



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

MANOEL MACIRIO OLIVEIRA LIMA

ERIC RIBEIRO CAVALCANTE

**EFEITO DO TABAGISMO NO PROGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR
EM PACIENTES INTERNADOS NO HUIBB**

BELÉM

2022

MANOEL MACIRIO OLIVEIRA LIMA

ERIC RIBEIRO CAVALCANTE

**EFEITO DO TABAGISMO NO PROGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR
EM PACIENTES INTERNADOS NO HUIBB**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.**

**Orientador: Prof. Dr. Cleonardo
Augusto da Silva**

BELÉM

2022

MANOEL MACIRIO OLIVEIRA LIMA

ERIC RIBEIRO CAVALCANTE

**EFEITO DO TABAGISMO NO PROGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR
EM PACIENTES INTERNADOS NO HUIBB**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / _____

Conceito: _____

BELÉM/PA

2022

DEDICATÓRIA
MANOEL MACIRIO OLIVEIRA LIMA

Aos meus pais, pelo companheirismo, cumplicidade e apoio em
todos os momentos da minha vida.

DEDICATÓRIA
ERIC RIBEIRO CAVALCANTE

AGRADECIMENTOS
MANOEL MACIRIO OLIVEIRA LIMA

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, pela minha vida e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da jornada de realização deste trabalho.

Aos meus pais, Raimundo Gonçalves de Lima e Antônia da Cruz Oliveira, e meus irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

A minha namorada Khalliane de Sousa Araújo pela compreensão e apoio durante o desenvolver deste projeto.

Ao meu orientador, Cleonardo Augusto da Silva, pelos ensinamentos e por aceitar a condução da minha pesquisa.

A todos os meus professores do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará por terem me ensinado com excelência, dedicação, amor e honradez.

Aos funcionários do Hospital Universitário João de Barros Barreto pela prestatividade e profissionalismo.

AGRADECIMENTOS
ERIC RIBEIRO CAVALCANTE

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indiretamente para o desenvolvimento desta pesquisa, enriquecendo meu processo de aprendizado.

Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Aos meus pais José Antônio Gomes Cavalcante e Cristina Silva Ribeiro que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória.

A minha namorada Monick Balieiro Costa pela compreensão e paciência demonstrada durante o período do projeto.

Agradeço ao meu orientador Cleonardo Augusto por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa

A todos os meus professores do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará pela excelência da qualidade técnica de cada um.

Aos funcionários do Hospital Universitário João de Barros Barreto que colaboraram para a realização dessa pesquisa.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse trabalho.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê” (Arthur Schopenhauer)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	II
RESUMO.....	III
ABSTRACT.....	V
1.0. INTRODUÇÃO	6
2.0. JUSTIFICATIVA.....	7
3.0. OBJETIVOS.....	8
3.1. OBJETIVO GERAL.....	8
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
4.0. REFERENCIAL TEÓRICO.....	8
4.1. TUBERCULOSE	8
4.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	10
4.2.1. Tuberculose pulmonar	10
4.2.2. Tuberculose extrapulmonar	11
4.3. DIAGNÓSTICO	12
4.3.1. Diagnóstico bacteriológico - baciloscopia	12
4.3.2. Cultura	13
4.3.3. Diagnóstico por imagem	13
4.4. TRATAMENTO DA TUBERCULOSE	16
4.5. TABAGISMO	17
4.5.1. Diagnóstico de transtornos relacionados ao tabagismo	18
4.5.2. Dependência e abuso	18
4.5.3. Abstinência.....	19
4.5.4. Tratamento	20
4.5.5. Tabagismo no Brasil.....	22
4.5.6. Tabagismo e tuberculose.....	25
5.0. MATERIAIS E MÉTODOS	27
5.1. CASUÍSTICA.....	27
5.2. TIPO DE PESQUISA	28
5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	28
5.4. COLETA DE DADOS.....	28
5.5. QUESTÕES ÉTICAS.....	28
5.5.1. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	28
5.5.2. Riscos e Benefícios da pesquisa	28
5.6. CRITÉRIO DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	29
5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5.7.1. Análise geral.....	29
5.7.2. Índice de Risco Prognóstico da tuberculose pulmonar	29
5.7.3. Avaliação de risco prognóstico.....	30
6.0. RESULTADOS.....	30

6.1. DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL	30
6.2. DISTRIBUIÇÃO GERAL DE CASOS.....	32
7.0. DISCUSSÃO	39
8.0. CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS.....	45

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Radiografia de tórax em PA mostrando opacidades irregulares do espaço aéreo (setas) no lobo superior direito, com lesão cavitária (pontas de seta).....	14
Figura 2. Corte axial de uma tomografia computadorizada de tórax mostrando consolidação do lobo superior direito (setas) com cavitação associada (pontas de seta).	15
Figura 3. Imagem de um corte axial de TC de tórax evidenciando nódulos centro lobulares (seta) e árvore em brotamento (ponta de seta), além de áreas de consolidação mais confluentes.....	16
Figura 4. Consumo de tabaco per capita x prevalência.....	24
Figura 5. Produção mundial de fumo em folha.	25
Figura 6. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar de acordo com o ano de internação no HUIBB no período de 2015 a 2020.....	32
Figura 7. Incidência de tuberculose pulmonar entre pacientes internado no HUIBB no período de 2015 a 2020.	32
Figura 8. Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020 de acordo com o sexo.....	33
Figura 9. Comparação entre as médias do tempo de internação entre pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.....	34
Figura 10. Distribuição dos pacientes internados no HUIBB de acordo com faixa etária, sexo e hábito de fumar.	35
Figura 11. Comparação dos ranks médios do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar de acordo com o sexo de pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.	36
Figura 12. Comparação dos ranks médios do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar de acordo com o hábito de fumar de pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.	37
Figura 13. Curvas ROC discriminante para risco de óbito considerando as variáveis sexo, idade, PVHA e tabagismos para pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Esquema básico para tratamento da tuberculose pulmonar para adultos e crianças com 10 ou mais anos de idade.	17
Tabela 2. Proporção de fumantes com 18 anos ou mais.	23
Tabela 3. Distribuição de casos confirmados para TB pulmonar que foram internados no HUIBB, Estado do Pará no período de 2015 a 2020.	31
Tabela 4. Distribuição das variáveis epidemiológicas em relação ao hábito de fumar entre os pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.	33
Tabela 5. Comparação das médias do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar entre as variáveis epidemiológicas de pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.	36
Tabela 6. Área AUC da Curvas ROC para risco de óbito considerando as variáveis sexo, idade, PVHA e tabagismos para pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.	38

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa multissistêmica, que compromete principalmente os pulmões, apresenta evolução crônica, seu principal agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis*. Em 2021, o Pará apresentou coeficiente de incidência superior ao nacional, atingindo valor de 42. O consumo ativo de tabaco está relacionado a um aumento do risco para a tuberculose de cerca de 2,5 vezes para recorrência e à mortalidade. Como grande parte das alterações orgânicas causadas pelo tabagismo são reversíveis em um período de 6 semanas, a interrupção do tabagismo pode ter impacto significativo no prognóstico dos pacientes. Então com o objetivo de avaliar o efeito do tabagismo no prognóstico da tuberculose pulmonar, foram estudados os prontuários de 68 pacientes, que foram hospitalizados no HUIBB durante o período de 2015 a 2020. Foram analisados estatisticamente para estimar a prevalência de tabagismo entre os pacientes, comparar as variáveis clínico-epidemiológicas, sexo, idade, tempo de internação e coinfeção com HIV em relação ao tabagismo e verificar a associação entre o tabagismo e o desfecho (óbito e sobrevivência). Foram aplicados os testes estatísticos do Qui-quadrado de aderência, teste de Mann-Whitney, além da elaboração de indicador de risco prognóstico para a TB pulmonar. Em relação a frequência de casos de TB pulmonar no período de 2015 a 2020 houve uma redução acumulada de 80,07% de internação por TB pulmonar. A idade dos indivíduos variou de 21 a 90 anos, 33,82% eram mulheres e 66,18% eram de homens. A proporção de homens afetados foi quase 2 vezes maior do que a de mulheres, diferindo significativamente pelo teste do Qui-quadrado de aderência para proporções esperadas iguais ($\chi^2 = 6.485$; $gl = 1$; $p\text{-valor} = 0.0109$). Em relação ao tabagismo, 50% dos pacientes foram fumantes em algum momento da vida. Em relação ao desfecho clínico 11,76% evoluíram à óbito. Foi observada diferença proporcional (p unilateral = 0.00364) de homens fumantes em relação a de mulheres. O Índice de Risco Prognóstico da tuberculose pulmonar demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre o sexo e o tabagismo. Os resultados obtidos neste estudo tendem a apoiar as hipóteses de que ser homem, fumante, vivendo com HIV-aids e com idade avançada constitui risco para tuberculose pulmonar, inclusive de óbito.

Palavras-chave: Tuberculose pulmonar, Tabagismo, Índice de Risco Prognóstico para Tuberculose Pulmonar

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a multisystem infectious disease, which mainly affects the lungs, presents a chronic evolution, its main etiological agent, *Mycobacterium tuberculosis*. In 2021, Pará had a higher incidence rate than the national one, reaching a value of 42. Active tobacco consumption is related to an increased risk of tuberculosis of about 2.5 times for recurrence and mortality. As most of the organic changes caused by smoking are reversible within a period of 6 weeks, smoking cessation can have a significant impact on patients' prognosis. So, in order to assess the effect of smoking on the prognosis of pulmonary tuberculosis, medical records of 68 patients who were hospitalized at the HUIBB during the period from 2015 to 2020 were statistically analyzed to estimate the prevalence of smoking among patients; to compare clinical epidemiological variables, sex, age, length of stay and HIV coinfection in relation to smoking and to verify the association between smoking and the outcome (death and survival). Statistical tests of Chi-square adherence, Mann-Whitney test were applied, in addition to the elaboration of a prognostic risk indicator for PTB. Regarding the frequency of cases in the period from 2015 to 2020, there was an accumulated reduction of 80.07% in hospitalization for pulmonary TB. The age of the individuals ranged from 21 to 90 years, 33.82% were women and 66.18% were men. The proportion of men affected was almost twice as high as that of women, differing significantly by the chi-square test of adherence for equal expected proportions ($\chi^2 = 6.485$; $df = 1$; $p\text{-value} = 0.0109$). Regarding smoking, 50% of patients were smokers at some point in their lives. Regarding the clinical outcome, 11.76% died. A proportional difference (one-sided $p = 0.00364$) was observed for male smokers in relation to female smokers. The Pulmonary Tuberculosis Prognostic Risk Index showed statistically significant differences between sex and smoking. The results obtained in this study tend to support the hypotheses that being a man, a smoker, living with HIV-AIDS and at an advanced age constitutes a risk for pulmonary tuberculosis, including death.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, smoking, prognostic risk index for pulmonary tuberculosis

1.0. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa multissistêmica que compromete principalmente os pulmões, apresenta evolução crônica e seu principal agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis*, foi descoberto em 1882 pelo pesquisador Robert Koch, que após isolar e descrever o bacilo, conseguiu seu cultivo e reproduziu a doença em animais de laboratório. (VERONESI; FOCACCIA, 2015, P. 1407).

A tuberculose pode ser causada por diferentes espécies que pertencem ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. (BRASIL, 2019, P. 27).

Após a deflagração da pandemia de covid-19 em 2020, o mundo apresentou uma variação negativa nas notificações globais de novos casos de tuberculose pulmonar em decorrência da necessidade de reorganização das ações, serviços e sistemas de saúde em todo o mundo. Até então, a doença era a principal causa de óbito por um único agente infeccioso, tendo sido ultrapassada em 2020 pela covid-19 (OMS, 2021).

No Brasil, em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes. Em 2020, 16 países, incluindo o Brasil, foram responsáveis por 93% da redução das notificações da TB no mundo. Números estes que podem ser justificados pelos impactos causados pela pandemia de covid-19 nos serviços e sistemas de saúde (OMS, 2021).

Em 2021, o Pará apresentou coeficiente de incidência superior ao nacional, atingindo valor de 42,6 e despontando como 6º colocado nacional, com o número absoluto de 3345 novos casos de tuberculose pulmonar no referido ano. Sua capital, Belém, foi responsável por 24,4% dos novos casos, representando um total de 819 casos em 2021 (Brasil, 2021).

O consumo ativo de tabaco está relacionado a um aumento do risco para a tuberculose de cerca de 2,5 vezes, TB recorrente e à mortalidade por TB. Como grande parte das alterações orgânicas causadas pelo tabagismo são reversíveis em um período de 6 semanas, a interrupção do tabagismo pode ter impacto significativo no prognóstico dos pacientes. (JEYASHREE *et al.*, 2016).

Estima-se que cerca de 1,3 bilhões de pessoas consumam tabaco no mundo, a maioria localizada em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as

taxas de tuberculose são maiores. As taxas de mortalidade de pacientes com tuberculose são maiores entre os fumantes em relação aos não fumantes. (SILVA1, A. *et al.*, 2018).

Tais dados justificam a necessidade de estudos epidemiológicos aplicados em âmbito regional, de modo a se obter a intensificação e aprimoramento de estratégias em saúde, visando a prevenção e tratamento das diversas formas de tuberculose no estado paraense, sobretudo a forma pulmonar da doença, que está estreitamente ligada à hábitos de vida, como o consumo de tabaco.

