



# Preditores de mortalidade em pacientes da unidade de terapia intensiva coinfectedos por tuberculose e HIV

Marcia Danielle Ferreira<sup>1,2,a</sup>, Cynthia Pessoa das Neves<sup>1,3,b</sup>,  
Alexandra Brito de Souza<sup>3,c</sup>, Francisco Beraldi-Magalhães<sup>1,3,d</sup>,  
Giovanni Battista Migliori<sup>4,e</sup>, Afrânio Lineu Kritski<sup>5,f</sup>, Marcelo Cordeiro-Santos<sup>1,3,g</sup>

1. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.
  2. Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.
  3. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.
  4. World Health Organization Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Instituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Itália.
  5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-5677-0299>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-1660-1017>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-0849-8398>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-0944-3321>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>  
f. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>  
g. <http://orcid.org/0000-0002-7140-7145>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar fatores preditores de mortalidade em pacientes da UTI coinfectedos por tuberculose (TB)/HIV em Manaus (AM). **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte com pacientes coinfectedos por TB/HIV, com mais de 18 anos de idade e admitidos na UTI entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Para identificar fatores preditores de mortalidade, foi empregado um modelo de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** Durante o período estudado, 120 pacientes com coinfecção por TB/HIV foram admitidos na UTI. A média de idade foi de  $37,0 \pm 11,7$  anos. Dos 120 pacientes avaliados, 94 (78,3%) morreram; dos 94 óbitos, 62 (66,0%) ocorreram na primeira semana após a admissão. Havia dados sobre ventilação mecânica invasiva (VMI) e SARA referentes a 86 e 67 pacientes, respectivamente. Dos 86, 75 (87,2%) foram submetidos a VMI, e, dos 67, 48 (71,6%) apresentaram SARA. Os fatores que se relacionaram independentemente com a mortalidade foram VMI ( $p = 0,002$ ), hipoalbuminemia ( $p = 0,013$ ) e contagem de CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,002$ ). **Conclusões:** Elevada mortalidade precoce foi observada em pacientes com coinfecção por TB/HIV admitidos na UTI. Os fatores preditores de mortalidade nessa população foram VMI, hipoalbuminemia e imunodepressão grave.

**Descritores:** Mycobacterium tuberculosis; Cuidados críticos; Respiração artificial; Síndrome de imunodeficiência adquirida.

**Recebido:** 2 setembro 2017.

**Aprovado:** 14 janeiro 2018.

Trabalho realizado na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.

## INTRODUÇÃO

Entre as doenças transmissíveis, a tuberculose (TB) é a principal causa de morte em todo o mundo. Em 2015, houve cerca de 10,4 milhões de novos casos de TB e 1,8 milhões de mortes em todo o mundo, das quais 400.000 ocorreram entre indivíduos infectados pelo HIV.<sup>(1)</sup> A incidência relatada de TB no Brasil em 2016 foi de 32,4 casos por 100.000 habitantes, com 2,2 mortes por TB por 100.000 habitantes em 2015. Dos 66.796 novos casos de TB no Brasil em 2015, 6,8% foram casos de coinfecção por TB/HIV. Em 2016, a maior incidência de TB no Brasil ocorreu no estado do Amazonas, com 67,2 casos por 100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 3,2 por 100.000 habitantes. Na cidade de Manaus, que é a capital do estado do Amazonas e onde se concentra 50% da população do estado, houve 93,2 casos por 100.000 habitantes e 3,5 mortes por 100.000 habitantes em 2016.<sup>(2)</sup>

Estudos anteriores mostraram que as chances de apresentar infecção tuberculosa e, em seguida, doença

ativa são 30 vezes maiores em indivíduos infectados pelo HIV que naqueles sem o vírus, o qual aumenta até 20 vezes o risco de reativação de TB latente.<sup>(3)</sup> Em indivíduos coinfectedos por TB/HIV, o vírus enfraquece a resposta imune do hospedeiro à *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), o que resulta em progressão mais grave.<sup>(4)</sup>

Em virtude da imunodepressão, a TB é frequentemente paucibacilar em indivíduos infectados pelo HIV, o que significa que muitas vezes há demora no diagnóstico e tratamento.<sup>(5)</sup> A admissão na UTI é necessária em 1-3% dos casos; em 1,5%, é necessário realizar ventilação mecânica invasiva (VMI).<sup>(6)</sup> Pacientes coinfectedos por TB e HIV geralmente apresentam lesões pulmonares com shunt intrapulmonar e insuficiência respiratória hipoxêmica.<sup>(7)</sup>

As taxas de letalidade são notoriamente altas em pacientes coinfectedos por TB/HIV; elas variam de 22,4% a 67%.<sup>(6,8-21)</sup> Em pacientes coinfectedos por TB e HIV, a morte está relacionada com o seguinte: VMI; TB miliar (isto é, disseminada); terapia renal substitutiva;

## Endereço para correspondência:

Marcelo Cordeiro-Santos. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Avenida Pedro Teixeira, 25, CEP 69040-000, Manaus, AM, Brasil.

