

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas

DISSERTAÇÃO

**Tuberculose em unidade de terapia intensiva: uso de esquemas de tratamento
alternativos e associação com mortalidade**

Camila Anton

Porto Alegre, 2020

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

Tuberculose em unidade de terapia intensiva: uso de esquemas de tratamento alternativos
e associação com mortalidade

Camila Anton

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

Orientadora: Prof^ª. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2020

Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

CIP - Catalogação na Publicação

Anton, Camila

Tuberculose em unidade de terapia intensiva: uso de esquemas de tratamento alternativos e associação com mortalidade / Camila Anton. -- 2020.

47 f.

Orientadora: Denise Rossato Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Tuberculose. 2. Ventilação mecânica . 3. Rifampicina. 4. Mycobacterium tuberculosis. 5. Unidade de terapia intensiva. I. Silva, Denise Rossato, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, que foi meu apoio durante essa jornada.

Ao meu namorado, Felipe, por todo suporte e dedicação.

AGRADECIMENTOS

À minha professora orientadora Denise Rossato Silva por todo o auxílio e dedicação em conjunto para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO:

LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
3 JUSTIFICATIVA	31
4 OBJETIVOS.....	32
a. Geral	32
b. Específicos	32
REFERÊNCIAS	33
5 ARTIGO CIENTÍFICO	37
6 CONCLUSÕES	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53

LISTA DE TABELAS

Table 1: Characteristics of study patients

Table 2: Factors associated with alternative treatment regimens use in multivariate analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR: Bacilo álcool ácido resistente

EV: Endovenoso

HIV: Human immunodeficiency vírus (vírus da imunodeficiência humana)

IGRAs: Interferon Gamma Release Assay (ensaios de liberação de interferon gama0

ILTB: Infecção latente da tuberculose

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Polymerase Chain Reaction (reação em cadeia mediada pela polimerase)

PPD: Derivado Proteico Purificado

RH: Rifampicina, Isoniazida

RHZE: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol

RS: Rio Grande do Sul

SOFA: Sequential organ failure assessment (escore de avaliação de disfunção de órgão)

TC: Tomografia computadorizada

TDO: Tratamento diretamente observado

TB: Tuberculose

UTI: Unidade de terapia intensiva

VM: Ventilação mecânica

RESUMO

Introdução: A tuberculose é um importante problema de saúde pública no mundo, particularmente em países de baixa e média renda. O tratamento antituberculose adequado é um importante fator que pode afetar o desfecho do paciente. A mortalidade mais elevada é encontrada em pacientes que não recebem o tratamento ideal que inclui isoniazida e rifampicina. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do uso de esquemas alternativos de tratamento para TB (sem rifampicina e isoniazida) e mortalidade em pacientes que necessitam de terapia intensiva. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva. Incluídos pacientes consecutivos com diagnóstico de TB, com idade maior ou igual a 18 anos e internados em UTI, no período de 2010 a 2018. O diagnóstico de TB foi baseado em critérios clínico-radiológicos e/ou laboratoriais. Dados sobre o tratamento de TB usado e resultados do tratamento foram coletados. **Resultados:** 462 pacientes preencheram os critérios e foram incluídos na análise; desses, 284 usaram o regime de tratamento usual (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol - todos por via oral) e 178 usaram regimes de tratamento alternativos (levofloxacina IV mais etambutol oral mais estreptomicina IM ou amicacina IV, sem rifampicina e isoniazida). A mortalidade foi maior entre os usuários de regimes de tratamento alternativos (63,5%) do que em usuários de regimes de tratamento usuais (51,4%) ($p = 0,011$). Em uma análise multivariada, idade, albumina e óbito foram independentemente associados ao uso de regimes de tratamento alternativos. **Conclusão:** O uso de drogas anti-TB endovenosas foi associado com mortalidade mais elevada, podendo ser atribuído a gravidade da admissão em UTI. Os programas de TB nos quais a rifampicina IV não está amplamente disponível devem considerar sua inclusão, especialmente para pacientes com TB em estado crítico, para os quais pode haver melhora na sobrevida.

Palavras-chave: tuberculose; ventilação mecânica; rifampicina; *mycobacterium tuberculosis*; unidade de terapia intensiva

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is an important public health problem in the world, particularly in low and middle income countries. Adequate anti-tuberculosis treatment is an important factor that can affect the patient's outcome. The highest mortality is found in patients who do not receive the ideal treatment that includes isoniazid and rifampicin. The aim of this study was to evaluate the association between the use of alternative treatment regimens for TB (without rifampicin and isoniazid) and mortality in patients requiring intensive care. **Methods:** Retrospective cohort study. Including consecutive patients diagnosed with TB, aged 18 years or older and admitted to the intensive care unit, from 2010 to 2018. The diagnosis of TB was based on clinical-radiological and / or laboratory criteria. Data on the TB treatment used and treatment results were collected. **Results:** 462 patients met the criteria and were included in the analysis; of these, 284 used the usual treatment regimen (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol - all orally) and 178 used alternative treatment regimens (levofloxacin IV plus oral ethambutol plus IM streptomycin or amikacin IV, without rifampicin and isoniazid). Mortality was higher among users of alternative treatment regimens (63.5%) than in users of usual treatment regimens (51.4%) ($p = 0.011$). In a multivariate analysis, age, albumin and death were independently associated with the use of alternative treatment regimens.

Conclusions: The use of intravenous anti-TB drugs was associated with higher mortality, which can be attributed to the severity of ICU admission. TB programs in which rifampicin IV is not widely available should consider including it, especially for critically ill TB patients, for whom there may be improved survival.

Keywords: tuberculosis; mechanical ventilation; rifampicin; *mycobacterium tuberculosis*; intensive care unit

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose é um importante problema de saúde pública no mundo, particularmente em países de baixa e média renda. Estima-se que um terço da população mundial está infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O Brasil está em 16º lugar entre os 22 países que coletivamente contribuem para 80% dos casos de TB globalmente, com incidência notificada de 33,5 casos/100.000 habitantes/ano em 2017. Porto Alegre é a quarta capital brasileira com maior número de casos de TB, com uma incidência de 88,3 casos/100.000 habitantes e uma taxa de coinfeção TB-HIV de 28%.^{1,2}

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

Em um estudo retrospectivo realizado no estado de São Paulo durante um período de 15 anos, a insuficiência respiratória foi responsável por 5,4% das causas de internação em pacientes com tuberculose.¹³ Em outro estudo, também em São Paulo, 6,5% das admissões hospitalares por tuberculose foram decorrentes de insuficiência respiratória aguda, sendo que a internação em UTI foi necessária em 8,5% dos casos.¹⁴ Em uma análise das internações por tuberculose em um hospital universitário de Porto Alegre, RS, foi observado que 16,7% dos 311 casos de tuberculose precisaram de internação em UTI e que 15,4% evoluíram para insuficiência respiratória, com necessidade de VM.¹⁵