2.0. JUSTIFICATIVA

Vários fatores podem contribuir para a infecção *M. tuberculosis* e consequente desenvolvimento da tuberculose pulmonar, entre eles as características, biológicas, genéticas, sócio-econômicos e de hábito de vida, como fumar, determinado um caráter multifatorial da desta doença.

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas no mundo consuma tabaco, e a maioria desses indivíduos está em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são mais elevadas. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais têm apontado uma associação desfavorável entre as epidemias globais de tuberculose e o tabagismo, nas quais a exposição à fumaça do tabaco está associada com infecção, doença e mortalidade por tuberculose.

As bases fisiopatológicas nas quais o tabagismo aumenta o risco de tuberculose são explicadas pela disfunção da mecânica ciliar, diminuição da resposta imune e defeitos na resposta imunológica dos macrófagos, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Assim, investigar a associação entre tabagismo e tuberculose, é importante para o melhor controle da doença, a fim de que condutas que relacione o tratamento da doença em si, e a promoção de terapias anti-dependência ao tabaco sejam uma pratica no atendimento clínico aos pacientes com tuberculose, principalmente no Estado do Pará que tem registrado nos últimos anos aumento no caso de tuberculose pulmonar, estando na contramão da conjuntura epidemiológica registradas em outras regiões do Brasil e do Mundo.

3.0. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do tabagismo no prognóstico de pacientes com tuberculose pulmonar que foram hospitalizados no HUIBB durante o período de 2015 a 2020.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência de tabagismo entre os pacientes hospitalizados;
- Comparar as variáveis clínico-epidemiológicas, sexo, idade tempo de internação e coinfeção com HIV-aids, dos pacientes em relação ao tabagismo;
- Associar o tabagismo ao desfecho clínico dos pacientes avaliados neste estudo.

4.0. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença antiga, alguns estudos realizados em esqueletos humanas demonstram que ela infecta humanos há milhares de anos. No entanto, sua causa permaneceu desconhecida até 1882, quando o então pesquisador Robert Koch conseguiu isolar o bacilo que posteriormente seria denominado *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2021). A doença ficou mundialmente conhecida no século XIX como peste branca, após dizimar milhares de pessoas em todo o globo. No decorrer do século XX houve uma redução acentuada dos casos de tuberculose, consequência das melhores condições de vida, sobretudo nos países desenvolvidos. Após a década de 1980, houve um recrudescimento dos casos de tuberculose, relacionado principalmente a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), associado à ampliação da miséria e urbanização descontrolada (Brasil, 2019).

A tuberculose pode ser causada por diversas espécies que compõe o complexo *mycobacterium tuberculosis*, sendo os principais: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*, sendo a espécie mais importante, em relação a saúde pública, o *mycobacterium tuberculosis*, um bacilo curvo álcool-ácido resistente (BAAR), medindo cerca de 0,5 a 3 μm , aeróbio, com

parede celular extremamente rica em lipídios, o que dificulta a penetração da grande maioria dos antibióticos existentes e facilita sua sobrevivência após ser fagocitado pelos macrófagos. Em locais onde é comum o consumo de leite e derivados não pasteurizados, o *Mycobacterium bovis* assume uma maior relevância como a agente etiológico da tuberculose, apresentando-se de maneira muito similar ao *Mycobacterium tuberculosis*, e acometendo com maior frequência os tecidos extrapulmonares (Brasil, 2019).

A transmissão da tuberculose ocorre por via inalatória, através de uma pessoa com tuberculose pulmonar ou laríngea que elimina aerossóis no ambiente, por meio da tosse, fala ou espirro e uma pessoa que inala as partículas contaminadas. Utiliza-se o termo bacilífero para denominar os pacientes com baciloscopia de escarro positivo, que são os grandes responsáveis pela disseminação da doença (Brasil, 2019). Das partículas eliminadas e que levitam, apenas as que ressecam e alcançam um tamanho de 2 a 10 micros, com características semelhantes aos gases, denominadas gotículas núcleo de Wells, são contaminantes. Essas partículas possuem um ou dois bacilos viáveis e conseguem chegar aos alvéolos, onde o parasita se implanta e encontra condições satisfatórias para sua multiplicação. As partículas não ressecadas, depositam-se na árvore traqueobrônquica, onde são eliminadas pelo aparelho mucociliar, deglutidas e eliminadas pelo trato gastrointestinal (VERONESI et al., 2015, p. 1408).

Estima-se que uma pessoa bacilífera, infecte em média cerca de 10 a 15 pessoas no período de um ano, esses pacientes possuem geralmente a forma pulmonar cavitária ou laríngea, aqueles que possuem cultura de escarro negativa ou formas extrapulmonares, não são infectantes. A capacidade de infectar acompanha a positividade da baciloscopia do escarro, e tende a diminuir gradualmente com o início do tratamento farmacológico, e geralmente após duas semanas encontra-se significativamente reduzido. O bacilo é bastante sensível a iluminação natural, e suas partículas são facilmente dispersíveis com a ventilação. Em decorrência disso, ambientes com iluminação solar e bem ventilados diminuem de maneira significativa o risco de transmissão (Brasil, 2019).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de um quarto da população mundial foi infectada pelo *mycobacterium tuberculosis*, o equivalente há cerca de dois bilhões de pessoas. No entanto, apenas uma pequena

parcela desenvolverá tuberculose ativa, possuindo maior risco pacientes com HIV e expostos a fatores de risco como tabagismo, diabetes mellitus e alcoolismo. A tuberculose pode afetar qualquer gênero em qualquer faixa etária, no entanto, cerca de 90% dos casos são adultos e há mais casos entre homens do que em mulheres (WHO, 2021). A intensidade de transmissão depende da duração da exposição, do tempo de exposição, fatores imunológicos do hospedeiro e virulência das cepas do *Mycobacterium tuberculosis* (DHEDA *et al.*, 2010). Segundo estimativas cerca de 10% das pacientes expostos ao bacilo desenvolverão a doença ativa, sendo 5% nos primeiros anos após o contato, e 5% ao longo da vida, principalmente quando não é realizada a profilaxia preconizada. A tuberculose que ocorre logo após a exposição é denominada tuberculose primária, ocorre com maior frequência na infância e em pacientes imunodeprimidos, geralmente se apresenta de forma mais graves, mas com menor poder de transmissibilidade. Os outros casos são denominados de tuberculose pós primária ou secundária, nesses casos o sistema imunológico é capaz de conter os bacilos, que permanecem latentes por anos, até que ocorra uma reativação (Brasil, 2019).

4.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

4.2.1. Tuberculose pulmonar

As manifestações clínicas e radiológicas da tuberculose dependem das formas de apresentação: primária, pós primária e miliar. As manifestações clássicas como febre vespertina, sudorese noturna, perda ponderal e tosse ocorrem com frequência nas três formas. Quando a tosse é produtiva, a expectoração pode ser mucoide, purulenta e com presença de sangue. A febre não costuma ultrapassar 38,5 graus, e é comum a presença de sudorese e anorexia. Na ausculta pulmonar pode ser observado diminuição do murmúrio vesicular ou mesmo estar normal (Brasil 2019).

A tuberculose pulmonar primária, que ocorre com maior frequência em crianças, costuma apresentar-se com manifestações clínicas mais inespecíficas e insidiosas, como febre baixa, sudorese noturna, inapetência, a tosse nem sempre está presente e o exame físico pode se apresentar sem alterações. Nos casos de TB pós primária, que são mais comuns em jovens e adultos, a principal manifestação é tosse, que pode ser seca ou produtiva, associada a perda ponderal, sudorese noturna, febre vespertina e anorexia. A TB miliar está associada a um padrão radiológico

característico, comumente presente em pacientes imunossuprimidos, é uma forma grave de TB pulmonar. A apresentação pode ser aguda, subaguda e mais raramente crônica. Os sintomas mais comuns são febre, perda ponderal, anorexia. No exame físico pode ser observado hepatomegalia e alterações neurológicas (Brasil, 2019).

4.2.2. Tuberculose extrapulmonar

As manifestações clínicas da tuberculose extrapulmonar estão intimamente relacionadas ao sítio de acometimento. São mais comuns em pacientes imunossuprimidos, principalmente os portadores de HIV (Brasil, 2019).

Tuberculose pleural: é a mais comum das formas extrapulmonares, em pessoas não infectadas pelo vírus do HIV. Astenia, perda ponderal e anorexia estão presentes em cerca de 70% dos pacientes. Tosse seca associada a febre está presente em cerca de 60%. O líquido pleural é um exsudato, com predomínio linfocitário, a pesquisa de BAAR é positiva em apenas 5% dos casos e cultura do líquido pleural em apenas 15%. Uma característica marcante da tuberculose pleural são os níveis elevados da adenosina deaminase (ADA). Nos exames de imagem classicamente se observa apenas o derrame pleural. Outra forma que também se manifesta com o acúmulo de líquido na cavidade pleural é empiema pleural tuberculoso. Esse quadro é secundário a ruptura de uma cavidade tuberculosa para o espaço pleural, e diferente do que ocorre na forma pleural, no empiema a pesquisa de BAAR e a cultura apresentam alto rendimento (Brasil, 2019).

Tuberculose ganglionar periférica: é uma forma extrapulmonar mais comum em pacientes imunossuprimidos. Classicamente se manifesta com aumento subagudo das cadeias linfonodais, geralmente indolor e assimétrico. Com frequência evoluindo com flutuação e fistulização. No exame físico se manifestam como linfonodos amolecidos ou rígidos, podendo estar aderentes entre si e aos planos profundos. O diagnóstico é realizado através da aspiração ou da ressecção do linfonodo para análise histopatológica e exames bacteriológicos (Brasil, 2019).

Outra forma de apresentação é a tuberculose meningoencefálica, que pode se apresentar de maneira subaguda ou crônica. Na forma subaguda o paciente geralmente apresenta cefaleia, irritabilidade, anorexia, rigidez nuchal, vômitos e fotofobia, podendo se associar a déficits focais e hipertensão craniana. Na forma crônica o paciente apresenta cefaleia por um período maior que 4 semanas, até que

ocorram alterações focais que levam a suspeita diagnóstica. Outra forma de apresentação é o tuberculoma, que apresenta as alterações típicas de uma lesão de massa expansiva no sistema nervoso central. (Brasil, 2019).

Outras manifestações mais incomuns são a tuberculose pericárdica, que geralmente não se associa à tuberculose pulmonar e nem sempre apresenta como dor pericárdica clássica. E a tuberculose óssea, que ocorre com maior frequência em crianças e pacientes na quarta e quinta década de vida, geralmente acometendo a coluna vertebral e articulações do joelho e do fêmur. A tuberculose da coluna, conhecida como mal de pott, é responsável por cerca de 50% dos casos de tuberculose óssea e se apresenta com lombalgia, dor a palpação e sudorese noturna (Brasil, 2019).

4.3. DIAGNÓSTICO

4.3.1. Diagnóstico bacteriológico - baciloscopia

A baciloscopia é uma das mais importantes ferramentas utilizadas para o diagnóstico de tuberculose, em decorrência de seu baixo custo e grande disponibilidade em todo território nacional. Sua sensibilidade está relacionada a forma de apresentação, sendo mais alta nas lesões cavitárias e menor nas lesões mínimas e em pacientes com HIV. Apresenta sensibilidade média de 20-40% (SILVA1, D. R. *et al.*, 2021). Nos casos de baciloscopia é recomendado a coleta de três amostras em três dias diferentes, com o intuito de aumentar a sensibilidade; são necessários cerca de 3ml do material, com volume ideal entre 5-10ml. Resultados falso positivos e falso negativos são comuns, com isso um resultado negativo não afasta o diagnóstico de tuberculose, assim como um resultado positivo não confirma o diagnóstico (LEWINSOHN *et al.*, 2017). Pacientes com ausência de secreção pulmonar podem se beneficiar da indução do escarro com solução salina como alternativa a broncoscopia (SILVA1, D. R. *et al.*, 2021).

O baciloscopia também pode ser realizada em material coletado de fontes de tuberculose extrapulmonar, como o líquido pleural e o líquido cefalorraquidiano (LCR). No entanto, nesses casos a sensibilidade média é cerca de 5% (SILVA1, D. R. *et al.*, 2021).