Tel.: 55 92 99119-9199. E-mail: marcelocordeiro.br@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

uso de drogas vasoativas; pontuação baixa na Escala de Coma de Glasgow; pontuação alta no *Simplified Acute Physiology Score II*; pontuação alta no *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II); pontuação alta no *Sequential Organ Failure Assessment*; linfopenia; infecção concomitante por micobactérias não tuberculosas; falência de órgãos; seps e hipoalbuminemia.<sup>(8,11-13,16,18-21)</sup>

Apenas alguns estudos avaliaram as taxas de letalidade em pacientes com TB grave,<sup>(6,10,12,15,17-21)</sup> a maioria com amostra pequena (< 100 pacientes) e desenho retrospectivo. Estudos prospectivos foram realizados para investigar pacientes da UTI com TB (n = 83, 44 dos quais estavam coinfectados pelo HIV)<sup>(12)</sup> ou prever a sobrevida em pacientes infectados pelo HIV (n = 125, 58 dos quais estavam coinfectados por TB).<sup>(19)</sup> Faltam estudos que investiguem pacientes da UTI com coinfeção grave por TB/HIV. Em um estudo retrospectivo com uma amostra pequena (de 12 pacientes), foi relatada uma mortalidade de 58,3%.<sup>(15)</sup>

Desde 2004, foram adotadas estratégias para minimizar o impacto da coinfeção por TB/HIV e melhorar o tratamento de pacientes coinfectados por TB/HIV, tais como melhor integração entre programas de TB e HIV e terapia antirretroviral precoce para reduzir a carga viral em pacientes com diagnóstico presuntivo de TB.<sup>(22)</sup> O objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas de uma grande coorte de pacientes com coinfeção grave por TB/HIV internados na UTI de um hospital de referência em Manaus (AM), bem como identificar fatores preditores de mortalidade nessa população.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte com pacientes coinfectados por TB/HIV e internados na UTI de um hospital de referência para o tratamento de doenças infecciosas em Manaus (AM) entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição em agosto de 2014 (Protocolo n. CAAE 34073314.3.0000.0005).

Pacientes com HIV com idade  $\geq 18$  anos e diagnóstico de TB foram incluídos no estudo. O diagnóstico de TB ativa baseou-se na presença de pelo menos dois dos seguintes itens<sup>(11)</sup>: a) dois esfregaços de escarro com resultado positivo para BAAR; b) uma cultura com resultado positivo para *Mtb*; c) radiografia de tórax com achados que sugerissem a presença de TB; d) achados histopatológicos post-mortem de granuloma tuberculoso, necrose caseosa ou BAAR. A definição de SARA foi baixa relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , aparecimento recente de infiltrados pulmonares bilaterais e ausência de evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda.<sup>(23)</sup>

Todos os pacientes com HIV incluídos no presente estudo apresentavam infecção por HIV confirmada sorologicamente, em conformidade com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.<sup>(24)</sup> A qualidade do laboratório de microbiologia no qual os testes foram realizados é controlada dentro do esquema de

garantia de qualidade externa da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Os pacientes que habitualmente fumavam cigarros foram considerados fumantes independentemente do número de cigarros fumados por dia. A definição de alcoolismo foi o consumo de  $\geq 60$  g de álcool puro em pelo menos uma única ocasião no mínimo mensalmente, em conformidade com os critérios da OMS.<sup>(25)</sup> A definição de uso de drogas foi o uso de ecstasy, cocaína, heroína e/ou maconha nos últimos 12 meses.

Os dados sociodemográficos e clínicos foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes participantes. Os dados laboratoriais referentes aos resultados do teste Xpert MTB/RIF, da baciloscopia, da cultura de *Mtb* e da autópsia foram extraídos do banco de dados do laboratório. Todas as radiografias de tórax foram avaliadas por meio do programa de imagem digital IMPAX, versão 1.0 *build* 1.0389 (Agfa HealthCare, Mortsel, Bélgica) e analisadas pelo mesmo radiologista, que desconhecia os desfechos clínicos.