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

O tratamento antituberculose adequado é um importante fator que pode afetar o desfecho do paciente. Uma maior mortalidade é encontrada em pacientes que não recebem um tratamento ótimo que inclua isoniazida e rifampicina.¹¹ Muitas vezes, pacientes com tuberculose internados em UTIs necessitam de esquemas alternativos (sem isoniazida e rifampicina) para a manutenção do tratamento durante um período de recuperação de hepatotoxicidade. Além disso, em pacientes criticamente doentes, pode haver absorção entérica incerta.¹⁷ Uma baixa concentração sérica de drogas antituberculose tem sido associada com desfechos adversos, como falência do tratamento, recidivas, resistência adquirida e óbito.¹⁸⁻²⁰ Adicionalmente, níveis séricos baixos de albumina, que são frequentes entre os pacientes com tuberculose internados em UTI, podem prejudicar a absorção de medicamentos e estão associados com concentrações reduzidas de rifampicina e etambutol.²¹ O modo de tratamento da TB na UTI (intravenoso ou oral) e sua duração não são padronizados globalmente e são omitidos dos principais consensos/diretrizes.

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do uso de esquemas alternativos de tratamento para TB (sem rifampicina e isoniazida) e mortalidade em pacientes que necessitam de terapia intensiva.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tuberculose

2.1.1 Definição

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. A infecção vista habitualmente ocorre nos pulmões causando a tuberculose pulmonar, entretanto pode afetar outros órgãos do corpo causando então a tuberculose extrapulmonar.¹ A transmissão da tuberculose ocorre a partir de gotículas de ar expelidas pelas pessoas contaminadas que contém bacilos capazes de causar a doença, penetrando no sistema respiratório.¹

Estima-se que uma parcela pequena das pessoas infectadas pelo bacilo da *M. tuberculosis* desenvolverá a doença ao longo da vida, cerca de 5-10% dos 1.7 bilhão de infectados. É visto que a doença ocorre em maior número nos imunocomprometidos ou com algum fator de risco, como tabagismo e desnutrição.² Ocorre em maior proporção em homens adultos, quando comparados a mulheres e a outras idades.^{1,2}

A tuberculose pulmonar primária é considerada a doença que ocorre na infância e a secundária a doença que ocorre na idade adulta.^{22,23} No entanto, adultos que não foram expostos estão em risco de contrair a forma primária.²³ Pode ser difícil diferenciar entre tuberculose primária e secundária, pois suas características clínicas e radiológicas podem se sobrepor.^{22,23} Também se divide em doença ativa e latente, sendo que a conversão da doença latente para ativa está em torno em 5% em pacientes saudáveis, porém esse risco aumenta em pacientes com algum estado de imunodeficiência associado.²² A latente ocorre quando a infecção foi contida pelo sistema imune, assim os pacientes permanecem sem sintomas clínicos de doença ativa.²³

2.2.1 Epidemiologia

2.2.1.1 Epidemiologia no mundo

Em todo o mundo, em 2018, cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose.²⁴ Esse número permanece relativamente estável em comparação com os anos anteriores. O número de casos novos varia entre os países, considerando características demográficas, podendo chegar a menos de 5 a mais de 500 novos casos a cada 100.000 habitantes por ano, com média global de aproximadamente 130. A estimativa de mortes em pessoas sem o diagnóstico de HIV concomitante, que vieram a óbito por tuberculose em 2018, foi de 1.2 milhão, demonstrando então uma redução de 27% em relação a 2000 (no qual ocorreram 1.7 milhão).²⁴

O grande número de casos de tuberculose em 2018 ocorreu em regiões do Sudeste Asiático (44%), África (24%) e Pacífico Ocidental (18%), com percentuais menores no Mediterrâneo Oriental (8%), as Américas (3%) e Europa (3%). Oito países responderam por dois terços do total global: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (6%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%).²⁴

A tuberculose resistente ao tratamento padrão permanece sendo um grande problema de saúde pública. Em 2018, havia cerca de meio milhão de novos casos de TB resistente à rifampicina (dos quais 78% tinham TB multiresistente).²⁴

Em 2014, durante a Assembleia Mundial de Saúde, ocorreu aprovação de uma nova estratégia global para combate da doença, com metas destinadas a melhora dos números de tuberculose encontrados no mundo. Essa estratégia é intitulada de “Estratégia pelo fim da TB”.²⁴ A maioria das regiões que apresentam grandes números e percentuais em relação a tuberculose não irão alcançar as metas da estratégia para 2020. A taxa média de declínio na incidência de TB foi de 1,6% ao ano no período de 2000-2018, e 2% entre 2017 e 2018. A redução acumulada entre 2015 e 2018 foi de apenas 6,3%, consideravelmente abaixo das metas que previam uma redução de 20% entre 2015 e 2020.²⁴

2.2.1.2 Epidemiologia no Brasil

No Brasil, em 2019, 73.864 casos novos de tuberculose foram diagnosticados, resultando em uma incidência de 35 casos novos a cada 100 mil habitantes. Apesar de ter sido observada uma tendência de queda entre 2010 e 2016, a incidência aumentou em 2017 e 2018.²⁵ Em relação aos estados do Brasil, foi visto uma redução da incidência dos casos nos estados do país com os maiores números, que são o Rio de Janeiro, Amazonas, Pará, Roraima e Acre.²⁵

O coeficiente de mortalidade em 2018 foi de 2.2 óbitos a cada 100 mil habitantes. Em 2018, nove estados apresentaram coeficiente de mortalidade próximo ou superior ao do país, como Amazonas, Rio de Janeiro, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Pará, Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará e Acre.²⁵ O plano nacional pelo fim da TB possui estratégias e metas para avaliação do enfrentamento e avaliação de indicadores em relação a tuberculose no Brasil até 2035. Indicadores epidemiológicos como a incidência de tuberculose e coeficiente de mortalidade a cada 100 mil habitantes são usados para avaliação.²⁶

Indicadores operacionais como a proporção de casos novos pulmonares confirmados, a proporção da cultura de escarro nos novos casos, a proporção de casos novos que realizaram o tratamento diretamente observado (TDO), a proporção de cura de casos novos de tuberculose pulmonar e a proporção de abandono de tratamento.²⁶ Com esses dados obtidos a partir dos indicadores é possível destacar a situação do enfrentamento da tuberculose no Brasil e traçar possíveis metas para seu melhor enfrentamento. A importância da distinção entre os estados é importante, devido a heterogeneidade encontrada entre os locais, devido as diferentes características demográficas encontradas das populações.