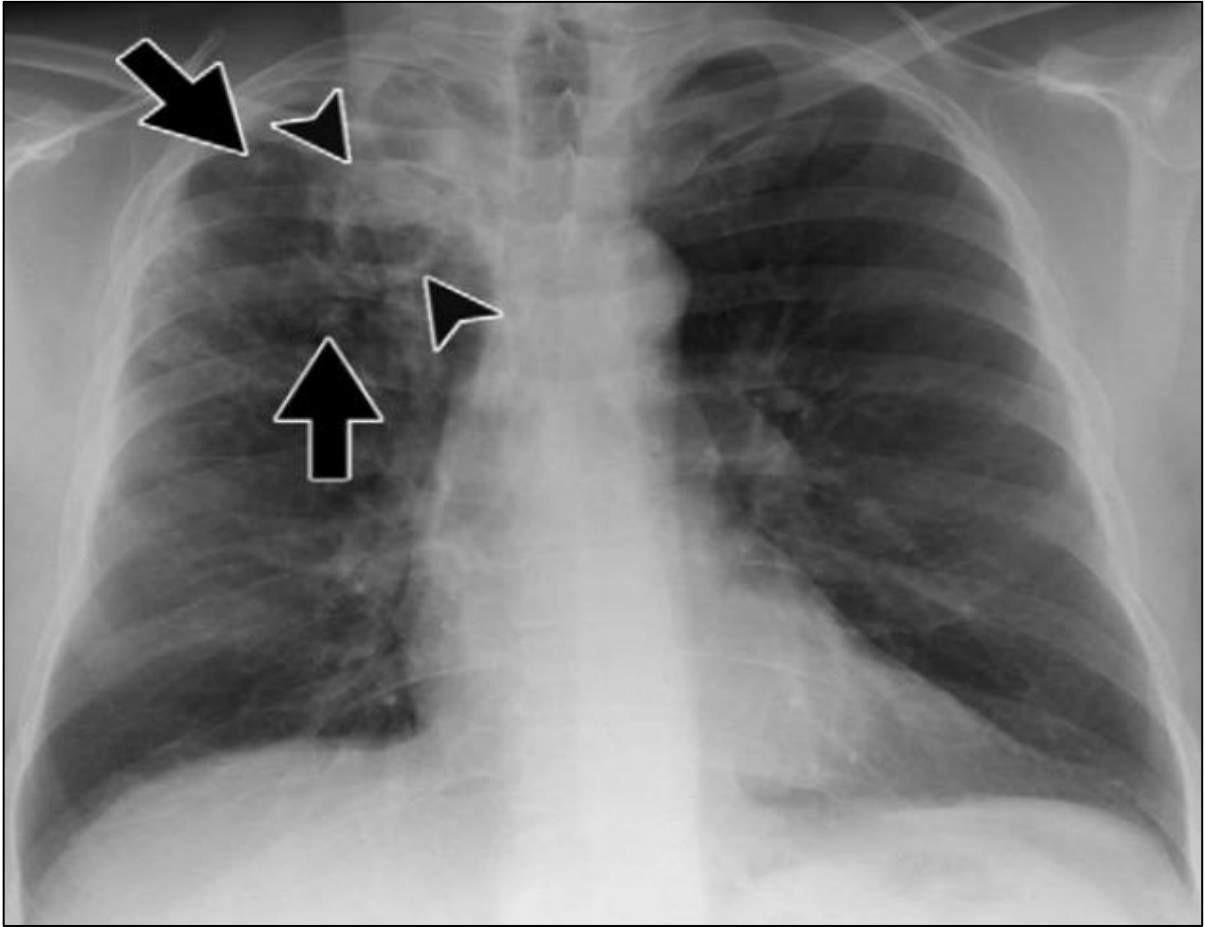
4.3.2. Cultura

A cultura do material respiratório é considerada o padrão ouro pela OMS, pois apresenta alta especificidade e sensibilidade, com baixo custo. A cultura do material em meio sólido apresenta como desvantagem o tempo para o crescimento, com cerca de 2 a 8 semanas em média (SILVA1, D. R. *et al.*, 2021). Com isso, sempre que disponível, a cultura em meio líquido, que apresenta tempo de crescimento de 10-42 dias, deve ser associado a cultura em meio sólido (LEWINSOHN *et al.*, 2017). Outra vantagem do método é a identificação de mycobactérias não tuberculosis e o teste de sensibilidade as drogas do esquema tradicional e, nos casos de tuberculose multirresistente, aos fármacos de segunda linha. Nos casos de tuberculose extrapulmonar a cultura apresenta baixa sensibilidade, com exceção do empiema tuberculoso (SILVA1, D. R. *et al.*, 2021).

4.3.3. Diagnóstico por imagem

A utilização de exames de imagem é fundamental para o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Neste sentido, os radiologistas podem auxiliar no diagnóstico através de exames de imagem, podendo até obter achados clássicos mesmo na ausência de manifestações clínicas (NACHIAPPAN *et al.*, 2017).

A radiografia deve ser sempre solicitada nos casos clínicos suspeitos de tuberculose pulmonar. Seu uso nos pacientes com diagnóstico bacteriológico objetiva excluir outra patologia pulmonar associada, avaliar a gravidade e extensão, bem como acompanhar a evolução radiológica da doença durante o tratamento medicamentoso (BRASIL, 2019). A figura 1 mostra uma associação de lesões iniciais de um pulmão com tuberculose.



Fonte: NACHIAPPAN *et al.*, 2017.

Figura 1. Radiografia de tórax em PA mostrando opacidades irregulares do espaço aéreo (setas) no lobo superior direito, com lesão cavitária (pontas de seta).

A tomografia computadorizada (Figura 2 e 3) tem maior sensibilidade para casos de tuberculose cujas alterações não são visíveis primariamente por uma radiografia convencional. É indicada para melhor análise de alterações de órgãos ou tecidos acometidos e no auxílio para diferenciar outros diagnósticos em pacientes imunossuprimidos (BRASIL, 2019).



Fonte: NACHIAPPAN *et al.*, 2017

Figura 2. Corte axial de uma tomografia computadorizada de tórax mostrando consolidação do lobo superior direito (setas) com cavitação associada (pontas de seta).



Fonte: NACHIAPPAN *et al.*, 2017

Figura 3. Imagem de um corte axial de TC de tórax evidenciando nódulos centro lobulares (seta) e árvore em brotamento (ponta de seta), além de áreas de consolidação mais confluentes.

4.4. TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O tratamento medicamentoso da tuberculose pulmonar visa a cura e redução da transmissão do agente causador. Para tanto, os fármacos devem ser arguidos da capacidade de estagnar e reduzir a carga bacilar do paciente, impedir que ocorra a seleção natural de cepas resistentes e, por fim, desinfetar as lesões pulmonares (RABAHI *et al.*, 2017).

No Brasil, está disponível, via SUS, o tratamento medicamentoso gratuito, através de um esquema básico padronizado dividido em duas fases, a saber: fase intensiva e fase de manutenção. A primeira fase tem duração de 2 meses e visa a rápida redução da população bacilar e inibir a seleção natural de bactérias resistentes a alguma droga. A segunda fase dura 4 meses, visa a eliminação dos bacilos latentes ou persistentes além de reduzir as possibilidades de recidiva da doença. Este esquema é indicado para casos novos de TB pulmonar ou retratamento em adultos e

adolescentes maiores ou iguais a 10 anos de idade, além de todas as manifestações clínicas a exceção das formas meningoencefálica e osteoarticular (BRASIL, 2019).

Tabela 1. Esquema básico para tratamento da tuberculose pulmonar para adultos e crianças com 10 ou mais anos de idade.

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Fonte: BRASIL, 2019.

4.5. TABAGISMO

O tabagismo é entendido como uma doença crônica em decorrência da adicção à nicotina presente nos produtos derivados do tabaco. A nicotina é um alcaloide policíclico encontrado em produtos confeccionados a partir da folha do tabaco, cuja planta é a *Nicotiana tabacum*. Atualmente, seu consumo configura a principal causa evitável de mortes precoces no mundo, matando mais de 8 milhões de pessoas por ano. Destas mortes, 87,5% são em decorrência do uso direto do tabaco e os 12,5% restantes como resultado do fumo passivo (BRASIL, 2018).

4.5.1. Diagnóstico de transtornos relacionados ao tabagismo

Os transtornos relacionados ao uso dos produtos derivados da nicotina são: dependência, tolerância, síndrome da abstinência e overdose. A dependência é a compulsão para o consumo da substância, com Tolerância e Síndrome de Abstinência, dando prioridade para a droga sobre outros aspectos da vida. A tolerância é compreendida como a necessidade de doses cada vez maiores a fim de se obter o efeito desejado. Já a síndrome de abstinência é um conjunto de alterações orgânicas (biológicas e psíquicas) decorrentes da falta da substância. Por fim, a Overdose é entendida como a falência de um ou mais órgãos secundários ao uso da substância, sendo rara no caso do uso de nicotina (DSM V, 2013).

O DSM 5 afirma ainda que o diagnóstico é evidentemente clínico, devendo levar em conta se o paciente faz uso recreacional, se é dependente, abusa ou se está abstinente. A partir deste screening inicial, pontua-se os critérios relacionados ao uso da substância, como descrito abaixo:

4.5.2. Dependência e abuso

- a) Um padrão problemático de uso de tabaco, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos critérios seguintes, durante um período de 12 meses.
- b) Tabaco é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido;
- c) Existe um desejo persistente ou esforço mal sucedido no sentido de reduzir ou controlar o uso de tabaco;
- d) Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção ou uso de tabaco;
- e) Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar tabaco;
- f) Uso recorrente de tabaco resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa;
- g) Uso recorrente do tabaco apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos seus efeitos;
- h) Importantes atividades sociais, profissional ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de tabaco;

- i) Uso recorrente de tabaco em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física;
- j) Uso de tabaco é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado por ele;
- k) Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - I. Necessidade de quantidades progressivamente maiores de tabaco para atingir o efeito desejado;
 - II. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.
 - I) Abstinência manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
 - I. Síndrome de abstinência característica de tabaco;
 - II. O tabaco é consumido para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

4.5.3. Abstinência

O DSM V afirma que para estabelecer o diagnóstico de abstinência, os critérios abaixo devem ser preenchidos:

- A.** Uso diário de tabaco durante um período mínimo de várias semanas;
- B.** Cessação abrupta do uso de tabaco, ou redução da quantidade de tabaco utilizada, seguida, no prazo de 24 horas, por quatro (ou mais) dos seguintes sinais ou sintomas:
 - (a) Irritabilidade, frustração ou raiva;
 - (b) Ansiedade;
 - (c) Dificuldade de concentração;
 - (d) Aumento do apetite;
 - (e) Inquietação;
 - (f) Humor deprimido;
 - (g) Ins nia.
- C.** Os sinais ou sintomas do critério B causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;
- D.** Os sinais ou sintomas não atribuíveis a outra condição médica nem são mais bem explicados por outro transtorno mental, incluindo intoxicação por ou abstinência de outra substância.

4.5.4. Tratamento

O tratamento do tabagismo está disponível gratuitamente no SUS, com tempo médio de 12 meses e consiste no aconselhamento terapêutico estruturado/abordagem intensiva (tratamento não medicamentoso) associado ao tratamento medicamentoso através do uso das seguintes drogas: nicotina (adesivo, goma ou pastilha) na terapia de reposição de nicotina isolada ou combinada; e o cloridrato de bupropiona- um antidepressivo inibidor da recaptção da dopamina e da noradrenalina. Esta associação das duas formas de tratamento é mais eficaz do que a aplicação de apenas uma dos métodos, porém, cada caso deve ser abordado de maneira individual (BRASIL, 2020)

O aconselhamento estruturado/abordagem intensivo constitui-se de quatro sessões iniciais, de preferência semanais, programadas, onde serão abordadas as situações descritas no quadro 1.

Quadro 1. Sessões iniciais do aconselhamento estruturado/abordagem intensiva.

Sessão 1: Entender por que se fuma e como isso afeta a saúde
Nesta sessão serão desenvolvidas orientações sobre os aspectos do tabagismo ambivalência do fumante em parar ou continuar fumantes; métodos para deixar de fumar; as principais substâncias contidas na fumaça do produto e seus prejuízos à saúde. Também serão abordadas tarefas para que o paciente identifique e mesure sua dependência física e psicológica: pense numa data e o método que usará futuramente para deixar de fumar e apresentará na sessão 2 objetivando a organização de seu processo de cessação
Sessão 2: Os primeiros dias sem fumar.
Nesta sessão serão conduzidas discussões sobre viver os primeiros dias sem fumar, síndrome de abstinência e estratégias para superá-la, exercícios de respiração e relaxamento, definição de assertividade e a relação com o parar de fumar, o que são e quais as contribuições do pensamento construtivo diante dos sintomas da abstinência, motivação, tarefas que estimulem o fumante a efetivar a cessação; na data e método escolhidos para deixar de fumar e resultado na próxima sessão
Sessão 3: Como vencer os obstáculos para permanecer sem fumar.
Nesta sessão o indivíduo será estimulado a identificar os benefícios físicos obtidos após parar de fumar, descrição das causas estratégias para lidar com o ganho de peso que se segue no parar de fumar, o papel do álcool e sua relação com o parar de fumar, importância do apoio interpessoal para continuar sem fumar. Também serão apresentadas tarefas que envolvem leituras e estímulo à prática dos exercícios de relaxamento e dos procedimentos práticos para lidar com a fissura (ânsia)
Sessão 4: Benefícios obtidos após parar de fumar.
Nesta sessão, após a definição pelo coordenador da abordagem sobre os benefícios indiretos em parar de fumar, o indivíduo será estimulado a apresentar alguns exemplos desses benefícios O coordenador aborda então as principais armadilhas evitáveis para permanecer sem fumar, os benefícios a longo prazo obtidos como parar de fumar, planos de acompanhamento para prevenção da recaída. Também faz parte dessa sessão a orientação aos que não conseguiram parar de fumar.
Dois sessões quinzenais iniciando a fases de manutenção da abstinência.
O teor das sessões de manutenção não mais será estruturado, pois o objetivo fundamental é conhecer as dificuldades e estratégias de cada fumante para permanecer sem fumar e auxiliá-lo com orientações
Uma sessão mensal aberta, para prevenção de recaída, até completar 1 ano.
Assim como sessões de manutenções quinzenais, as sessões de manutenção mensal não são estruturadas, seu teor continua a ser conhecer as dificuldades e estratégias de cada fumante para permanecer sem fumar, orientar e fortalecer a decisão de permanecer sem fumar.

