / 30%
Brain Death	2 / 5 %
Neurogenic Shock	1/ 2,5%
Cardiogenic Shock	1 / 2,5%
Acute lung edema	1 / 2,5%
Hepatic Insufficiency	1/ 2,5%
Unknown	14 / 35%

Table 6. Diseases associated with patients in cases of deaths by tuberculosis and HIV/AIDS in the Tropical Diseases Hospital, State of Goiás, Brazil – 2008/2009.

Diseases associated	Pacients HIV+ (n)
Histoplasmosis	1
Neurotoxoplasmosis	2
Neurotoxoplasmosis	1
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	7
pneumonia	
Total	11