2.2.1.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

No Rio Grande do Sul, há 15 municípios que atendem os critérios prioritários para enfrentamento da tuberculose, entre eles: Alvorada, Cachoeirinha, Canoas, Gravataí, Guaíba, Novo Hamburgo, Pelotas, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Cruz do Sul, Santa Maria, Sapucaia do Sul, São Leopoldo, Uruguai e Viamão. Junto com Caxias do Sul, Esteio e Charqueadas (os dois primeiros prioritários para HIV e o último com a presença de várias unidades prisionais), correspondem a mais de 70% da carga de tuberculose do Rio Grande do Sul.^{28,29}

No ano de 2018, foram notificados 5085 casos novos de tuberculose no Rio Grande do Sul, com 7073 casos no total. O coeficiente de mortalidade no estado, tendo tuberculose como causa básica, foi de 2,22 óbitos por 100 mil habitantes no ano de 2016 e, 2,38 no ano de 2017. Isso corresponde a 251 óbitos em 2016 e 269 óbitos em 2017. Comparado ao Brasil, temos um coeficiente de mortalidade de tuberculose um pouco acima da média nacional.²⁹

Quando o Rio Grande do Sul é colocado perante os outros estados, em 2017, o percentual de cura de casos novos de tuberculose pulmonar e abandono, o estado permaneceu em 22º na posição entre as 26 unidades federativas do país e Distrito Federal. O percentual de coinfeção TB/HIV foi de 17,1% no ano 2017 e de 16,2% no ano 2018, sendo o primeiro estado na posição deste indicador. No Brasil a taxa média de coinfeção TB/HIV é de 8,7%, no ano de 2018.^{28,29}

Porto Alegre está entre os municípios prioritários para o enfrentamento pelo seu coeficiente de incidência elevado de novos casos de 90 a cada 100 mil habitantes. Ocupa a vaga de quarta capital em número de casos novos por 100 mil habitantes e a segunda capital em mortalidade por tuberculose por capitais.²⁵

2.2.2 Patogênese

O bacilo *Mycobacterium tuberculosis* evoluiu ao longo dos anos devido as necessidades de adaptação ao hospedeiro, principalmente o homem. Sua patogenia é complexa dependendo de alguns

fatores para infecção. Foi proposto por Rich em 1943 uma variável dependente de fatores para causar a infecção, como o número de bacilos da carga infectante, a virulência, a hipersensibilidade do hospedeiro, essas que seriam inversamente proporcionais a resistência natural e a resistência adquirida.³⁰ É percebido que o desfecho da doença depende das características do bacilo e a resposta do hospedeiro. É sabido que esse balanço visto entre hospedeiro e bacilo também pode impedir a erradicação completa do *M. tuberculosis* causando a infecção latente.³⁰ As interações do homem e do bacilo podem caracterizar então a latência clínica da doença quando as respostas do hospedeiro predominam, ou a doença quando a replicação excede o limite necessário para causar sintomas.³¹

Após a inalação de *M. tuberculosis*, respostas imunes do hospedeiro envolvendo macrófagos alveolares iniciam a resposta imunológica de combate ao bacilo, determinando se estes serão eliminados ou ficarão no homem para causar a doença ativa ou latente. A replicação desses bacilos em macrófagos e linfonodos podem causar a disseminação para outros locais do organismo, podendo causar a doença extrapulmonar.³¹ A contenção de bacilos dentro dos macrófagos e extracelularmente dentro dos granulomas limita a replicação adicional e controla a destruição do tecido, resultando em um equilíbrio dinâmico.³¹

Evidências recentes sugerem que as respostas inflamatórias do hospedeiro, principalmente com relação a interleucina-1 β , pode realmente aumentar a replicação.³¹ Quando a infecção está curada, o indivíduo deveria se tornar não reativo. Porém alguns estudos mostram que não é o caminho encontrado; o grande ensaio de quimioprofilaxia com isoniazida nos Estados Unidos conduzido entre 1956 e 1966 mostrou que o tratamento de pessoas com imunorreatividade de TB (resultados de PPD ≥ 10 mm) por um ano reduziu a incidência de TB ativa em 60-70% durante os próximos nove anos. No entanto, as pessoas tratadas permaneceram com PPD positivo até nove anos após o tratamento, mostrando que a imunorreatividade da TB pode durar mais que a eliminação da infecção.³³

Essas descobertas são consistentes com o desenvolvimento de um sistema duradouro de memória que se torna mais visível com maior exposição a antígeno. Em relação a imunorreatividade

persistente, assim não seria marcador para a presença de infecção continuada de tuberculose. Pelo contrário, serve como um sinal de ter sido infectado, mas não reflete a eliminação ou persistência.

A infecção pelo *M. tuberculosis* desencadeia respostas inflamatórias do hospedeiro que são necessárias para controlar infecções, mas também podem causar danos extensos aos tecidos.³³ Várias proteases como a catepsina D, estão entre os agentes envolvidos na resposta inflamatória do hospedeiro – esses que também são considerados fatores na liquefação dos granulomas. A captação de *M. tuberculosis* pode causar apoptose de macrófagos e desempenhar dano ao tecido adjacente. Uma citocina chave na resposta inflamatória é o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que é necessário para o então controle de infecção.³³ Esse que é um importante determinador da resistência a tuberculose. Foi visto que mais de 95% das pessoas com PPD positivo não têm bactérias quiescentes que podem ser estimuladas pela supressão de TNF.³¹

2.2.3 Diagnóstico da tuberculose

O diagnóstico é realizado com a detecção de bacilos de Koch no exame microscópico visto através da cultura do escarro, urina, líquido, além de radiografia do tórax e teste tuberculínico. A cultura da micobactéria pode demorar de 3 a 8 semanas para o seu cultivo, assim o tratamento da maior parte dos pacientes tem início antes do diagnóstico definitivo.³⁹ O diagnóstico se baseia normalmente em um conjunto de sinais e sintomas, exame físico, aspectos epidemiológicos e achados radiológicos, além da análise de secreções para encontro do bacilo de Koch.³⁹ O escarro é a amostra de escolha para o diagnóstico da doença pulmonar, para a doença extrapulmonar depende do sítio acometido para ser retirado o material para análise.³⁹

Suspeita clínica diante de exame de imagem radiológico sugestiva com quadro clínico compatível, são os critérios necessários para então obtenção de amostra a fim de ter o diagnóstico. Quando suspeita de tuberculose pulmonar, devem ser coletadas duas amostras de escarro espontâneo, uma no momento do atendimento e outra pela manhã ao acordar. Nos pacientes sem expectoração espontânea e suspeitos para tuberculose, a indução de escarro com solução salina hipertônica está indicada por ter rendimento diagnóstico semelhante. A obtenção de escarro em três amostras em dias consecutivos é menos invasiva e menos onerosa em relação a broncoscopia para o diagnóstico.³³