Foram analisados idade, sexo, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas ilícitas, febre, tosse, perda de peso, diarreia, dispneia, infecções oportunistas e comorbidades. Foram também analisados o tempo até o início do tratamento da TB, o esquema terapêutico, a terapia antirretroviral, o tempo até a alta da UTI e o desfecho clínico da UTI (alta para a enfermaria ou morte).

A pontuação obtida na Escala de Coma de Glasgow e no APACHE II foi usada para avaliar o nível de consciência e o prognóstico na UTI. Os parâmetros laboratoriais foram os níveis de hemoglobina, a contagem de leucócitos, a contagem de linfócitos, a contagem de plaquetas, os níveis de albumina e a contagem de células CD4.

Os pacientes foram tratados de acordo com as diretrizes da OMS que recomendam pelo menos 6 meses de rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol para todas as formas clínicas de TB se o paciente nunca foi submetido a tratamento ou foi submetido a até 30 dias de tratamento. Em indivíduos com HIV/AIDS e TB ativa, a terapia antirretroviral deve ser iniciada 2-8 semanas após o início do tratamento da TB.<sup>(26,27)</sup>

Os dados sobre as variáveis do estudo foram transferidos para uma planilha e analisados por meio do programa Stata, versão 9.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA) e do programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os dados foram expressos em forma de média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). A normalidade foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. A sobrevida dos pacientes foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e pelo teste de *log-rank*. As variáveis com valores de  $p \leq 0,20$  na análise univariada foram incluídas em um modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade e pelo sexo para análise da sobrevida. O intervalo de confiança foi de 95%, e valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## RESULTADOS

Entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014, 858 pacientes foram admitidos na UTI. Destes, 141 (16,4%) receberam diagnóstico de TB; 131 (92,9%) estavam coinfectados pelo HIV. Foram incluídos no estudo 120 pacientes, os quais foram analisados minuciosamente.

A média de idade dos pacientes foi de  $37,0 \pm 11,7$  anos, e 70,0% eram do sexo masculino. Consumo de álcool, tabagismo e uso de drogas ilícitas foram identificados em 48,9%, 36,7% e 25,4%, respectivamente. Como se pode observar na Tabela 1, os sinais e sintomas mais comumente relatados foram perda de peso (em 94,1%), dispneia (em 86,4%) e tosse (em 82,9%).

Do total de pacientes, 47,0% apresentaram TB pulmonar e 39,0% apresentaram TB disseminada. O principal motivo da admissão na UTI foi insuficiência respiratória aguda (em 80,0%). Havia dados sobre VMI e SARA referentes a 86 e 67 pacientes, respectivamente. Dos 86, 75 (87,2%) foram submetidos a VMI, e, dos 67, 48 (71,6%) apresentaram SARA. A mediana da pontuação obtida no APACHE II foi de 18 (intervalo interquartil: 5-35). Foram encontradas comorbidades em 83 (69,2%) dos 120 pacientes avaliados: neurotoxoplasmose, em 21,7%; pneumocistose, em 15,8%; insuficiência renal aguda, em 13,3%; pneumonia, em 10,8%; histoplasmose, em 7,5%.

Oitenta pacientes foram submetidos a exame bacteriológico para a detecção de TB. Destes, 16 (13,3%) apresentaram esfregaços com resultado positivo/culturas com resultado positivo e 8 (6,6%) apresentaram esfregaços com resultado negativo/culturas com resultado positivo. Dos 99 pacientes submetidos a radiografia ou TC de tórax, 26 apresentaram achados que sugeriam a presença de TB. Em 5 dos 10 pacientes submetidos a autópsia, os achados foram consistentes com TB.

A mediana do tempo de permanência na UTI foi de 5 dias (intervalo interquartil: 3-10,5 dias). Havia informações referentes ao início do tratamento da TB em 107 pacientes. Destes, 90 (84,1%) já estavam recebendo tratamento anti-TB antes da admissão na UTI (há pelo menos 1 mês em 33,6%). Dos 120 pacientes avaliados, 94 (78,3%) morreram. Das 94 mortes, 62 (66,0%) ocorreram na primeira semana após a admissão.