Fonte: BRASIL, 2020.

A terapia farmacológica é baseada na administração de Cloridrato de Bupropiona (comprimido de liberação prolongada de 150 mg) ou Nicotina (adesivos

de liberação lenta ou comprimidos de liberação rápida). O cloridrato de bupropiona pode ser usado na dose máxima de 300mg/dia e a nicotina pode ser usada de maneira isolada ou a combinação entre as apresentações de pastilha, adesivo e goma de mascar (BRASIL, 2020).

4.5.5. Tabagismo no Brasil

A mortalidade por tabagismo atinge uma média diária no Brasil de 433 mortes, com média anual de 161.853 mortes. Entre as principais causas atribuíveis, cita-se: 37.686 por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); 33.179 por doenças cardíacas; 25.683 devido a cânceres não pulmonares; 24.443 por câncer de pulmão; 18.620 devido ao tabagismo passivo e outras causas; 12.201 por pneumonia e 10.041 devido acidente vascular encefálico (AVE) (PALACIOS *et al.*, 2020).

Os danos causados pelo tabagismo não se restringem à alta taxa de mortalidade. A morbidade gerada pelo tabaco gera danos econômicos de mais de 125 bilhões anualmente, sobretudo com os gastos para tratar doenças ligadas à prática do fumo, como as acima elencadas. Os custos com cuidados médicos por conta do tabagismo chegam a ultrapassar os R\$ 50 bilhões de reais por ano. Os efeitos na diminuição da produtividade laboral, gera prejuízo anual de mais de 32 bilhões de reais. Somados, estes valores alcançam 1,8% do PIB brasileiro. Em contrapartida, a arrecadação obtida através da carga tributária sobre o cigarro é de apenas 12 bilhões de reais por ano, representando 10% do valor total gasto em cuidados diretos com pacientes tabagistas (PALACIOS *et al.*, 2020).

O governo brasileiro possui uma ampla política nacional de combate ao tabagismo, abrangendo de maneira panorâmica todos os segmentos relacionados ao mesmo, como o Programa Nacional de Diversificação da Produção em áreas cultivadas com Tabaco- que desde 2005 oferece apoio técnico e financeiro aos produtores de tabaco, para migrarem para outras culturas-; a assistência a pacientes tabagistas através dos serviços oferecidos pelo SUS; a regulação e fiscalização dos produtos derivados do Tabaco pela ANVISA; a vigilância epidemiológica desenvolvida pela Pesquisa Nacional de Saúde do IBGE, pela VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) e pela Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) (BRASIL, 2018).

O Brasil faz parte da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da OMS (CQCT-OMS), sendo um dos líderes da fundação do tratado em 2005. Em 2018, destacou-se como um dos colaboradores da confecção do Protocolo para a Eliminação do Comércio Ilícito de Produtos Derivados do Tabaco (Artigo 15 da CQCT) (BRASIL, 2018).

O país vem apresentando resultados consideráveis no combate ao tabagismo. Numa série histórica, com início em 1989- ano em que 34,8% da população acima de 18 anos fazia consumo de tabaco-, observou-se expressiva queda em 2003, cujo percentual observado foi de 22,4%. Em 2008, o valor já era de 18,5%. Os dados mais recentes referenciam os valores obtidos no ano de 2019, onde observou-se um percentual de 12,6%. (“Dados e números da prevalência do tabagismo”, 2018). Em 2013, o Brasil foi considerado o líder mundial no controle do tabaco através da associação de medidas educacionais, intervenções legislativas, regulatórias e econômicas (IGLESIAS *et al.*, 2017).

Amostras domiciliares da Pesquisa Nacional em Saúde de 2019 do IBGE (PNS-2019), obtidas através de inquérito de base domiciliar de âmbito nacional, com enfoque em doenças crônicas não transmissíveis, estilo de vida e acesso a atendimento médico, traçaram o perfil epidemiológico dos fumantes com 18 anos ou mais nas regiões geográficas brasileiras, bem como as situações de domicílio rurais e urbanas (Tabela 2).

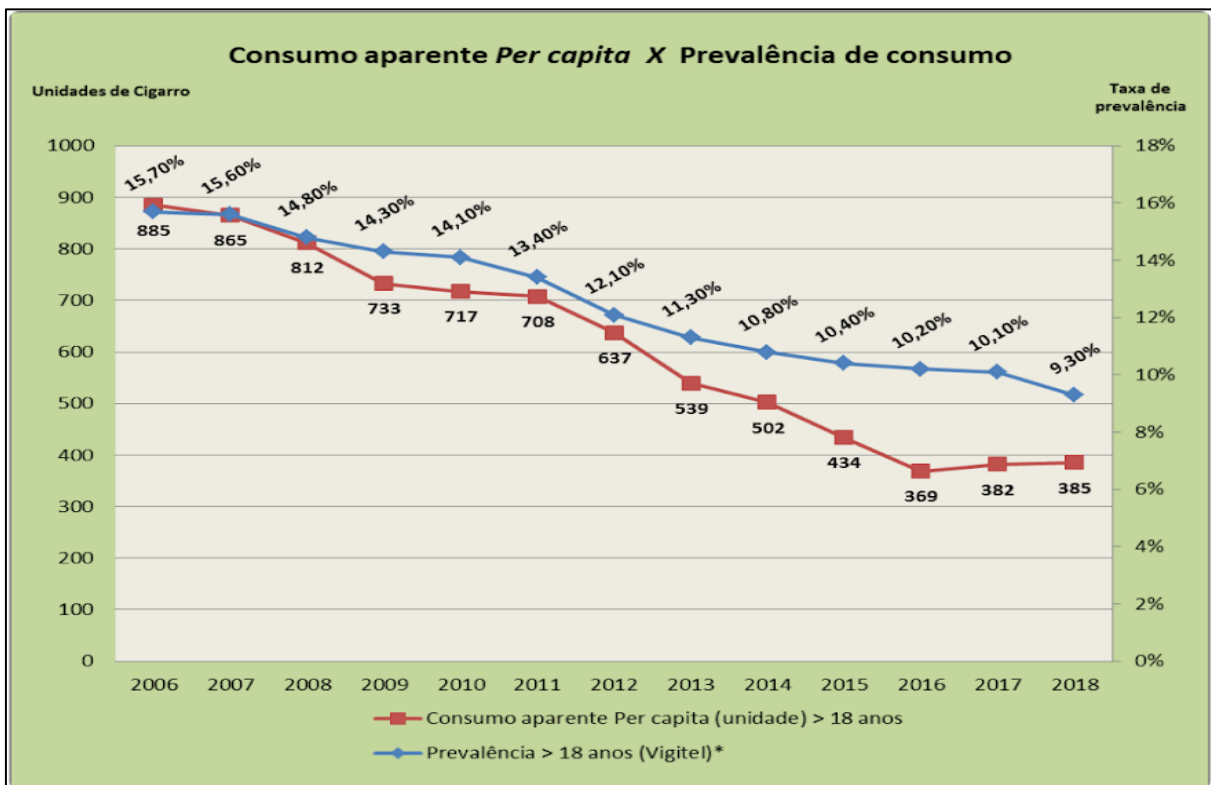
Tabela 2. Proporção de fumantes com 18 anos ou mais.

Proporção de fumantes atuais de tabaco com 18 anos ou mais (%)						
Área de domicílio	Total		Homens		Mulheres	
	PNS 2013	PNS 2019	PNS 2013	PNS 2019	PNS 2013	PNS 2019
Brasil	14,7	12,6	18,9	15,9	11,0	9,6
Urbano	14,4	12,4	18,3	15,6	11,0	9,8
Rural	16,7	13,7	22,4	17,9	10,7	8,9
Norte	13,2	10,5	19,0	15,2	7,8	6,1
Nordeste	14,2	10,8	19,1	14,2	9,9	7,7
Sudeste	15,0	13,3	19,0	16,6	11,5	10,4
Sul	16,1	14,7	19,1	17,0	13,3	12,5
Centro-Oeste	13,4	13,1	16,8	14,1	10,4	10,0

Fonte: IBGE-PNS, 2019.

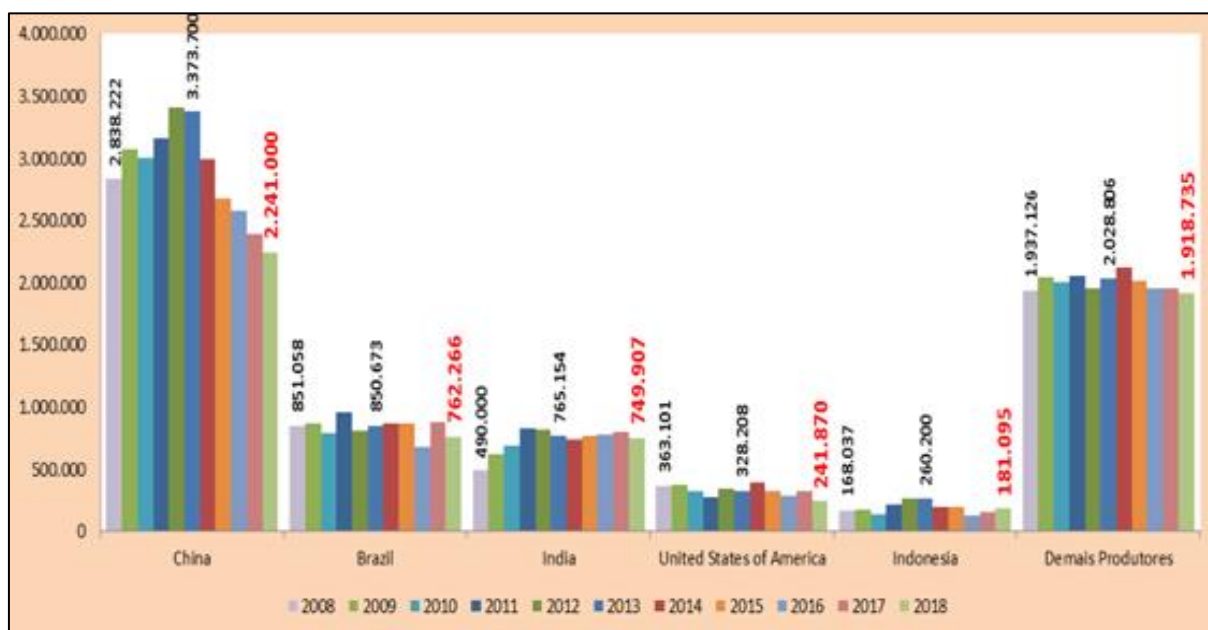
Observa-se uma queda significativa do consumo per capita de cigarros no Brasil desde 1980, atingindo o menor valor já observado no ano de 2016, quando a média foi de 369 unidades consumidas por ano entre a população maior de 18 anos. No mesmo rumo, a prevalência de consumo entre a população maior de 18 anos também vem apresentando redução percentual louvável, alcançando o valor de 9,3% em 2018, com uma queda de 6,4% na série histórica desde 2006, quando a prevalência era de 15,7% (Figura 4) (BRASIL, 2020).

Segundo o relatório de 2018 da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAOSTAT), a produção de fumo em folha caiu vertiginosamente no Brasil, porém, o país ainda desponta entre os primeiros, apresentando-se na segunda colocação do ranking mundial, cuja primeira posição é ocupada pela China (Figura 5). Esse perfil vem se intensificando desde o ano 2001, quando o Banco Central, através da Resolução 2.883 de 2001, proibiu a concessão de crédito para a produção de fumo, caso esta seja associada à indústria do tabaco (BRASIL, 2018).



Fonte: BRASIL- elaborada pela SE-CONICQ, 2020.

Figura 4. Consumo de tabaco per capita x prevalência.



Fonte: FAOSTAT, 2018.

Figura 5. Produção mundial de fumo em folha.

4.5.6. Tabagismo e tuberculose.

No mundo atual as principais causas de morte estão relacionadas a doenças crônicas não transmissíveis, muitas possuindo íntima relação com o tabagismo: doença cardiovascular, neoplasia e doença pulmonar obstrutiva crônica. A cessação do tabagismo está relacionada a uma diminuição significativa dessas doenças. (SILVA *et al.*, 2016).

As alterações fisiopatológicas que relacionam o tabagismo ao aumento do risco de infecção pela tuberculose são diminuição da mecânica ciliar, associada a resposta anômala dos macrófagos e alterações do CD4. (RABAHI, 2012).

Mesmo com evidências significativas da associação da tuberculose com o tabagismo, existe pouca informação nas principais diretrizes mundiais, sobre a importância do combate ao tabagismo, tanto passivo quanto ativo, durante o tratamento da tuberculose. (SHOLZE *et al.*, 2019).

Um estudo realizado em Hong Kong, evidenciou que tanto fumantes ativos quanto ex-fumantes, apresentaram maior tendência a desenvolverem doença pulmonar mais extensa, baciloscopia e cultura de escarro positivos após 2 meses de tratamento, cavitações e menor probabilidade de alcançar a cura em relação aos não fumantes. Um dos fatores que mais contribuíram para essa menor taxa de cura foi o abandono do tratamento entre os fumantes. Mesmo para pacientes com doença

sensível aos esquemas tradicionais, a porcentagem de pacientes fumantes e ex-fumantes que concluíram o tratamento foi menor que 85%, situação que gera preocupação em relação ao surgimento de resistência aos esquemas e maior circulação do bacilo pela comunidade. (LEUNG *et al.*, 2015).