Microscopia de esfregaço de escarro foi desenvolvida há mais de 100 anos, requer o exame de amostras de escarro usando um microscópio para determinar a presença de bactérias. Os métodos baseados em cultura formam o padrão de referência atual.²⁴

O desenvolvimento de métodos de biologia molecular, sua padronização e automação estão atualmente revolucionando o diagnóstico. Globalmente, o uso destes testes está aumentando, e muitos países estão eliminando o uso de baciloscopia para fins diagnósticos (embora microscopia e cultura permaneçam necessário para a monitorização do tratamento).²⁴ Tem a vantagem potencial de incorporar a detecção de mutações preditivas de resistência aos medicamentos.⁴⁶ O teste de amplificação de gene em tempo real - Xpert MTB/RIF permite em alguns horas um diagnóstico rápido de tuberculose, é um teste automatizado baseado na reação em cadeia da polimerase que pode identificar o DNA da micobactéria, bem como mostra a possível resistência à rifampicina.^{34,46} Inicialmente recomendado para diagnóstico de TB pulmonar em adultos, desde de 2013, também recomendado para uso em crianças e para diagnosticar formas específicas de TB extrapulmonar.²⁴

Ensaio de liberação de interferon gama (IGRAs) constituem o principal avanço no diagnóstico de infecção latente, anteriormente baseada exclusivamente na PPD.³⁴

A transmissão ocorre quando o organismo é aerossolizado pela tosse de um paciente infectado e inalado nos alvéolos de um novo hospedeiro.⁴⁶ Existem grandes lacunas sobre a melhor forma de reduzir a transmissão, além da necessidade de melhorar a detecção de casos, uma vez que muitos casos de tuberculose não são diagnosticados. Os dados epidemiológicos sugerem que algumas cepas podem transmitir mais facilmente do que outras, mas os mecanismos que sustentam essas observações não são claros. Os fatores do hospedeiro podem ter um papel na transmissão, mas sem evidências claras a respeito.⁴⁶

2.2.4 Sinais e sintomas

Os sintomas de uma infecção pulmonar guardam muita relação com o germe que a produz. O *Mycobacterium tuberculosis* se multiplica a cada 12 - 20 h, e os sintomas da tuberculose iniciam lentamente. Assim, o hospedeiro pode demorar semanas a reconhecer os sintomas de doença, distinguindo quando já se tornou e já provavelmente contaminou outras pessoas - concluindo o ciclo epidemiológico de transmissão. Os principais sintomas e sinais são tosse com expectoração, febre vespertina, astenia, sudorese noturna, emagrecimento e hemoptise.³⁵

Os pacientes referem a dificuldade de reconhecimento de doença como um dos motivos da demora a procurar assistência. Em um estudo do Rio de Janeiro, 39% dos pacientes relataram não saber que os seus sintomas significavam doença, e 11,5% relataram não se sentirem doentes o suficiente.³⁶ Sendo essa baixa percepção de doença e conhecimento de sintomas um dificultador para a procura de assistência médica.⁴²

2.2.5 Diagnóstico radiológico

A radiografia de tórax é um importante meio de diagnóstico para a tuberculose pulmonar primária, porém alterações pulmonares não são demonstradas em até 15% dos casos.³³ As principais alterações são opacidades parenquimatosas, linfonodomegalias, atelectasias, padrão miliar e derrame pleural.³³ A tomografia computadorizada de tórax pode ser indicada em casos quando a radiografia é

insuficiente para o diagnóstico. As principais alterações são nódulos associados a ramificações lineares, configurando o padrão de árvore em brotamento. As opacidades acinares traduzem as alterações inflamatórias granulomatosas do bronquíolo terminal e dos ductos alveolares. A TC é capaz de demonstrá-las em até 98% dos casos. Em relação à TB miliar, a TC é mais sensível do que a radiografia de tórax na definição e distribuição dos micronódulos e na avaliação mediastinal.³³

Apesar de novos métodos de imagem estejam sendo usados para diagnóstico de tuberculose, a radiografia convencional continua sendo a modalidade inicial para suspeita e para triagem de massa.³⁷ O diagnóstico precoce promove um tratamento eficaz e leva à redução da transmissão da TB.³⁷

Em aproximadamente dois terços dos casos, a lesão do parênquima reduz sem sequelas na radiografia convencional. No restante, persiste uma cicatriz radiológica que pode ser calcificada em até 15%, enquanto opacidades persistentes chamadas tuberculomas são vistas em 9% dos casos. Frequentemente, a única evidência radiológica sugestiva de TB prévia é o chamado complexo de Ranke - a combinação de uma cicatriz parenquimatosa, calcificada ou não (lesão de Ghon) e linfonodos hilares e / ou paratraqueais calcificados.³⁷

A manifestação radiográfica mais comum TB pós primária é consolidação irregular, heterogênea e mal definida, envolvendo os segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e os segmentos superiores dos lobos inferiores. A cavitação é radiograficamente evidente em 20–45% dos casos, podendo progredir para disseminação endobrônquica com um típico achado de distribuição de nódulos em brotamento, considerado um marcador confiável de TB ativa.³⁷

2.2.6 Diagnóstico microbiológico

2.2.6.2 Baciloscopia e cultura

Para diagnóstico de tuberculose, baciloscopia positiva em apenas uma amostra é o suficiente para confirmação.²⁴ Essa faz a identificação do BAAR na amostra destinada para o diagnóstico.

Apesar do elevado valor preditivo positivo (VPP) em nosso meio (95%), tem sensibilidade média em 40-60%. Ao mesmo tempo, o exame é positivo em apenas 20% dos pacientes com lesão pulmonar pequena e, aproximadamente, 30% dos pacientes não conseguem expectorar espontaneamente.³⁸ No Brasil, o padrão é a coloração por Ziehl-Neelsen. A coloração por auramina com leitura em microscópio de imunofluorescência é indicada para a triagem em laboratórios que processam de 30-50 amostras/dia, reduzindo o tempo de leitura dos negativos.³³

Outros fatores que podem interferir no rendimento da baciloscopia é a técnica de coleta e de análise, volume de secreção e condições de armazenamento. A cultura de escarro pode elevar o rendimento diagnóstico em 20-40%.⁴⁰ Os meios sólidos mais recomendados são o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh. Esse último é recomendado para a utilização nos laboratórios de menor complexidade porque não requer o uso de centrífuga. Quando possível, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos (resultados em 10-40 dias).³³

A reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR) tem se destacado como uma técnica molecular para o diagnóstico rápido. Embora a PCR simples seja bastante útil para detecção do *M. tuberculosis*, um procedimento que associa duas PCR (*nested*-PCR) concilia maiores sensibilidade e especificidade.⁴⁰

2.2.7 Tratamento

A base para o tratamento recomendado para tuberculose sensível a medicamentos (isoniazida e rifampicina por 6 meses, juntamente com pirazinamida e etambutol nos primeiros 2 meses) foi estabelecida há quatro décadas, mas o regime permanece altamente eficaz.⁴¹ Esse é o sistema de tratamento recomendado até hoje pelo Ministério da Saúde, sendo conhecido pelas siglas de **2RHZE/4RH**.³³

Indicado para todos os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite – que difere pelo tempo de tratamento), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono. O Ministério da Saúde propõe ainda que os pacientes que apresentarem pesquisa direta de BAAR positiva no final do segundo mês de tratamento realizem cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade ao final do segundo mês pela possibilidade de TB resistente.³³

Os medicamentos antituberculose são gratuitos, garantidos pelo Programa Nacional contra a Tuberculose, e não estão disponíveis comercialmente. Esses medicamentos estão amplamente disponíveis no sistema público de saúde, mas são dispensados aos pacientes apenas mediante a apresentação de um formulário de relatório preenchido.⁴³

2.2.8 Tratamento da tuberculose em UTI – esquemas especiais e uso de drogas endovenosas

Na década de 1940, foi iniciada a Campanha Nacional contra a Tuberculose no Brasil e, nesse período, foram utilizados dois medicamentos antituberculose: estreptomicina e ácido para-aminossalicílico. Na década de 1950, o Brasil optou por fazer regime duas vezes por semana com isoniazida e estreptomicina. Na década de 1960, com a resistência bacteriana e o aumento da mortalidade por tuberculose, os esquemas de tratamento começaram a ser padronizados e o uso de isoniazida (H), estreptomicina (S) e pirazinamida (Z) por 18 meses (esquema HSZ) foi implantado. Em meados da década de 1970, foi desenvolvido o tratamento de curta duração, com rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) por 6 meses (esquema RHZ). O Brasil foi o primeiro país do mundo a implementar o regime de 6 meses no sistema público de saúde, com todos os medicamentos administrados e sendo distribuído gratuitamente. Na década de 1980, as cápsulas combinadas de RH já eram implantadas com o objetivo de prevenir a resistência bacteriana adquirida. Em 2009, o Brasil introduziu o uso de comprimidos de combinação de dose e adicionou etambutol (E) ao regime RHZ.⁴⁵

O modo de administração de medicamentos antituberculose no ambiente da UTI depende de diversos fatores, um deles citados é a absorção intestinal, que pode ser retardada ou alterada devido à gastroparesia, paralisia intestinal, nutrição enteral, edema devido a hipoalbuminemia e alterações críticas associadas a doenças na microbiota intestinal. Apesar disso, a farmacocinética dos medicamentos pode ser mudada durante a doença crítica.⁴⁷

Em uma série de casos observacionais de pacientes com tuberculose em estado crítico que receberam terapia administrada por sonda nasogástrica, os níveis sanguíneos terapêuticos foram alcançados em apenas 30%. Embora a rifampicina esteja disponível em formulação intravenosa em alguns países (atualmente não no Brasil), outras drogas antituberculose geralmente não estão.⁴⁷ Os pacientes na UTI podem ter absorção enteral incerta. Os níveis subterapêuticos foram associados a uma resposta clínica lenta, falha do tratamento e resistência aos medicamentos. A incidência de níveis subterapêuticos de medicamentos anti-TB em pacientes de UTI não é conhecida, mas é razoável ter um baixo limiar para monitoramento de medicamentos terapêuticos em pacientes com TB em UTI.⁴⁵

Os medicamentos antituberculose normalmente são administrados por via parenteral. Além disso, alguns medicamentos podem aderir à sonda nasogástrica diminuindo a sua absorção do indivíduo. O fato de os medicamentos de primeira linha raramente estarem disponíveis em formulações intravenosas resulta no uso disseminado de medicamentos de segunda linha, como quinolonas e aminoglicosídeos.⁴⁷ Devido à variável farmacocinética e farmacodinâmica, é essencial manter atenção quanto à toxicidade e interações medicamentosas. Especialmente verdadeiro para a rifampicina, que irá interagir com muitos medicamentos usados na UTI por causa de seu efeito de indução do citocromo P450.⁴⁷

O tratamento padrão para TB não MDR envolve terapia combinada de mais de três medicamentos. Rifampicina e Isoniazida estão associados a potenciais efeitos colaterais graves de hepatotoxicidade. A pirazinamida e etambutol, são excretadas por via renal e o etambutol pode estar

associado à toxicidade do nervo óptico. Outros medicamentos usados para tratar a TB incluem fluoroquinolonas (por exemplo, moxifloxacina), aminoglicosídeos (por exemplo, estreptomicina ou amicacina), entre outros. Nem todos estão disponíveis por via parenteral, preparações parenterais estão disponíveis para rifampicina, isoniazida, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Altas taxas de disfunção hepática e renal em pacientes de UTI com TB oferecem desafios específicos.

Não há evidências que sugiram que o tratamento de pacientes com tuberculose em unidade de terapia intensiva deva ser diferente das diretrizes padrão da Organização Mundial da Saúde. Depende da absorção enteral, refletindo sobre as opções parenterais disponíveis.⁴⁷

3 JUSTIFICATIVA

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com tuberculose permanece alta, principalmente entre os pacientes que necessitam de admissão em UTI. Muitas vezes, pacientes com tuberculose internados em UTIs necessitam de esquemas alternativos (sem isoniazida e rifampicina) para a manutenção do tratamento durante um período de recuperação de hepatotoxicidade. Além disso, em pacientes criticamente doentes, pode haver absorção entérica incerta.

Baixa concentração de drogas antituberculose pode ser associada com desfechos não favoráveis, como a falência de tratamento, recidivas de doença, resistência adquirida e evolução para óbito. Portanto, o tratamento antituberculose adequado é um importante fator que pode afetar o desfecho do paciente. O modo de tratamento da TB na UTI (intravenoso ou oral) e sua duração não são padronizados globalmente.

4 OBJETIVOS

Geral:

Avaliar a associação do uso de esquemas alternativos de tratamento para TB (sem rifampicina e isoniazida) e mortalidade em pacientes que necessitam de terapia intensiva.