Na análise univariada, a mortalidade apresentou relação com o uso de drogas ilícitas, diarreia, baixa contagem de CD4, hipoalbuminemia e VMI (Tabela 1). Como se pode observar na Figura 1, o método de Kaplan-Meier e o teste de *log-rank* mostraram que a mortalidade apresentou relação com baixa contagem de CD4 ( $p = 0,008$ ), hipoalbuminemia ( $p = 0,001$ ) e VMI ( $p < 0,001$ ).

Todas as variáveis que apresentaram  $p \leq 0,20$  na análise univariada foram incluídas em um modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade e pelo sexo. Os fatores que se relacionaram independentemente com a mortalidade foram VMI

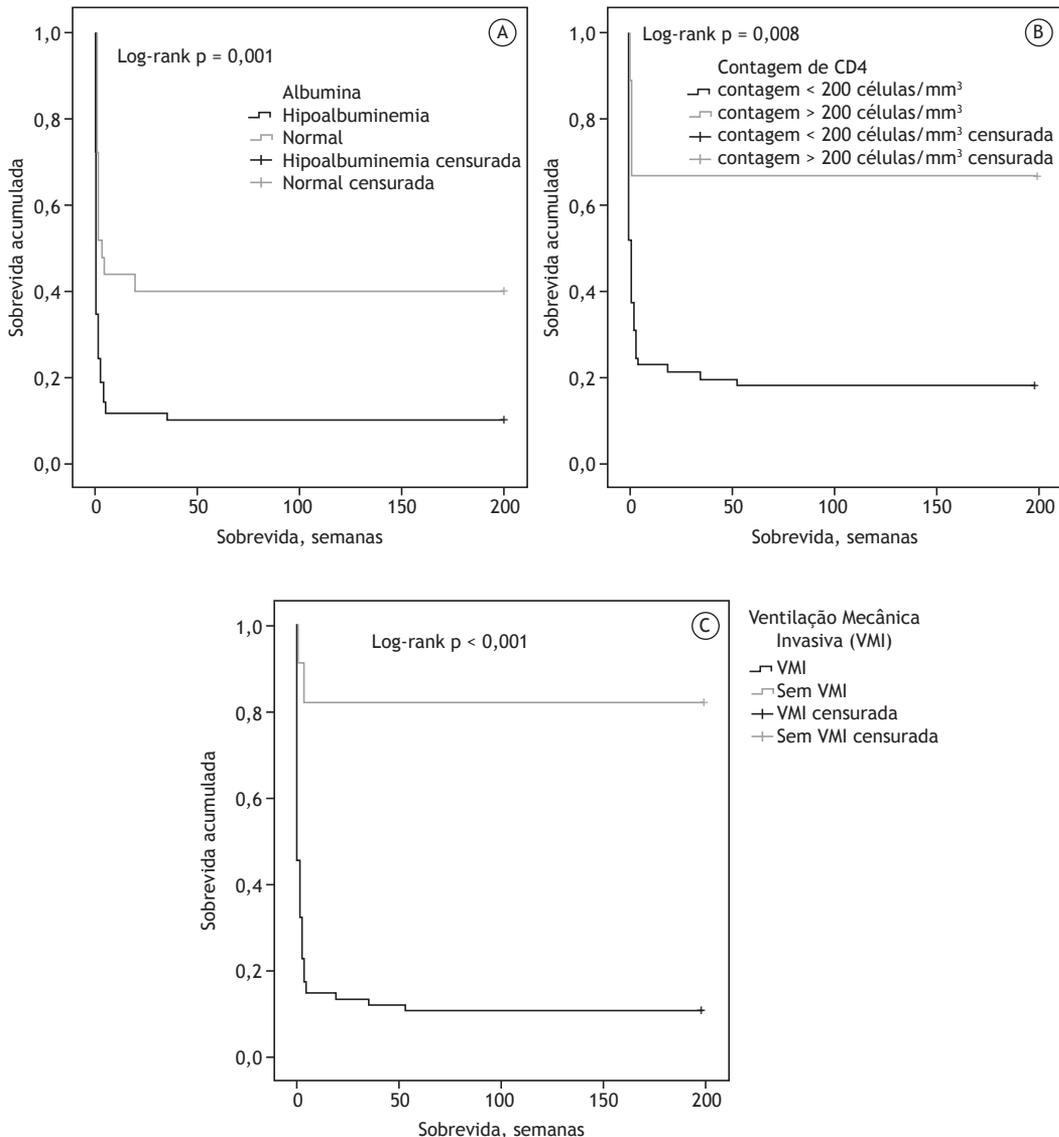
[razão de risco (RR) = 0,10; IC95%: 0,02-0,45;  $p = 0,002$ ], hipoalbuminemia (RR = 0,47; IC95%: 0,26-0,85;  $p = 0,013$ ) e baixa contagem de CD4 ( $< 200$  células/mm<sup>3</sup>; RR = 0,26; IC95%: 0,08-0,87;  $p = 0,02$ ; Tabela 1).

## DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas de uma grande coorte de indivíduos com infecção grave por TB/HIV internados na UTI de um hospital de referência na Amazônia brasileira, bem como identificar fatores preditores de mortalidade nessa população. Observamos uma taxa de mortalidade de 78,3% na população estudada; a maioria das mortes ocorreu na primeira semana após a admissão. Os fatores que se relacionaram independentemente com a mortalidade foram VMI, hipoalbuminemia e baixa contagem de CD4.

A taxa de letalidade observada em nossa coorte foi maior que as relatadas por Balkema et al. (57%)<sup>(12)</sup> e Silva et al. (65%)<sup>(6)</sup> na África do Sul e no Brasil, respectivamente, e maiores que as relatadas por Zahar et al. (26,7%)<sup>(18)</sup>, Lanoix et al. (28%)<sup>(17)</sup> e Valade et al. (42%)<sup>(10)</sup> na França. No entanto, nenhuma dessas coortes foi projetada para estudar pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV; tais pacientes foram avaliados principalmente em uma subanálise de estudos maiores. Além disso, como mencionado anteriormente, a TB é geralmente paucibacilar em indivíduos infectados pelo HIV, e o diagnóstico continua sendo um desafio. Dos 120 pacientes de nossa amostra, apenas 24 (20,0%) receberam diagnóstico microbiológico de TB. Portanto, a taxa de letalidade encontrada no presente estudo pode ser atribuída, pelo menos em parte, à histoplasmose e outras doenças fúngicas (geralmente subdiagnosticadas), bem como a doenças não infecciosas que simulam a TB. Também é importante notar que 89,0% desses pacientes estavam recebendo tratamento. É possível que alguns pacientes tenham sido diagnosticados com atraso, o que significa que houve atraso no tratamento também. Dada a gravidade das condições clínicas, é possível que as doses dos tuberculostáticos usados tenham sido menores que o necessário e/ou que a adesão tenha sido subótima. Portanto, a estratégia de tratamento diretamente observado deveria ser revista.

No Brasil, 25% dos pacientes apresentam baixa contagem de CD4 no momento do diagnóstico de infecção por HIV.<sup>(28)</sup> No estado do Amazonas, cerca de 30% dos pacientes apresentam média de contagem de 282 células/mm<sup>3</sup> no momento do diagnóstico.<sup>(28)</sup> A maioria (79,0%) das mortes entre os pacientes incluídos no presente estudo ocorreu naqueles com contagem de CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> no momento da admissão na UTI, um achado que é consistente com os de outros estudos.<sup>(12,29)</sup> Isso provavelmente ocorreu em virtude do atraso no diagnóstico do HIV e da AIDS avançada. Em indivíduos muito imunodeprimidos que necessitam de cuidados intensivos, é melhor "bater logo e com



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida de pacientes da UTI coinfetados por TB/HIV. Em A, níveis de albumina; em B, contagem de CD4; em C, ventilação mecânica invasiva.

força” com agentes bactericidas ativos a fim de parar a progressão da TB e economizar tempo na UTI. Outra questão que merece ser investigada a fundo é se há necessidade de aguardar 2 semanas antes de iniciar a terapia antirretroviral ou se a terapia antirretroviral deve ser iniciada mais cedo. Em pacientes infectados pelo HIV, sabe-se que uma contagem baixa de CD4 está relacionada com admissão precoce na UTI e aumento das taxas de letalidade.<sup>(30,31)</sup>

Belperio & Rhew relataram a prevalência e os desfechos da anemia em indivíduos infectados pelo HIV,<sup>(32)</sup> nos quais a anemia é comumente causada por TB disseminada.<sup>(33)</sup> Embora níveis baixos de hemoglobina sejam comuns em pacientes infectados pelo HIV e tenham sido previamente descritos como um importante preditor de mortalidade nesses pacientes,<sup>(32)</sup> não observamos nenhuma relação entre anemia e

mortalidade em nossa coorte. No entanto, a anemia é um sinal comum de TB e infecção por HIV; ela é observada não só na UTI, em pacientes em estado crítico, mas também no ambulatório, em pacientes recentemente diagnosticados. Portanto, é possível que não tenha nenhum impacto no prognóstico de pacientes na UTI.<sup>(33)</sup>