A terapia antimicrobiana eficaz contra a tuberculose é uma estratégia altamente eficaz para diminuir a circulação do bacilo na comunidade, e são intimamente dependentes da eliminação significativa dos bacilos durante a poliquimioterapia inicial. Nesse contexto, a avaliação da negativação da cultura do escarro e da baciloscopia após 2 meses do tratamento antituberculose é um excelente marcador para avaliar a resposta ao tratamento, atrasos na conversão estão associados a piores resultados, como falha de tratamento e recaída. Um estudo realizado no Brasil com 53 pacientes com cultura do escarro positiva após 2 meses de tratamento em comparação com 240 controles pareados para idade e sexo, com cultura negativa após 2 meses, evidenciou que pacientes fumantes tinham três vezes mais chances de apresentarem cultura do escarro positiva após 2 meses de tratamento em relação aos pacientes que nunca fumaram, e aqueles que consumiam mais cigarros diariamente tinham chance maior de atraso da conversão da cultura de escarro em relação aos pacientes que consumiam menos cigarros diariamente. (MACIEL *et al.*, 2013). Pacientes com baciloscopia de escarro negativo após 2 meses de tratamento apresentam quase três vezes mais chances de sucesso do tratamento em relação aos que mantem a baciloscopia positiva (CHAVES TORRES *et al.*, 2019).

Uma meta-análise que avaliou 5 estudos de coorte prospectivos, evidenciou que Intervenções simples como orientação breve, que tipicamente duraram cerca de 5-10 minutos, explicando ao paciente sobre os malefícios do tabagismo e a importância da cessação do mesmo durante o tratamento antituberculose, demonstrou que a porcentagem de pacientes que pararam de fumar no final do período de acompanhamento variou de 66,8% a 82%. No estudo em que taxa de abandono foi de 82%, leigos da comunidade foram treinados com conselhos breves para parar de fumar e ofereceram aconselhamento semanal ou bimestral na comunidade (WHITEHOUSE *et al.*, 2018).

Outra meta-análise que avaliou diversos estudos, com 47.700 pacientes no total, demonstrou que 33% do total de participantes era fumante. Os desfechos do tratamento de tuberculose foram ruins para 21% dos pacientes. Os pacientes com

resultados do tratamento ruins foram 50% mais expostos ao tabagismo em relação aos pacientes que apresentaram tratamento bem sucedido (BURUSIE *et al.*, 2020).

Um estudo caso-controle realizado em Salvador na Bahia, no período 2007-2015, com pacientes que realizaram tratamento para tuberculose pulmonar na fundação José Silveira Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (IBIT), avaliou 285 pacientes, com 50 casos, pacientes que apresentaram falha no tratamento e 235 controles; do total de pacientes, 97 eram fumantes ou ex-fumantes. Esse estudo evidenciou que o risco de falha de tratamento foi 2,5 vezes maior entre fumantes ou ex-fumantes em comparação aos pacientes que nunca fumaram (AGUILAR *et al.*, 2019).

Um estudo realizado em Lima no Peru, com 1.811 contatos infantis de 905 pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar, demonstrou que os contatos infantis dos pacientes que pararam de fumar nos dois meses anteriores ao diagnóstico de tuberculose, tiveram um risco de infecção semelhante aos contatos de pacientes que nunca fumaram. Enquanto os contatos de pacientes com tuberculose que permaneceram fumando apresentaram o dobro de chance de serem infectados (CHU *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte prospectivo realizado em Porto Alegre, Brasil, acompanhou 92 pacientes com diagnóstico de tuberculose. A prevalência de tabagismo nos pacientes avaliados foi de 32,5% e a de ex-fumantes foi 22,8%. Os pacientes fumantes ativos eram 75,6% do sexo masculino versus 49,2% em relação aos não fumantes e 62,1% eram usuários de outras drogas. A baciloscopia de escarro positiva foi mais frequente entre os fumantes (89,7 versus 66,7%). Os pacientes fumantes apresentaram menor taxa de cura (62,1 versus 82,5%), e tiveram maior taxa de abandono do tratamento (31,0 versus 12,7%) em relação aos não fumantes (DE VARGAS *et al.*, 2021).

5.0. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. CASUÍSTICA

Foram avaliados 68 prontuários de pacientes hospitalizados Hospital Universitário João de Barros Barreto com diagnósticos de tuberculose entre os anos de 2015 a 2020. Foram coletados dados em formulário padrão (Anexo 1) referente a

data da internação, hábito de tabagismo, sexo, idade, tempo de internação, bem como se o paciente tinha a síndrome da imunodeficiência humana (aids). Estes dados subsidiaram a avaliação sobre o risco do tabagismo para o péssimo prognóstico da tuberculose pulmonar entre os pacientes atendidos.

5.2. TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa quantitativa com desenho de estudo descritivo e transversal.

5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos na pesquisa os pacientes com diagnóstico de Tuberculose Pulmonar (CID A15) que foram hospitalizados para realizar o tratamento no período compreendido entre 2015 a 2020.

5.4. COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados através de análise de prontuários físicos, sendo considerados como tabagistas os pacientes que possuíam registro sobre consumo de tabaco (atual ou prévio), e como não tabagistas aqueles que não possuíam registro. Também foram analisados os desfechos (óbito ou alta médica), o tempo médio de internação, o sexo dos pacientes (masculino e feminino), a idade, bem como se o paciente tinha como comorbidade a síndrome da imunodeficiência humana (aids),

5.5. QUESTÕES ÉTICAS

5.5.1. Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

O estudo foi submetido ao julgamento e parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto e foi aprovado sob o número 5.215.037, conforme rege a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, sobre aspectos éticos envolvendo a pesquisa com seres humanos.

5.5.2. Riscos e Benefícios da pesquisa

a) RISCO: Existe um risco menor no que concerne às informações registradas do paciente. Por se tratar de um estudo de série de casos, apresenta a possibilidade de

obter dados incorretos ou indecifráveis por conta da forma como foram anotados durante o diagnóstico. Ademais, pela mesma explicação anterior, há o risco de divulgação de dados incorretos para a comunidade científica, porém, eles serão minimizados e relatados pelo pesquisador.

b) BENEFÍCIOS: Ao final da pesquisa, serão divulgados dados fidedignos e os mais atuais encontrados, que serão de grande serventia para que a comunidade científica possa estimar condutas com fins de redução dos eventuais malefícios em pacientes com carga tabágica considerável e que estão sob tratamento de Tuberculose Pulmonar.

5.6. CRITÉRIO DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos os prontuários de todos os pacientes hospitalizados e confirmados para tuberculose pulmonar. Os casos excluídos foram aqueles que não tinham no prontuário o registro sobre o hábito de ser ou não tabagista, ou qualquer uma das variáveis que inviabilizasse os objetivos desta pesquisa.

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.7.1. Análise geral

Os dados foram tabulados em planilha do Excel do Windows (2019) e analisados estatisticamente nos softwares SPSS 20.0 e MINITAB.

A análise descritiva foi realizada para as distribuições de frequências absolutas (Fa) e relativas (Fr) das variáveis do estudo e obtenção de médias e de desvio padrão. Para medir a associação entre as variáveis de desfecho (dependente) e preditoras (independentes) utilizou-se o teste Qui-quadrado, a regressão logística, teste binomial e o teste de Mann Withney. A significância estatística foi aceita ao nível de 0,05.

5.7.2. Índice de Risco Prognóstico da tuberculose pulmonar

A elaboração do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar, foi baseada no modelo matemático de mudança de base de valores binários em numeração decimal (NEVES-JÚNIOR et al., 2014), onde a fórmula é a somatória de 2 elevado a n vezes x, onde n é o valor binário de 0 e 1, definido como 1 a presença

e 0 como ausência 1 das variáveis que demonstram hábito de vida e presença de comorbidades.

$$IRPTM = \sum_{i=1}^3 2^n * X_i$$

A variável **X** foi o peso atribuído a cada variável que foi definido neste estudo como aquele de maior risco para a tuberculose, seguindo o peso maior ser tabagista (**2**); ser do sexo masculino (**1**) se PVHA (**0**). Após o cálculo, ao índice foi aplicado o teste não-paramétricos de Mann-Whitney para comparação entre as variáveis avaliadas neste estudo.

5.7.3. Avaliação de risco prognóstico

Um teste de sensibilidade (capaz de identificar os indivíduos com reais chances de óbito por TBP) e especificidade (capaz de identificar os indivíduos com menor risco de óbito por TBP) foi avaliado para cada variável sexo, idade, tabagismo e PVHA por uma curva ROC (Receiving Operating Characteristic). A proporção de pacientes com prognóstico correto, que é a acurácia do teste, é proporcional à área sob a curva (AUC), que pode assumir valores entre 0,5 (precisão de 50%) e não preciso para AUC = 0,5, o teste é pouco preciso para 0,5 <AUC 0,7, o teste é moderadamente preciso para 0,7 <AUC 0,9, o teste é altamente preciso para 0,9 <AUC < 1 e o teste é perfeito para AUC = 1.

6.0. RESULTADOS

6.1. DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL

A distribuição anual de pacientes com Tuberculose pulmonar internados no HUJBB está demonstrada na **Tabela 3**. A maior frequência de casos confirmados ocorreu no ano de 2015 com 27,14%. Em relação a distribuição anual de casos, foram observados valores acima da média (n = 12) estimada para o período avaliado, em 2015, 2016 e 2018, contudo é importante ressaltar que no período de 2015 a 2020 houve uma redução acumulada de 80,07% de internação por TB pulmonar, com destaque para o ano de 2015 a 2017, quando se registra a maior queda no número

de casos, atingindo 61.05% (Figura 6), porém em 2018 os casos voltaram a subir atingindo 44,44% em relação ao ano anterior.

Tabela 3. Distribuição de casos confirmados para TB pulmonar que foram internados no HUIBB, Estado do Pará no período de 2015 a 2020.

Ano	Casos de TB Pulmonar internados no HUIBB	
	Nº Absolutos	Nº relativo
2015	19	27.14%
2016	15	21.43%
2017	9	12.86%
2018	13	18.57%
2019	8	11.43%
2020	6	8.57%
Total Geral	70	100.00%

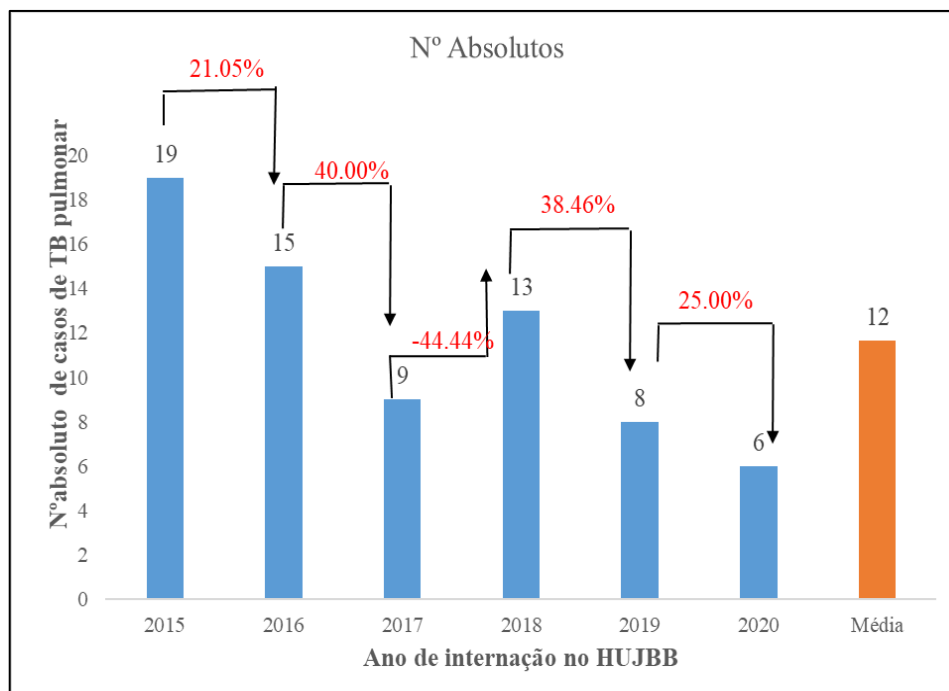


Figura 6. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar de acordo com o ano de internação no HUJBB no período de 2015 a 2020.

Conforme o registro absoluto de casos, a incidência dos casos variou de 0.232 a 0.069 casos por 100.000 habitantes com média acumulada de 0.139 ± 0.061 no período de 2015 a 2020. A maior incidência foi registrada em 2015 e a menor em 2020 (Figura 7).

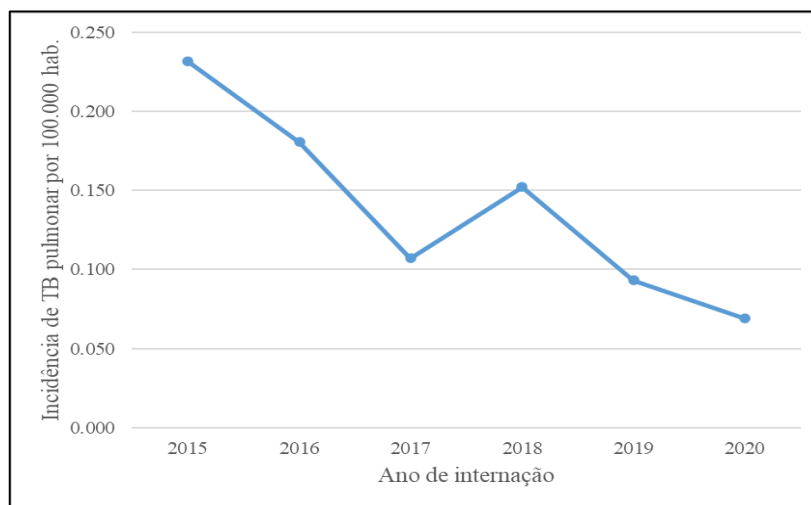


Figura 7. Incidência de tuberculose pulmonar entre pacientes internado no HUJBB no período de 2015 a 2020.