Específicos:

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

Comparar os diferentes escores para prever mortalidade e categorizar/estratificar os pacientes pela gravidade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2018. Disponível em: www.who.int.
2. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2018. Disponível em: www.saude.gov.br.
3. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald J, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):927-33. PMID:11934716.
4. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest*. 1998;114(5):1244-52. PMID:9823996. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.5.1244>
5. Agarwal MK, Muthuswamy PP, Banner AS, Shah RS, Addington WW. Respiratory failure in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1977;72(5):605-9. PMID:913139. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.72.5.605>
6. Ryu YJ, Koh WJ, Kang EH, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Respirology*. 2007;12(3):406-11. PMID:17539846. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.01007.x>
7. Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2003;22(1):141-7. PMID:12882464. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00038703>
8. Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, Thorburn JR, Abramowitz JA. Acute respiratory failure in active tuberculosis. *Crit Care Med*. 1987;15(3):221-5. PMID:3469061. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198703000-00008>

9. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):867-72. PMID:7881684.
10. Frame RN, Johnson MC, Eichenhorn MS, Bower GC, Popovich J Jr. Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis. *Crit Care Med.* 1987;15(11):1012-4. PMID:3677743. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198711000-00005>
11. Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1223-8. PMID:16481385. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00088105>
12. Soeiro Ade M, Parra ER, Canzian M, Farhat C, Capelozzi VL. Pulmonary histopathological alterations in patients with acute respiratory failure: an autopsy study. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):67-73. PMID:18345449.
13. Nogueira PA. Motivos e tempo de internação e o tipo de saída em hospitais de tuberculose do Estado de São Paulo, Brasil - 1981 a 1995. *J Pneumol.* 2001;27(3):123-9.
14. Ribeiro SA, Matsui TN. Hospitalização por tuberculose em hospital universitário. *J Pneumol.* 2003;29(1):9-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000100004>
15. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin Pde T. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung.* 2010;188(1):33-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9224-9>
16. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:54. PMID:20205952 PMCid:2843613. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-54>
17. Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(2):190-200. PMID:7847284.

18. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, Hall M, Robinson CA, Dunlap NE. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest*. 1998;113(5):1178-83. PMID:9596291. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.5.1178>
19. Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP Jr, Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest*. 2001;120(5):1520-4. PMID:11713129. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.5.1520>
20. Weiner M, Benator D, Burman W, Peloquin CA, Khan A, Vernon A, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1481-91. PMID:15844071. <http://dx.doi.org/10.1086/429321>
21. Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reingold AL, Lockman S, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):461-9. PMID:16028152. <http://dx.doi.org/10.1086/431984>
22. Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D, et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006086>.
23. Hashemian SM, et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients of intensive care units. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4:233–238. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.05.008>.
24. World Health Organization. (2019). Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329368>.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico 2020. Ministério da Saúde. 2020.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2017. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. 2017

27. Rodrigues MV, De Castro RMA, et al. Tuberculose no Rio Grande do Sul: Relatório Técnico 2014 - 2015. Dados Epidemiológicos. Porto Alegre, 2016
28. Secretaria do Estado do Rio Grande do Sul. Tuberculose no rio grande do sul: Relatório técnico 2014 – 2015. Porto Alegre, 2016.
29. Secretaria do Estado do Rio Grande do Sul. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2019 Programa Estadual de Controle da Tuberculose – PECT/RS Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Hospital Sanatório Partenon. 2019.
30. Campos HS, et al. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. *Pulmão RJ*. 2006. 15(1): 29-35.
31. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-1576. doi:10.1183/13993003.01245-2015
32. Behr, M. A., Edelstein, P. H., & Ramakrishnan, L. (2019). Is *Mycobacterium tuberculosis* infection life long?. *BMJ (Clinical research ed.)*, 367 l5770. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5770>
33. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):463-496. doi:10.1128/cmr.16.3.463-496.2003
34. Conde, MB, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. bras. pneumol.* [online]. 2009, vol.35, n.10 [cited 2020-10-04], pp.1018-1048. <http://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>.
35. Slim-Saidi, L. et al. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015. 71 (2-3). 110-121. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.02.002>
36. Siqueira HR. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. *Pulmão RJ*. 2012. Disponível em: [http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/04.pdf].
37. Maior, Marina de Loureiro et al. Tempo entre o início dos sintomas e o tratamento de tuberculose pulmonar em um município com elevada incidência da doença. *J. bras.*

- pneumol.* [online]. 2012, vol.38, n.2 [cited 2020-10-04], pp.202-209. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000200009>.
38. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015 Mar; 32:87-93. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.007.
39. Jacomelli, Márcia et al. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia de escarro negativa. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 167-173, Apr. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000200004>.
40. Viana, IMG, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose pulmonar. *Rev Bras Clin Med.* São Paulo, 2010 nov-dez;8(6):505-8.
41. Assis, Nelma Cristina Sousa de, et al. Diagnóstico molecular da tuberculose pulmonar. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* Rio de Janeiro, v.43, n.1, p.1-7, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000100003>.
42. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1211-26. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
43. Hashemian SM, Tabarsi P, Karam MB, Kahkouee S, Marjani M, Jamaati H, Shekarchi N, Mohajerani SA, Velayati AA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients of intensive care units. *Int J Mycobacteriol.* 2015 Sep;4(3):233-8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.05.008.
44. RabahiI, Marcelo Fouad et al. Tratamento da tuberculose. *J. bras. pneumol.* [online]. 2017, vol.43, n.6 [cited 2020-10-04], pp.472-486. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000388>.
45. Tiberi, S., et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol.* 2019; 45 (2): e20180324. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>.
46. Hagan, G., Nathani, N. Clinical review: Tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care* 17, 240 (2013). <https://doi.org/10.1186/cc12760>

47. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 15;61Suppl 3(Suppl 3):S102-18. doi: 10.1093/cid/civ609.
48. Passi NN, Buckley J. Tuberculosis on the intensive care unit. *British Journal of Hospital Medicine* (London, England : 2005). 2018 Mar;79(3):142-147. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.3.142.

5 ARTIGO CIENTÍFICO

Title: Tuberculosis in intensive care unit: use of alternative treatment regimens and association with mortality.

Authors: Camila Anton¹, Carolina Xavier Lemos¹, Felipe Dominguez Machado¹, Rafaela Manzoni Bernardi¹, Alana Ambos Freitas², Denise Rossato Silva^{1,2}

Affiliations:

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Corresponding author: Denise Rossato Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – 2350 Ramiro Barcelos Street, room 2050, Postal code 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil. Email: denise.rossato@terra.com.br.

ABSTRACT

Introduction: Adequate anti-tuberculosis (TB) treatment is an important factor that can affect the patient's outcome. Higher mortality is found in patients who do not receive optimal treatment that includes isoniazid and rifampicin. The objective of this study is to evaluate the association of use of alternative TB treatment regimens (without rifampicin and isoniazid) and mortality among patients requiring intensive care.