No presente estudo, a insuficiência respiratória aguda foi o principal motivo de admissão na UTI (em 80,0% dos pacientes) e uma variável que se relacionou com altas taxas de mortalidade em nossos pacientes. Esses resultados são semelhantes aos de estudos em que foram analisados pacientes submetidos a VMI.<sup>(6,12,13)</sup>

Dentre os possíveis fatores responsáveis pelas baixas taxas de confirmação bacteriológica estão a falta de esquemas de garantia de qualidade<sup>(34)</sup> e a abordagem empírica do tratamento da TB na UTI.

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV que sobreviveram ou morreram no período de 2011-2014.<sup>a</sup>

Característica	Amostra total (N = 120)	Pacientes que sobreviveram (n = 26)	Pacientes que morreram (n = 94)	OR (IC95%)	p	RR (95% CI)	p
Idade, anos	34,3 ± 12,0	18 (21,4)	37,7 ± 11,54	-	0,393	-	-
Sexo masculino	84 (70,0)	13 (29,6)	66 (78,6)	1,04 (0,40-2,68)	0,884	-	-
Alcoolismo	44/90 (48,9)	13 (29,6)	31 (70,5)	0,42 (0,15-1,20)	0,167	1,32 (0,81-2,16)	0,264
Tabagismo	33/90 (36,7)	10 (30,6)	23 (69,7)	0,48 (0,17-1,34)	0,254	-	-
Uso de drogas	17/67 (25,4)	8 (47,1)	9 (52,9)	0,18 (0,05-0,63)	0,012	0,50 (0,23-1,06)	0,074
Comorbidades	83 (69,2)	19 (22,9)	64 (77,1)	0,78 (0,29-2,07)	0,804	-	-
Tosse	73/88 (82,9)	16 (21,9)	57 (78,1)	0,25 (0,03-2,08)	0,284	-	-
Febre	31/109 (28,4)	6 (19,4)	25 (80,1)	1,07 (0,37-3,06)	0,897	-	-
Perda de peso	80/85 (94,1)	13 (16,3)	67 (83,8)	1,28 (0,13-12,4)	1,000	-	-
Diarreia	37/84 (44,0)	2 (5,4)	35 (94,6)	5,34 (1,10-25,8)	0,034	1,34 (0,83-2,17)	0,220
Dispneia	89/103 (86,4)	15 (16,9)	74 (83,3)	2,74 (0,80-9,33)	0,140	1,57 (0,78-3,16)	0,199
Forma clínica da TB	120				0,938		
Pulmonar	57 (47,5)	13 (22,8)	44 (77,2)	0,88 (0,36-2,09)	0,946		
Disseminada	47 (39,2)	10 (21,3)	37 (78,7)	1,03 (0,42-2,53)	0,885		
Extrapulmonar	16 (13,3)	3 (18,8)	13 (81,3)	1,23 (0,32-4,69)	1,000		
Início do tratamento da TB <sup>b</sup>	107				0,232		
< 30 dias antes da admissão na UTI	54 (50,5)	11 (20,3)	43 (79,6)	-	-	-	-
≥ 30 dias antes da admissão na UTI	36 (33,6)	10 (27,8)	26 (72,2)	-	-	-	-
Após a admissão na UTI	17 (15,9)	4 (23,5)	13 (76,5)	7,53 (1,65-34,28)	< 0,009	0,29 (0,09-0,94)	0,04
Contagem de CD4	71						
< 200 células/mm <sup>3</sup>	62 (87,3)	13 (21)	49 (79)	-	-	-	-
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	9 (12,7)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,70 (0,22-2,21)	0,747	-	-
Nível de hemoglobina	83						
Homens (8-13 g/dl)	55 (66,3)	18 (21,6)	65 (78,4)	-	-	-	-
Mulheres (7-12 g/dl)	28 (33,7)	13 (23,6)	42 (76,4)	-	-	-	-
Contagem de linfócitos	114						
Linfocitose	4 (3,5)	0 (0,0)	4 (100,0)	-	0,081	0,73 (0,46-1,14)	0,175
Linfocitopenia	84 (73,7)	14 (16,7)	70 (83,3)	-	-	-	-
Normal	26 (22,8)	9 (34,6)	17 (65,4)	-	-	-	-
Nível de albumina	94						
Hipoalbuminemia	69 (73,4)	8 (11,6)	61 (88,4)	5,99 (2,03-17,64)	0,001	0,48 (0,26-0,88)	0,018
Normal	25 (26,6)	11 (44,0)	14 (56,0)	-	-	-	-
Pontuação no APACHE II	96						
1-15	37 (38,4)	6 (16,2)	31 (83,8)	-	0,362	-	-
16-30	51 (53,1)	14 (27,5)	37 (72,5)	-	-	-	-
31-45	8 (8,3)	1 (12,5)	7 (87,5)	-	-	-	-
VMI	75/86 (87,2)	10 (13,3)	65 (86,7)	29,25 (5,50-155,4)	0,000	0,12 (0,03-0,51)	0,004
SARA	67						
Sim	48 (71,6)	12 (25,0)	36 (75,0)	0,80 (0,22-2,88)	1,00	-	-
Não	19 (28,4)	4 (21,1)	15 (79,0)	-	-	-	-