6.2. DISTRIBUIÇÃO GERAL DE CASOS.

A análise dos pacientes incluiu 68 prontuários dos 70 registrados, pois 2 deles estavam sem informações sobre tabagismos. Todos os casos foram confirmados para tuberculose pulmonar pelos métodos de baciloscopia e histologia. A idade dos indivíduos variou de 21 a 90 anos com média de 45 ± 17 anos. Em relação ao gênero, 33,82% (23/68) eram de mulheres e 66,18% (45/68) eram de homens. A proporção de homens afetados foi quase 2 vezes maior do que a de mulheres, diferindo significativamente pelo teste do Qui-quadrado de aderência para proporções esperadas iguais ($\chi^2 = 6.485$; $gl = 1$; $p\text{-valor} = 0.0109$) (Figura 8).

A frequência dos pacientes vivendo com HIV-aids atingiu 20,59% (14/68), enquanto os que não apresentavam este agravo representou 79,41% (54/68).

Em relação ao tabagismo, 50% (34/68) referiram ter feito uso de tabaco em algum momento da vida enquanto os outros 50% (34/68) não referiram esse hábito de vida. O tempo de internação em dia variou de 4 a 429 dias com média de $36,6 \pm 54,97$

dias. Em relação ao desfecho clínico, 88,24% (60/68) tiveram alta hospitalar e 11,76% (8/68) evoluíram à óbito.

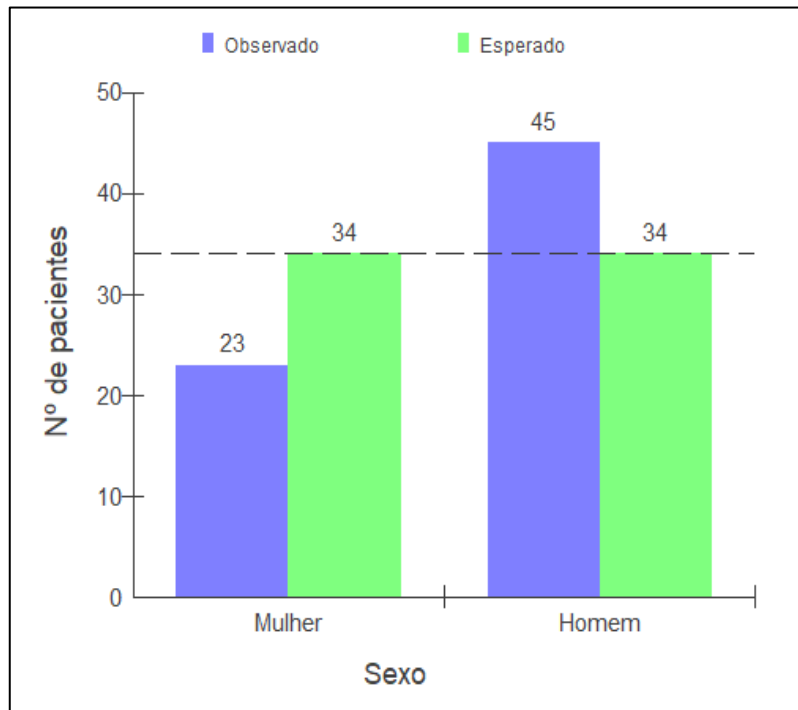


Figura 8. Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020 de acordo com o sexo.

A distribuição dos pacientes que tinham hábito tabagistas em relação as variáveis, sexo, PVHA e desfecho clínico estão demonstrados na **tabela 2**. De um modo geral, não foram evidenciadas diferenças estatísticas na distribuição proporcional entre os grupos pelo teste binomial (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das variáveis epidemiológicas em relação ao hábito de fumar entre os pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

Variáveis	Tabagismo				Total Geral		Teste	p-valor
	NÃO (n= 34)		SIM (n= 34)		N	%		
	n	%	n	%				
Sexo								
Feminino	15	65,22	8	34,78	23	33,82	1.565	0.2109
Masculino	19	42,22	26	57,78	45	66,18	0.80	0.3711
PVHA								

Não	25	46,30	29	53,70	54	79,41	0,167	0,3711
Sim	9	64,29	5	35,71	14	20,59	0,643	0,4227
Desfecho clínico								
Alta	29	48,33	31	51,67	60	88,24	0,017	0,8973
Óbito	5	62,50	3	37,50	8	11,76	0,017	0,8973

Considerando o tempo de internação entre aqueles que tinham ou não o hábito de fumar, não foi observada diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney (Teste U = 509.50; p-valor = 0.40) (Figura 9).

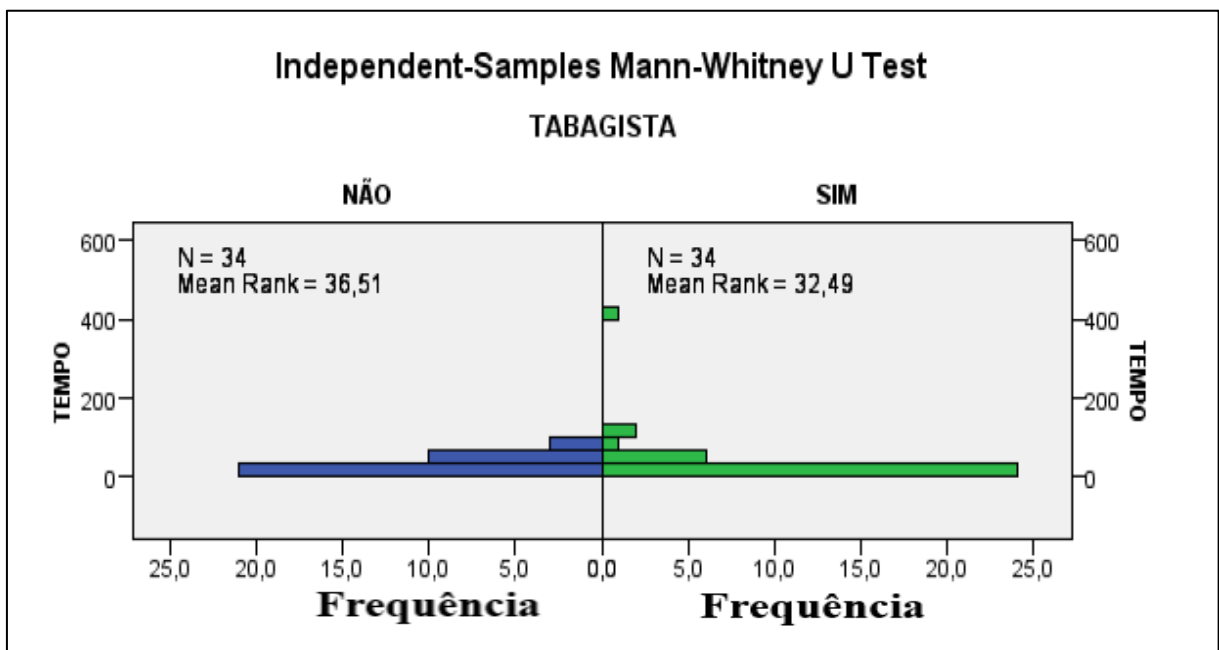


Figura 9. Comparação entre as médias do tempo de internação entre pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

A estratificação dos pacientes por faixa etária e hábito de fumar de acordo com o sexo está demonstrado na **figura 9**. A diferença proporcional de homens fumantes (57,78%) observada é significativa (p unilaterial = 0.00364) em relação a de mulheres (34,78) demonstrando que o hábito de fumar predispões ao risco aumentado de tuberculose pulmonar torno de 1,66 mais homens. Em relação a distribuição por faixa etária não houve significâncias estatísticas entre homens e mulheres (Teste-G (Williams) = 2.9122; (p) = 0.7135) e entre os que fumavam ou não (Teste-G (Williams) = 6.3946; (p) = 0.2697) considerando os diferentes grupos etários (Figura 10).

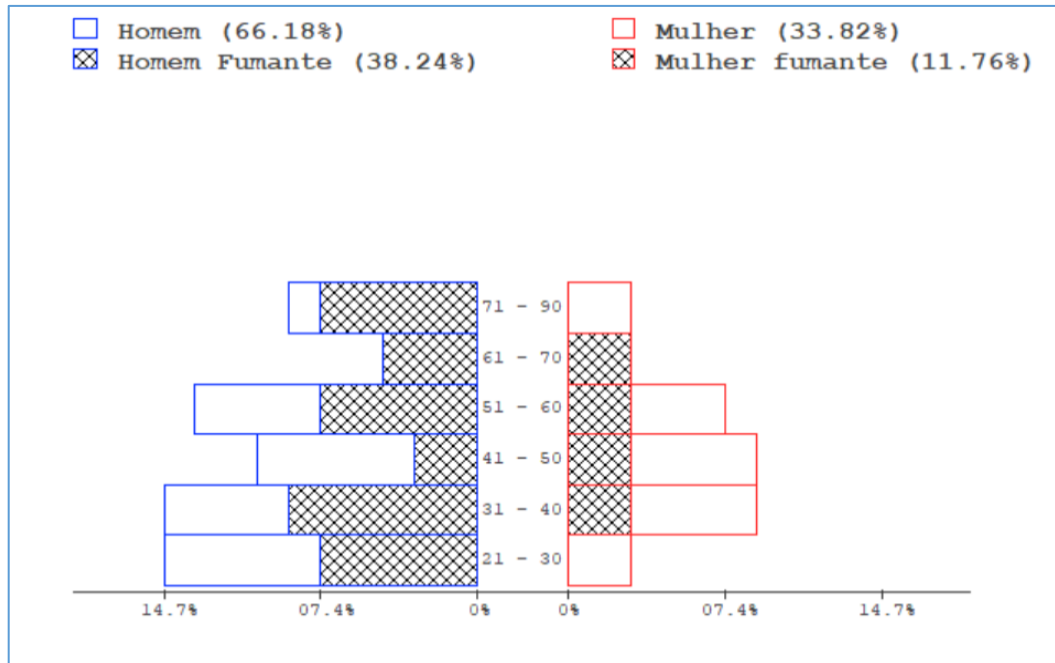


Figura 10. Distribuição dos pacientes internados no HJBB de acordo com faixa etária, sexo e hábito de fumar.

O Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar elaborado variou de 0 a 7 com média de 3.53 ± 2.37 . Os valores médios observados de acordo com as variáveis sexo, PVHA, tabagismo e desfecho clínico estão demonstrados na tabela 5. A comparação dos ranks médios do índice de risco para tuberculose pulmonar demonstrou diferenças estatisticamente significativas pelo teste de Mann-Whitney entre as variáveis sexo (Tabela 5 e Figura 11) e tabagismo (Tabela 5 e Figura 12), não pelas variáveis desfecho clínico e PVHA.

Tabela 5. Comparação das médias do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar entre as variáveis epidemiológicas de pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

Variáveis	Índice de Risco para TBP				Teste U	p-valor
	Mínimo	Máximo	Média	DP		
Sexo					883.000	< 0.0001
F	0	5	1.70	1.96		
M	2	7	4.47	1.98		
PVHA					374.000	0,950
Não	0	6	3.56	2.38		
Sim	1	7	3.43	2.38		
Tabagismo					1.156.00	< 0.0001
Não	0	3	1.38	1.04		
Sim	4	7	5.68	0.88		
Desfecho clínico					240.500	0,992
Alta	0	7	3.53	2.41		
Óbito	1	6	3.50	2.14		

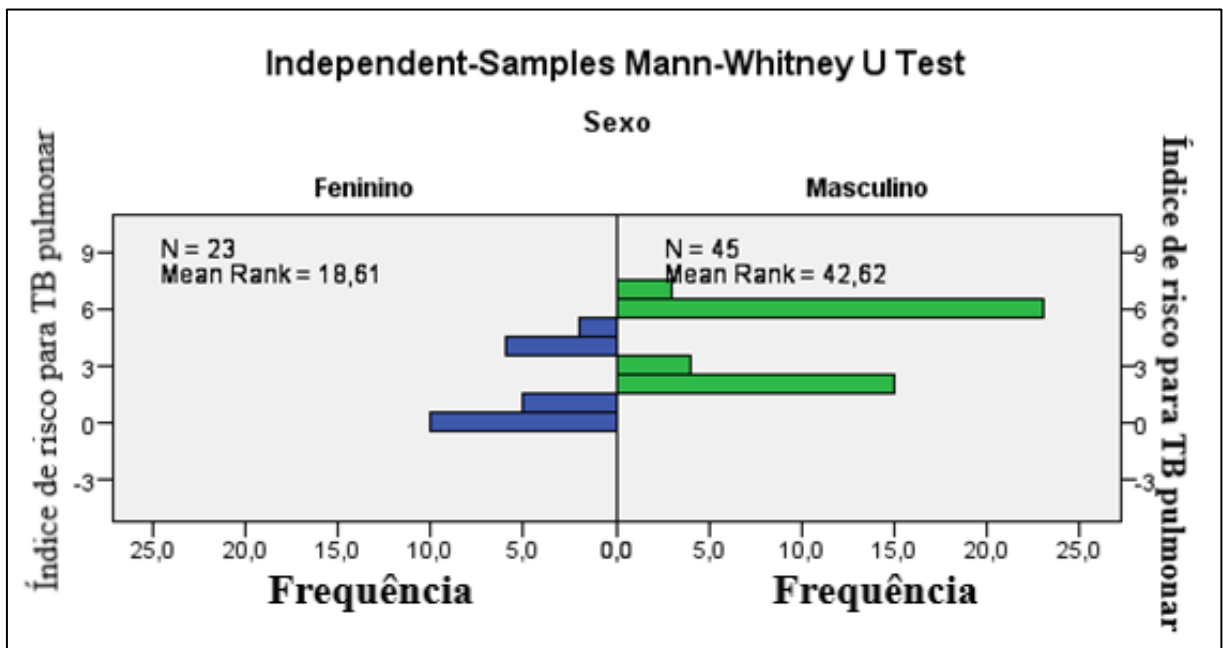


Figura 11. Comparação dos ranks médios do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar de acordo com o sexo de pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