Methods: Retrospective cohort study. Patients aged > 18 years with a TB diagnosis, admitted to the ICU (intensive care unit) were included. Data on TB treatment used and outcomes of treatment were collected.

Results: 462 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis; 284 used the usual treatment regimen (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol -all orally), and 178 used alternative treatment regimens (IV levofloxacin plus oral ethambutol plus IM streptomycin or IV amikacin, without rifampicin and isoniazid). The mortality was higher among users of alternative treatment regimens (63.5%) than in usual treatment regimen users (51.4%) ($p=0.011$). In a multivariate analysis, age, albumin, and death were independently associated with alternative treatment regimens use.

Conclusions: TB programs in which IV rifampicin is not widely available should consider including it, especially for critically ill TB patients, for whom there may be improved survival.

Keywords: tuberculosis; intensive care unit; mechanical ventilation; respiratory insufficiency; rifampicin

INTRODUCTION

A large proportion of patients with tuberculosis (TB) are still being hospitalized, and in-hospital mortality remains high. Generally, these cases show the patient's difficulties in accessing the primary healthcare units and/or the low-resolution capacity of these units. On the other hand, a portion of these hospitalizations corresponds to more serious cases, with a real need to use hospital resources. In addition, in many of these severe cases, the patient must be admitted to the ICU (1–4). In a study of hospitalizations for TB at a university hospital in Brazil, it was observed that 16.7% of the 311 TB cases required admission to the ICU and that 15.4% progressed to respiratory failure, requiring mechanical ventilation (MV) (5). Acute respiratory failure caused by TB and requiring MV has been associated with mortality rates between 17.5% and 81.0% (4,6–10).

Adequate anti-TB treatment is an important factor that can affect the patient's outcome. Higher mortality is found in patients who do not receive optimal treatment that includes isoniazid and rifampicin (8). Often, patients with TB admitted to the ICU need alternative regimens (without isoniazid and rifampicin) to maintain treatment during a recovery period from hepatotoxicity. In addition, due to uncertain enteric absorption in critically ill patients (11), intravenous (IV) drug regimens without rifampicin are often used, since rifampicin IV is not available in Brazil. Therefore, the objective of this study is to evaluate the association of use of alternative TB treatment regimens (without rifampicin and isoniazid) and mortality among patients requiring intensive care.

METHODS

Study design and location

A retrospective cohort study was conducted to assess the association of use of alternative TB treatment regimens (without rifampicin and isoniazid) and mortality among patients requiring intensive care, from January 2010 to December 2018. The study location is a general, tertiary care, university-affiliated hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre–HCPA). The study was approved by the Ethics Committee of HCPA (number 20130024). Patient confidentiality has been maintained.

Patients and data collection

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

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Data were presented as number of cases, mean \pm standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. Multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate if the use of alternative TB treatment regimens (without rifampicin and isoniazid) is

independently associated with mortality. Hierarchical logistic regression models with predictors added one at a time were also examined to evaluate the possible collinearity among the predictors. The predictors selected in the final model were based on both numerical and clinical significance. The goodness of fit of the multiple logistic regression models was assessed using the Hosmer-Lemeshow test. Odds ratios (ORs) and nominal 95% confidence intervals (CIs) were presented. A two-sided p value < 0.05 was considered significant for all analyses.

For the calculation of the sample size, the global mortality rate in TB patients admitted to the ICU (65.7%) from a previous study (4) conducted at the same hospital was considered. We estimated a 0.15 difference in mortality between the study groups (usual and alternative TB treatment regimens). Thus, considering an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.20, it would be necessary to include 167 patients per group.

RESULTS

During the study period, 462 met the inclusion criteria and were included in the analysis; 284 used the usual treatment regimen, and 178 used alternative treatment regimens. The usual treatment regimen used was rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol (all orally). The alternative treatment regimens included IV levofloxacin plus oral ethambutol plus IM streptomycin or IV amikacin. The characteristics of study population were shown in Table 1. Patients using alternative treatment regimens were younger (43.3 ± 14.1 years) than those using usual treatment regimen (49.7 ± 15.4 years) ($p < 0.0001$). HIV infection and liver failure were more frequent in alternative treatment regimens users (61.8% and 39.3%, respectively) compared to usual treatment regimen patients (45.4% and 19.4%, respectively) ($p < 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively). Dialysis and vasopressor use were also more common among alternative treatment regimens users. SOFA score was higher and albumin levels lower in alternative treatment regimens users. On the other hand, diabetes and chronic respiratory diseases were more frequent in usual treatment regimen users (18.7% and 15.8%, respectively) as compared to alternative treatment regimens users (11.8% and 4.5%, respectively) ($p = 0.050$ and $p < 0.0001$, respectively).

The mortality was higher among users of alternative treatment regimens (63.5%) than in usual treatment regimen users (51.4%) ($p = 0.011$). In a multivariate analysis of factors associated with alternative treatment regimens use, the best model included the variables: age, albumin, HIV, death, vasopressor use, SOFA score. Age, albumin, and death were independently associated with alternative treatment regimens use (Table 2).

Characteristic	Alternative treatment regimens (n=178)	Usual treatment regimen (n=284)	p Value
Age	43.3 ± 14.1	49.7 ± 15.4	<0.0001
Male sex	114 (64.0)	181 (63.7)	0.946
Smoking	73 (41.0)	146 (51.4)	0.029
Alcohol abuse	44 (24.7)	88 (31.0)	0.147
HIV	110 (61.8)	129 (45.4)	<0.001
Diabetes	21 (11.8)	53 (18.7)	0.050
Immunosuppression	51 (28.7)	81 (28.5)	0.976
Neoplasia	9 (5.1)	23 (8.1)	0.210
Liver failure	71 (39.9)	55 (19.4)	<0.0001
Chronic respiratory disease	8 (4.5)	45 (15.8)	<0.0001
Prior anti-TB therapy	51 (28.7)	93 (32.7)	0.355
Mechanical ventilation	80 (44.9)	122 (43.0)	0.675
Dialysis	77 (43.3)	92 (32.4)	0.018
Vasopressor use	151 (84.8)	211 (74.3)	0.007
Albumin	2.38 ± 0.69	2.78 ± 0.78	<0.0001
C-reactive protein	118.0 (60.8-188.0)	107 (51.5-183.0)	0.487
APACHE II	22.7 ± 7.9	22.0 ± 8.1	0.387
SOFA	7.5 ± 3.9	6.2 ± 3.4	<0.0001
Death	113 (63.5)	146 (51.4)	0.011

Table 1. Characteristics of study patients.