TB: tuberculose; RR: razão de risco; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; e VMI: ventilação mecânica invasiva. <sup>a</sup>Valores expressos em forma de n, n (%) ou média ± dp, exceto onde indicado. <sup>b</sup>Em 13 pacientes, não havia informações a respeito do início do tratamento da TB.

A qualidade diagnóstica subótima pode dificultar o diagnóstico diferencial também. No presente estudo, a taxa de confirmação bacteriológica em pacientes com altas taxas de letalidade foi baixa (isto é, 27,5%). Apesar das evidências de aumento da mortalidade em pacientes sem confirmação microbiológica por causa da imunodepressão relacionada com o HIV,<sup>(35)</sup> não houve diferenças significativas entre casos de TB com e sem confirmação microbiológica quanto às taxas de mortalidade no presente estudo.

Poucos estudos examinaram a adequação do tratamento e a adesão dos pacientes.<sup>(5)</sup> É interessante notar que, embora 75.0% de nossos pacientes tenham iniciado o tratamento da TB antes da admissão na UTI, a média de tempo decorrido da admissão até o tratamento na maioria dos estudos é de 1,6-5 dias.<sup>(9,10,12)</sup> A alta prevalência de coinfeção por TB/HIV no Brasil leva os profissionais de saúde a seu limite. Há atualmente poucos esquemas de terapia antirretroviral que podem ser prescritos com tuberculostáticos; novos esquemas baseados em diferentes medicamentos poderiam facilitar a associação medicamentosa no futuro.

Pacientes internados na UTI com TB grave são um grande desafio no que tange ao diagnóstico de TB (confirmação microbiológica da TB) e ao tratamento da TB (má absorção de tuberculostáticos; disfunção orgânica e deterioração aparente da TB durante o tratamento adequado, isto é, reações paradoxais).<sup>(7)</sup> O possível papel da má absorção de tuberculostáticos em casos graves e a possível utilidade do monitoramento de medicamentos terapêuticos ainda não foram bem

estudados e merecem mais atenção.<sup>(36,37)</sup> Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV na região amazônica, e é o maior estudo desse tipo. As informações a respeito de como melhorar o tratamento da coinfeção por TB/HIV na UTI ainda carecem de comprovação científica, e questões importantes (tais como dúvidas a respeito da classificação da gravidade, escores de mortalidade, populações vulneráveis e tratamento eficaz) ainda não foram resolvidas.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, todos os dados foram obtidos retrospectivamente, por meio da análise dos prontuários médicos dos pacientes, e provavelmente não estavam tão completos ou precisos como o são os dados coletados prospectivamente. Em segundo lugar, embora nossa coorte seja a maior amostra disponível de pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV, seu poder era muito baixo para permitir que se realizassem subanálises. Apesar dessas limitações, nossos resultados têm implicações importantes para áreas demográficas e situações clínicas semelhantes às nossas. Além disso, nosso estudo propõe questões sobre como abordar pacientes coinfectados por TB/HIV e como prever seu prognóstico enquanto se realizam intervenções oportunas.