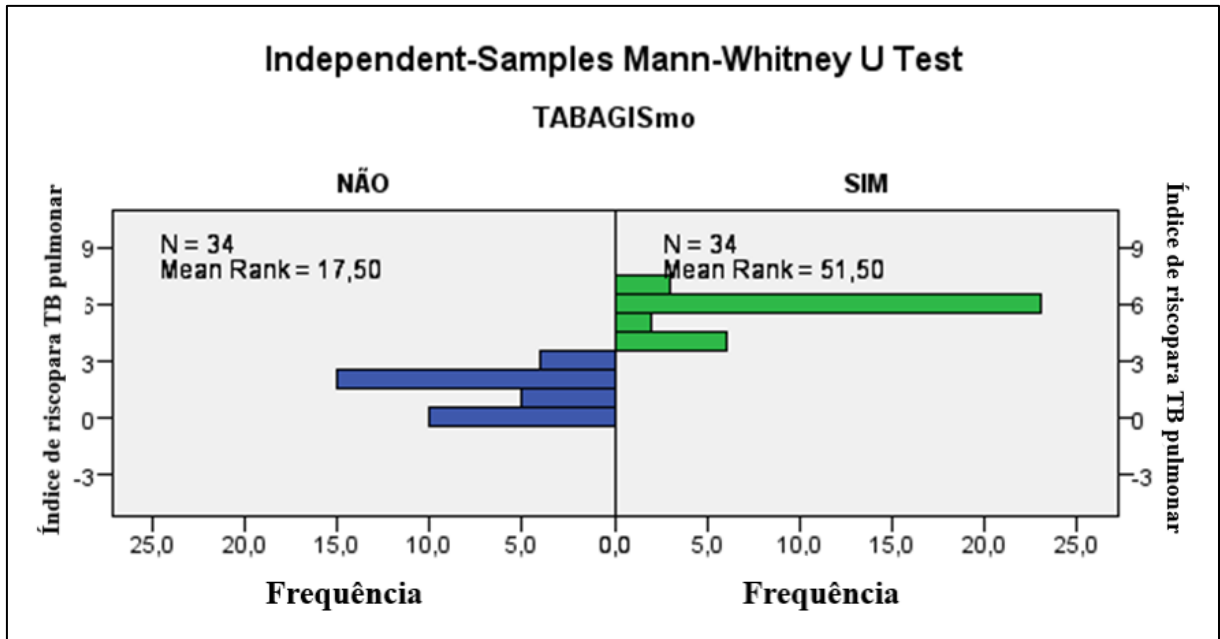


Figura 12. Comparação dos ranks médios do Índice de Risco de Prognóstico da tuberculose pulmonar de acordo com o hábito de fumar de pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

As curvas ROC desenhadas para avaliar o desfecho clínico associados as variáveis investigadas neste estudo estão demonstradas na Figura 12. As análises AUC estão demonstradas na tabela 6, nestas apesar de ter sido observadas discriminações moderadamente precisas para o risco de óbito por TB pulmonar para as variáveis sexo, idade e de PVHA a significância estatística não foi alcançada.

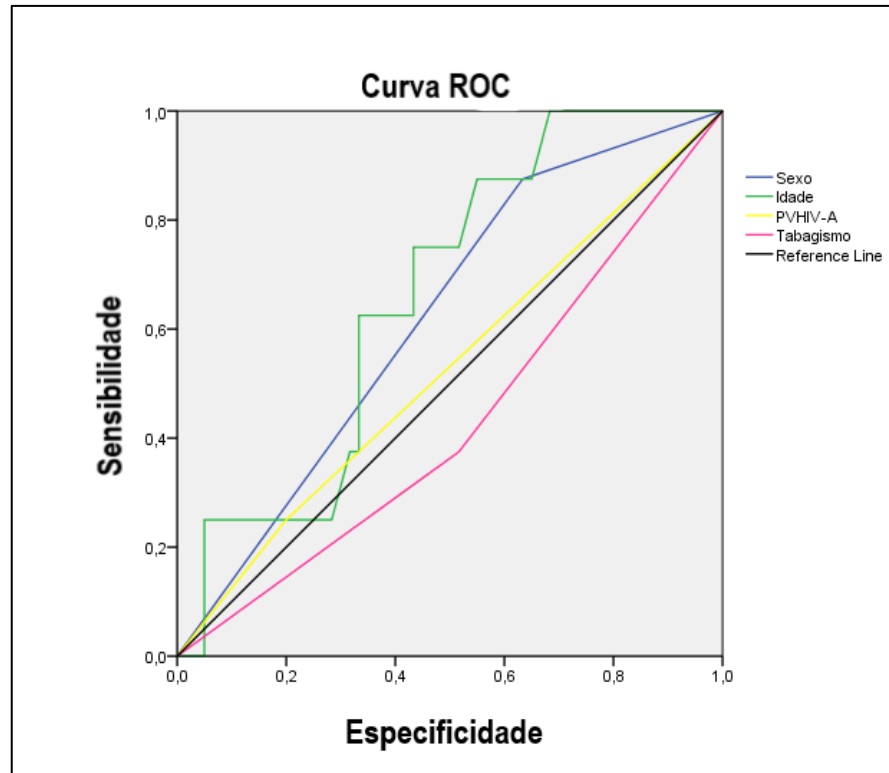


Figura 13. Curvas ROC discriminante para risco de óbito considerando as variáveis sexo, idade, PVHA e tabagismos para pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

Tabela 6. Área AUC da Curvas ROC para risco de óbito considerando as variáveis sexo, idade, PVHA e tabagismos para pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados no HUIBB no período de 2015 a 2020.

Resultado do teste de Variáveis	Área sob a curva			Intervalo de Confiança de 95%	
	Área	Erro padrão	<i>p</i> -valor	Limite inferior	Limite superior
Sexo	0,621	0,095	0,270	0,434	0,807
Idade	0,662	0,084	0,138	0,498	0,827
PVHA	0,525	0,112	0,819	0,306	0,744
Tabagismo	0,429	0,107	0,518	0,219	0,639

7.0. DISCUSSÃO

No presente estudo todos os pacientes hospitalizados no período de 2015 a 2020 foram confirmados para TBP pelo método de baciloscopia e histopatologia. A prevalência e incidência da doença, considerando a amostra analisada, decaíram ao longo do tempo, particularmente antes da pandemia da COVID-19, no período de 2015 a 2017. De acordo com o Ministério da Saúde (2021), a tuberculose (TB) continua sendo um importante problema de saúde pública mundial. Estima-se que em 2019, no mundo, cerca de dez milhões de pessoas desenvolveram tuberculose pulmonar (TBP) e 1,2 milhão morreram devido à doença.

O Brasil continua entre os 30 países de alta carga para a TBP e para coinfeção TB-HIV1,2. Em 2020, o país registrou 66.819 casos novos com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes. Em 2019, foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos por este agravo, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes (MS, 2021).

Os dados deste trabalho verificaram queda no número de casos refletindo o cenário nacional e mundial. De acordo os dados do Boletim epidemiológico do Ministério da saúde (2021), houve uma tendência de queda entre os anos de 2011 e 2016, porém no período de 2017 a 2019 o coeficiente de incidência de TBP no país aumentou. Tal qual ao observado neste estudo, em 2020, em momento de pandemia pela COVID-19, observou-se uma queda acentuada dessa taxa em comparação com o ano anterior.

O declínio na incidência de TB tem ocorrido em todo o mundo cerca de 2% ao ano e entre 2015 e 2020 a redução acumulada foi de 11% (MS, 2021). No Estado do Pará, na contramão do que vem ocorrendo no mundo, os casos subiram no período de 2015 a 2019 acumulando alta de 32%. Mas no período entre 2020 e 2021 registrou queda de 20% (MS, 2022). Este cenário não se compara aos dados deste estudo que acumulou queda de 80,7% no período de 2015 a 2020.

Mundialmente a redução dos casos deve-se as medidas de combate e controle da doença, com destaque para o diagnóstico e tratamento precoce e, em alguns casos, ao tratamento supervisionado, e aos serviços de vigilâncias da TBP. Todavia, é importante mencionar que a esta enfermidade continua sendo um problema de saúde pública, especialmente em área em desenvolvimento econômico e social e entre pessoas que vivem com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

(HIV) (ADIGUN & SINGH, 2022). Fatores de risco biológico, como ser do sexo masculino, fatores de predisposição genética, ambiental e hábitos de vida, como consumir álcool e fumar colaboram para os índices ainda elevados desta doença em todo o mundo.

Nesta amostra, a proporção de homens afetados foi cerca de 2 vezes maior do que a de mulheres. Estudos anteriores (PACHECO & JACOCIUNAS, 2021; MARQUES *et al.*, 2018; SILVA, 2017) também reportaram essa tendência do sexo masculino com baciloscopia positiva desenvolver mais a tuberculose pulmonar do as mulheres.

Oliveira e colaboradores (2020) reportaram que a prevalência aumentada de TBP entre homens é comum em todas as faixas etárias, devido à maior exposição deles aos fatores de risco ambiental, como as diferenças culturais no desempenho de papéis entre os sexos, que engloba, entre outros, o estilo de vida e a procura limitada pelos serviços de saúde por parte dos homens (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Na maioria dos países, a taxa de notificação de TBP é duas vezes maior em homens do que em mulheres (OMS, 2021), independentemente da etnia ou localização geográfica. Em uma grande metanálise, incluindo 29 pesquisas de 14 países, um forte viés masculino também foi encontrado tanto nas notificações quanto na prevalência de TBP. No estudo de Holmes e colaboradores (1998) os dados epidemiológicos mostraram que homens e mulheres diferem na prevalência da infecção, taxas variadas de progressão, diferenças na incidência da doença clínica e taxas de mortalidade (HOLMES *et al.*, 1998).

A causa desse viés do sexo masculino não é totalmente compreendida, mas pode incluir fatores socioeconômicos e comportamentais, como a subnotificação de casos femininos e/ou acesso à saúde (LOTTER *et al.*, 2013 PINZAN *et al.*, 2010; HAMID *et al.*, 2004; BORGDORFF *et al.*, 2000). No entanto, considerando as subnotificações de casos de TBP entre as mulheres, isso pode influenciar o viés, mas não podem explicar totalmente a tendência global dos homens serem mais afetados pela tuberculose pulmonar em comparação às mulheres (NHAMOYEBONDE *et al.*, 2014).

Um fator que poderia explicar isso, é a influência dos hormônios sexuais no sistema imunológico. As respostas imunes podem ser moduladas pelo estrogênio e testosterona (BOTHAMLEY, 2021), cujos efeitos modulatórios desses hormônios

devem-se à composição genética inerente ao sexo biológico, especificamente relacionados à presença diferenciada do cromossomo X nos homens e mulheres.

O cromossomo X contém uma alta densidade de genes relacionados ao sistema imunológico e elementos reguladores que estão amplamente envolvidos nas respostas imunes inata e adaptativa (SCHURZ *et al.*, 2019), e por isso muitas doenças apresentam um claro viés sexual, devido a influência do efeito do cromossomo X, dos genes ligados ele e aos mecanismos de sua inativação, nas fêmeas, e que também é responsável pela expressão característica dos hormônios sexuais contribuindo para essas diferenças (BIANCHI *et al.*, 2012).

Nesta perspectiva, tem sido demonstrado que as mulheres têm um sistema imunológico mais robusto, e isso é em parte mediado pelos hormônios sexuais que controlam o desenvolvimento e a maturação das células imunes, a exemplo dos linfócitos T auxiliares tipo I (Th1), macrófagos, neutrófilos, todas envolvidas no combate à tuberculose.

Enquanto no homem a testosterona regula positivamente a Interleucina-10 e negativamente o Interferon- γ (PINZAN *et al.*, 2010), na mulher, o estrogênio aumenta a produção de IFN- γ , TNF α e IL-12 e suprime a produção de IL-10 (LOTTER *et al.*, 2013).

Os macrófagos, que desempenham um papel central no controle da TBP através da morte ativa de micobactérias, também são influenciados pelos hormônios sexuais. O hormônio feminino estradiol aumenta a ativação de macrófagos (NEYROLLES & QUINTANA-MURCI, 2009) enquanto a testosterona regula negativamente a ativação dessas células, diminuindo a expressão de TLR4, um receptor vital para detectar *M. tuberculosis* e iniciar a resposta imune inata (FISH, 2008).