*Data are presented as mean ± SD, n/N (%): number of cases with characteristic/total number of cases (percentage), or median (interquartile range). HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis; APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Table 2. Factors associated with alternative treatment regimens use in multivariate analysis.

Characteristic	OR (95% CI)	p Value
Age	0.97 (0.96-0.98)	<0.0001
Albumin	0.48 (0.36-0.65)	<0.0001
Death	1.59 (1.04-2.46)	0.032

OR: odds ratio.

DISCUSSION

In this retrospective study, we demonstrated, in TB patients requiring ICU admission, a higher mortality among users of alternative treatment regimens (63.5%) as compared to usual treatment regimen users (51.4%). In a multivariate logistic regression analysis, age, albumin, and death were independently associated with alternative TB treatment regimens use.

Treating TB effectively is essential for good patient care and crucial for TB control. Rifampicin and isoniazid are two of the most important components of TB drugs regimens (12). In the present study, TB patients requiring ICU admission who received alternative treatment regimens, not including these two drugs, had higher mortality. Previous studies demonstrated that patients not treated with optimal drug regimens have worse outcomes (8,13–15). A systematic review and meta-analysis evidenced that regimens utilizing rifampicin only for the first 1-2 months had significantly higher rates of failure, relapse, and acquired drug resistance, especially when there was initial drug resistance to isoniazid (13). In a study (14) in four hospitals in Taiwan, with 395 patients with isoniazid mono-resistant TB, the authors found that rifampicin interruption was an independent factor associated with unfavorable outcomes.

The patients using alternative TB treatment regimens in our study had lower levels of albumin. Hypoalbuminemia is one of the most common laboratory findings in TB patients, along with anemia, leukopenia, and leukocytosis (4,6,8,16). In a series of 6 cases of TB patients with acute respiratory failure, hypoalbuminemia and anemia were found in all patients (17). In addition, in a study of ICU patients with nonmiliary TB and respiratory failure, serum levels of albumin and hemoglobin were found to be the best predictors of survival (18). Furthermore, uncertain enteral absorption can occur in critically ill patients, leading to low serum concentration of anti-TB drugs (19–21). Hypoalbuminemia can further impair drug absorption, causing reduced concentrations of ethambutol and rifampicin (22).

This study has some limitations. First, we recruited patients from a single outpatient TB clinic. However, we believe the results may apply to other settings. Second, the information obtained retrospectively from chart review could be not as complete and accurate as when data collection is done prospectively; nevertheless, we don't have missing data. In spite of these concerns, we demonstrated that the use of alternative TB treatment regimens including IV levofloxacin plus oral ethambutol plus IM streptomycin or IV amikacin, and not oral isoniazid and rifampicin, is associated with higher mortality.

In summary, alternative TB treatment regimens not including rifampicin and isoniazid were associated with higher mortality rates among TB patients requiring ICU admission. TB programs in which IV rifampicin is not widely available should consider including it, especially for critically ill TB patients, for whom there may be improved survival.

REFERENCES

1. Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, Mark Fitzgerald J. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis - Predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2020 Jun 11];165(7):927–33. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.7.2107040>
2. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest*. 1998 Nov 1;114(5):1244–52.
3. Silva DR, Gazzana MB, De Tarso P, Dalcin R. Severe tuberculosis requiring ICU admission* Tuberculose grave com necessidade de internação em UTI. Vol. 38, *J Bras Pneumol*. 2012.
4. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PTR. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010;10.
5. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PDTR. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung*. 2010 Feb 13;188(1):33–41.
6. Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2003 Jul 1;22(1):141–7.
7. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):867–72.
8. 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.
9. NOGUEIRA PA. Motivos e tempo de internação e o tipo de saída em hospitais de tuberculose do Estado de São Paulo, Brasil -- 1981 a 1995. *J Pneumol*. 2001 May;27(3):123–9.
10. Ribeiro SA, Matsui TN. Hospitalização por tuberculose em hospital universitário * ARTIGO ORIGINAL. Vol. 29, *J Pneumol*.
11. Thompson JS. The Intestinal Response to Critical Illness - PubMed. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1995 [cited 2020 Jun 11];90:190–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7847284/>
12. World Health Organization. Global Tuberculosis Report [Internet]. 2019. Available from: www.who.int
13. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9):1–18.
14. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):59–68.
15. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*

- Infect Dis [Internet]. 2017;17(2):223–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30407-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8)
16. RYU YJ, KOH W-J, KANG EH, SUH GY, CHUNG MP, KIM H, et al. Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Respirology* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2020 Jun 11];12(3):406–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1843.2006.01007.x>
 17. Heffner JE, Strange C, Sahn SA. The Impact of Respiratory Failure on the Diagnosis of Tuberculosis. *Arch Intern Med*. 1988 May 1;148(5):1103–8.
 18. Mehta, JB; Fields, CL; Byrd Jr, RP; Roy T. Nutritional Status and Mortality in Respiratory Failure Caused by Tuberculosis - PubMed. *Tenn Med* [Internet]. 1996 [cited 2020 Jun 11];89:369–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8870488/>
 19. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, Hall M, Robinson CA, Dunlap NE. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest*. 1998 May 1;113(5):1178–83.
 20. Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest*. 2001 Nov 1;120(5):1520–4.
 21. Weiner M, Benator D, Burman W, Peloquin CA, Khan A, Vernon A, et al. Association between Acquired Rifamycin Resistance and the Pharmacokinetics of Rifabutin and Isoniazid among Patients with HIV and Tuberculosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 May 15 [cited 2020 Jun 11];40(10):1481–91. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/429321>
 22. Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reingold AL, Lockman S, et al. Serum Concentrations of Antimycobacterial Drugs in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Aug 15 [cited 2020 Jun 11];41(4):461–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/431984>

6 CONCLUSÕES

O uso de drogas anti-TB endovenosas foi associado com mortalidade mais elevada, podendo ser atribuído a gravidade da admissão em UTI. Os programas de TB nos quais a rifampicina IV não está amplamente disponível devem considerar sua inclusão, especialmente para pacientes com TB em estado crítico, para os quais pode haver melhora na sobrevida.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é um impasse de saúde pública global e que permanece com altos índices de incidência e mortalidade associados a sua presença. Parte dos acometidos ainda evoluem para insuficiência respiratória e necessidade de estada em UTI e suporte com ventilação mecânica. O uso de esquemas endovenosos para o tratamento de tuberculose em unidades de terapia intensiva é considerado nesses pacientes que evoluem para estado crítico. Considerar o uso de rifampicina endovenoso nos serviços nos quais não está amplamente disponível deveria ser considerado a fim de melhorar a sobrevivência dos pacientes graves, visto que a absorção dos esquemas enterais pode ser errônea em pacientes críticos.