A alta taxa de mortalidade observada no presente estudo mostra o quão difícil é administrar a TB na UTI. Intervenções pré-UTI (tais como diagnóstico precoce e tratamento eficaz) podem ter grande impacto na mortalidade da TB/HIV na UTI, além de melhorar a qualidade do controle da TB.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. Boletim Epidemiológico. 2017;48(8):1-11.
- Pawliowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. PLOS Pathog. 2012;8(2):e1002464. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002464>
- Collins KR, Qui-ones-Mateu ME, Toossi Z, Arts EJ. Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression. AIDS Rev. 2002;4(3):165-76.
- Klautau GB, Kuschnaroff TM. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo - Brazil. Braz J Infect Dis. 2005;9(6):464-78. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702005000600004>
- Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2010;10:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-54>
- Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. Crit Care. 2013;17(5):240. <https://doi.org/10.1186/cc12760>
- Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. Eur Respir J. 2006;27(6):1223-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00088105>
- Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, Thorburn JR, Abramowitz JA. Acute respiratory failure in active tuberculosis. Crit Care Med. 1987;15(3):221-5. <https://doi.org/10.1097/00003246-198703000-00008>
- Valade S, Raskine L, Aout M, Malissin I, Brun P, Deye N, et al. Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2012;23(4):173-8. <https://doi.org/10.1155/2012/361292>
- Calligaro GL, Theron G, Khalife H, Peter J, Meldau R, Matinyenya B, et al. Burden of tuberculosis in intensive care units in Cape Town, South Africa, and assessment of the accuracy and effect on patient outcomes of the Xpert MTB/RIF test on tracheal aspirate samples for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a prospective burden of disease study with a nested randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015;3(8):621-30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00198-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00198-8)
- Balkema CA, Irusen EM, Taljaard JJ, Koegelenberg CF. Tuberculosis in the intensive care unit: a prospective observational study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(7):824-30. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0044>
- Madkour A, Fouda M, Mansour M. Outcome of active pulmonary tuberculosis patients requiring respiratory intensive care admission. Egypt J Bronchol. 2014;8(2):79-86. <https://doi.org/10.4103/1687-8426.145692>
- Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. Eur Respir J. 2003;22(1):141-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038703>
- Gachot B, Wolff M, Clair B, Régnier B. Severe tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Intensive Care Med. 1990;16(8):491-3. <https://doi.org/10.1007/BF01709398>
- De Palo VA, Millstein BH, Mayo PH, Salzman SH, Rosen MJ. Outcome of intensive care in patients with HIV infection. Chest. 1995;107(2):506-10. <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.506>
- Lanoix JP, Gaudry S, Flicoteaux R, Ruimy R, Wolff M. Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(5):581-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0901>
- Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lasseuse A, Lucet JC, Regnier B,

- et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2001;27(3):513-20. <https://doi.org/10.1007/s001340000849>
19. Amâncio FF, Lambertucci JR, Cota GF, Antunes CM. Predictors of the short- and long-term survival of HIV-infected patients admitted to a Brazilian intensive care unit. *Int J STD AIDS.* 2012;23(10):692-7. <https://doi.org/10.1258/ijisa.2012.011389>
  20. Loh WJ, Yu Y, Loo CM, Low SY. Factors associated with mortality among patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Singapore Med J.* 2017;58(11):656-659. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016160>
  21. Duro RP, Figueiredo Dias P, Ferreira AA, Xerinda SM, Lima Alves C, Sarmento AC, et al. Severe Tuberculosis Requiring Intensive Care: A Descriptive Analysis. *Crit Care Res Pract.* 2017;2017:9535463. <https://doi.org/10.1155/2017/9535463>
  22. World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities—2015 revision. Geneva: World Health Organization; 2015.
  23. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
  24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. 2nd ed. Brasília: o Ministério; 2014.
  25. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Dependence. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: World Health Organization; 2000.
  26. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 1st ed. Brasília: o Ministério; 2011.
  27. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: o Ministério; 2013.
  28. Brasil. Ministério da Saúde. Secr Vigilância Em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília: o Ministério; 2015.
  29. Koegelenberg CF, Balkema CA, Jooste Y, Taljaard JJ, Irušen EM. Validation of a severity-of-illness score in patients with tuberculosis requiring intensive care unit admission. *South Afr Med J.* 2015;105(5):389-92. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.9148>
  30. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1605-11. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da8c7>
  31. Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P. Outcome of critically ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Intensive Care Med.* 2005;20(6):327-33. <https://doi.org/10.1177/0885066605281087>
  32. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:27S-43S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.010>
  33. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, Vogt M, Jhilmeet N, Wood R, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(2):193-201. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0558>
  34. Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Godfrey-Faussett P. Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9577):1955-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60916-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60916-7)
  35. Campos LC, Rocha MV, Willers DM, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0147933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147933>
  36. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):853-67. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw566>
  37. Sotgiu G, Nahid P, Lodenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(4):963-971. <https://doi.org/10.1183/13993003.01356-2016>