Outra via importante de proteção contra a tuberculose é a ativação de neutrófilo devido sua capacidade fagocítica e serem predominantemente infectados na tuberculose pulmonar (EUM *et al.*, 2010). O recrutamento destas células para áreas de infecção precisa ser equilibrado, pois o número insuficiente e excessivo de neutrófilos pode ter um efeito prejudicial na patologia do tecido e parece que, a testosterona diminui a ativação dos neutrófilos enquanto o estrogênio a aumenta, mas o efeito disso na TBP é desconhecido e requer mais investigação (DEITCH *et al.*, 2006).

Neste estudo a média de idade dos pacientes foi de 45 anos e não diferiu entre homens e mulheres, um segmento de pessoas maduras. Sabe-se que as diferenças na resposta imunológica variam com a idade e o estado fisiológico do indivíduo. Com o envelhecimento, a resposta imune tende a ser deficitária devido à imunossenescência, que causa alterações na memória imune, consequência da redução da produção e das ações de certas linhagens de linfócitos T, principalmente CD45RA(+) CD28(+) que são capazes de produzir IL-2 e IL-4, cujas funções Treg atuam no controle da exacerbação da expressão de citocinas pró-inflamatórias, prevenindo danos teciduais (PFISTER G, 2006).

Em relação ao hábito de fumar, as proporções entre homens e mulheres fumante e não fumantes, idade, viver com HIV-aids, desfecho clínico e tempo de internação não foram diferentes. Porém, a proporção de homens fumantes foi maior do que a mulheres. Neste aspecto, a tuberculose pulmonar tende a ser mais agressiva nos homens que fumam, porque nestes casos dois fatores agem sinergicamente para o agravamento da doença, a própria biologia do sexo masculino e o fator de risco ambiental, que seria o uso do fumo.

As análises do índice de risco para tuberculose pulmonar elaborado neste estudo, a partir do agrupamento das variáveis de risco, demonstrou que homens têm índice de risco para tuberculose pulmonar maior do que as mulheres cerca de 2,63x maior e, se for fumante, o risco é 4,12x maior em relação aos não fumantes. Então, dada a natureza multifatorial desta doença, e considerando o tabagismo como um dos fatores de risco ambiental para a tuberculose pulmonar, uma das hipóteses seria o fato da fumaça do cigarro atuar preponderantemente na patogênese desta doença, pois ela altera a função ciliar, reduz a resposta imune dos macrófagos, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (VAN ZYL SMIT *et al.*, 2010).

Os macrófagos alveolares ligam-se ao bacilo através dos receptores do complemento 1, 3 e 4. Os linfócitos ativados liberam citocinas enquanto recrutam macrófagos, fibroblastos e outros linfócitos. A principal citocina envolvida na formação do granuloma é o TNF- α , que é liberado pelos macrófagos imediatamente após a exposição aos antígenos do *M. tuberculosis*. O TNF- α ativa macrófagos e células dendríticas. Em fumantes, a nicotina, age por meio do receptor nicotínico $\alpha 7$ e reduz a produção de TNF- α pelos macrófagos, impedindo sua ação protetora e favorecendo

o desenvolvimento da tuberculose (SILVA *et al.*, 2018; COSIO *et al.*, 2009; NORTH & JUNG, 2003).

As análises sob a curva ROC, (área AUC) demonstraram uma tendência de discriminação moderada para o risco de óbito para o sexo masculino, idade elevada e viver com HIV, porém a significância estatística não foi alcançada, provavelmente em decorrência do pequeno número amostral e a ausência de um grupo controle, que poderiam ajudar a melhor demonstrar que essas são variáveis de risco para óbito por tuberculose pulmonar.

Os resultados obtidos neste estudo tendem a apoiar as hipóteses de que ser homem, fumante, vivendo com HIV-aids e com idade avançada constitui risco para tuberculose pulmonar, inclusive de óbito, porém, devido suas limitações em decorrência da própria natureza da pesquisa, de ser analítica e descritiva e não experimental; do tamanho da amostra e da ausência de um grupo controle, não permitiram esclarecimentos aprofundados desses achados. Assim, novas abordagens com estudos controlados são fundamentais para compreender as diferenças na evolução prognóstica da tuberculose nos homens fumantes ou não em relação as mulheres, para que se identifique grupos de riscos, a fim de adoção de condutas prognóstica, terapêutica e de prevenção mais assertivas e, também para implementação de política de saúde pública sistemática, que sejam determinísticas para redução/eliminação da tuberculose pulmonar no Estado do Pará.

8.0. CONCLUSÕES

- A prevalência e incidência da doença decaíram ao longo do tempo acumulando queda de 80,7% no período de 2015 a 2020;
- A proporção de homens afetados foi cerca de 2 vezes maior do que a de mulheres;
- A média de idade dos pacientes foi de 45 anos e não diferiu entre homens e mulheres;
- Em relação ao hábito de fumar, a proporção de homens fumantes foi maior do que a mulheres, porém não diferiram quando se comparou a idade, viver com HIV-A, desfecho clínico e tempo de internação;

- O índice de risco prognóstico para tuberculose pulmonar entre os homens e os fumantes foi cerca e 2,63 e 4,12; quando comparados às mulheres e não fumantes, respectivamente;
- Os resultados obtidos neste estudo tendem a apoiar as hipóteses de que ser homem, fumante, vivendo com HIV-aids e com idade avançada constitui risco para tuberculose pulmonar, inclusive de óbito, então é necessária a implementação de política de saúde pública sistemática redução/eliminação da tuberculose pulmonar para este segmento de pacientes no Estado do Pará.

REFERÊNCIAS

ADIGUN, R., SINGH, R. **Tuberculosis**. 2022 Jan 5. In: StatPearls d. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.PMID: 287229 and45 **Free Books & Documents**.

AGUILAR, J.P. et al. Smoking and pulmonary tuberculosis treatment failure: a case-control study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, n. 2, p. e20180359, 2019.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (Org.). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013.

BIANCHI, I.; LLEO, A.; GERSHWIN, M.E.; INVERNIZZI, P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun*. 2012;38(2–3):J187–92.

BORGDORFF, M.W.; NAGELKERKE, N.J.; DYE, C; NUNN, P. Gender and tuberculosis: a comparison of prevalence surveys with notification data to explore sex differences in case detection. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2000;4(2):123–32.

BOTHAMLEY GH. Male Sex Bias in Immune Biomarkers for Tuberculosis. *Front Immunol*. 2021 Mar 16; 12:640903. doi: 10.3389/fimmu.2021.640903. eCollection 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Conjunta n 10, de 16 de abril de 2020. Aprova o protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo. *protocolo-clinico-e-diretrizes-terapêuticas-do-tabagismo.pdf*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 67p. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-do-tabagismo.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Controle do tabaco no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tabagismo/controle-tabaco-brasil>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Dados e números da prevalência do tabagismo. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Política nacional. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/observatório-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/politica-nacional>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Produção de fumo e derivados. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/observatório-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/producao-fumo-e-derivados>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Tabagismo. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tabagismo>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 366p, abr. 2020.

BURUSIE, A. et al. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, v. 15, n. 9, p. e0239333, 17 set. 2020.

CHAVES TORRES, N. M. et al. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. PLoS ONE, v. 14, n. 12, p. e0226507, 27 dez. 2019.

CHU, A. L. et al. Smoking Cessation in Tuberculosis Patients and the Risk of Tuberculosis Infection in Child Household Contacts. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 73, n. 8, p. 1500–1506, 28 maio 2021.

COSIO, M.G.; SAETTA, M.; AGUSTI, A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009;360(23):2445- 54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804752>.

DE VARGAS, K. R. et al. Smoking prevalence and effects on treatment outcomes in patients with tuberculosis. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 67, p. 406–410, 27 ago. 2021.

DEITCH, E.A.; ANANTHAKRISHNAN, P.; COHEN, D.B.; XU, D.Z.; FEKETEOVA, E.; HAUSER, C.J. Neutrophil activation is modulated by sex hormones after traumahemorrhagic shock and burn injuries. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 291(3):H1456–65.

DHEDA, K. et al. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. Respiriology, v. 15, n. 3, p. 433–450, 2010.

EUM, S.Y.; KONG, J.H.; HONG, M.S.; LEE, Y.J.; KIM, J.H.; HWANG, S.H. *et al.* Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. Chest. 2010;137(1):122–8.

FISH, E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. Nat Rev Immunol. 2008;8(9):737–44.

HAMID, S.M.A.; DECLERCQ, E.; VAN-DEUN, A.K.A.R.S. Gender differences in tuberculosis: a prevalence survey done in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2004;8(8):952–7.

HOLMES, C.B.; HAUSLER, H.; NUNN, P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1998;2(2):96–104.

IGLESIAS, R. M. et al. Estimating the size of illicit tobacco consumption in Brazil: findings from the global adult tobacco survey. Tobacco Control, v. 26, n. 1, p. 53–59, jan. 2017.

JEYASHREE, K. et al. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes. The Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 1, p. CD011125, 18 jan. 2016.

LEUNG, C. C. et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. European Respiratory Journal, v. 45, n. 3, p. 738–745, 1 mar. 2015.

LEWINSOHN, D. M. et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 64, n. 2, p. 111–115, 15 jan. 2017.

LOTTER, H.; HELK, E.; BERNIN, H.; JACOBS, T.; PREHN, C.; ADAMSKI, J., *et al.* Testosterone increases susceptibility to amebic liver abscess in mice and mediates inhibition of IFN γ secretion in natural killer T cells. PLoS One. 2013;8(2):e55694.

MACIEL, E. L. et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, v. 17, n. 2, p. 225–228, fev. 2013.

MARQUES, C.C.; MEDEIROS, E.R.; SOUZA, M.E.S.; MAIA, M.R.; SILVA, R.A.R.; FEIJÃO, A.R.; PINTO, E.S.G. Casos de tuberculose coinfectados por VIH en el estado del noreste brasileño. Enfermería Actual de Costa Rica. 2019;(36):62-76. DOI:

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SVS - Boletim Epidemiológico | Número Especial | Mar. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net, acesso 26 de julho de 2022.

NACHIAPPAN, A. C. et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. RadioGraphics, v. 37, n. 1, p. 52–72, jan. 2017.

NEYROLLES, O AND QUINTANA-MURCI, L. Sexual inequality in tuberculosis. PLoSMed. 2009;6(12):e1000199

NHAMOYEBONDE, S. AND LESLIE, A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. J Infect Dis. 2014;209(Suppl 3):S100–6.

NORTH, R.J. AND JUNG, Y.J. Immunity to tuberculosis. Ann Rev Immunol. 2004;22:599-623. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-AS 3.0 IGO.

PACHECO, L.S AND JACOCIUNAS, L.V. Prevalência de tuberculose pulmonar no Brasil: uma revisão bibliográfica. Ciência em Movimento - Biociências e saúde, v. 23, n. 47, dezembro de 2021.

PALACIOS, A. et al. Instituto de efetividade Clínica e Sanitária. A importância de aumentar os impostos do tabaco no Brasil. Buenos Aires, Argentina. Dez. 2020.

PFISTER G. Naive T Cells in the Elderly: Are They Still There? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:152–7. <https://doi.org/10.1196/annals.1354.018>.

PINZAN, C.F.; RUAS, L.P.; CASABONA-FORTUNATO, A.S.; CARVALHO, F.C.; ROQUE-BARREIRA, M.C. Immunological basis for the gender differences in murine *Paracoccidioides brasiliensis* infection. *PLoS One*. 2010;5(5):e10757.

RABAHI, M. F. et al. Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 6, p. 472–486, dez. 2017.

RABAHI, M. F. Tuberculose e tabagismo. *Pulmão RJ*, p. 46–49, 2012.

SCHURZ et al. *Human Genomics* (2019) 13:2 <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>.

SHOLZE, A. R. et al. Associação do tabagismo com a tuberculose e seus desfechos negativos: uma revisão sistemática. *Advances in Nursing and Health*, v. 1, n. 0, 9 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/anh/article/view/38425>>. Acesso em: 22 jun. 2022.

SILVA, D.R.; MUÑOZ-TORRICO, M.; DUARTE, R.; GALVÃO, T.; BONINI, E.H.; ARBEX, F.F.; ARBEX, M.A.; AUGUSTO, V.M.; RABAHI, M.F.; MELLOM F.C.Q. Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):145-152.

SILVA, L. C. C. DA et al. Smoking control: challenges and achievements. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 42, n. 4, p. 290–298, ago. 2016.

SILVA, P.D. Tuberculose no Tocantins: perfil epidemiológico dos casos de retratamento e fatores associados à recidiva e ao abandono. 2017; 64 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

SILVA1, A. et al. Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. v. 44, n. 2, p. 145–152, 2018.

SILVA1, D. R. et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. v. 47, n. 2, p. e20210054–e20210054, 2021.

VAN ZYL SMIT, R.N.; PAI, M.; YEW, W.W.; LEUNG, C.C.; ZUMLA, A. BATEMAN, E.D.; *et al.* Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):27-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072909>.

WHITEHOUSE, E. et al. A systematic review of the effectiveness of smoking cessation interventions among patients with tuberculosis. *Public Health Action*, v. 8, n. 2, p. 37–49, 21 jun. 2018.